

INHIBIR EGFR Y C-RAF REVIERTE EL ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

Investigadores liderados por Carmen Guerra y Mariano Barbacid del CNIO han logrado eliminar, en ratones modelo, el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC), una de las formas más agresivas de tumor y de las que más resistencia presenta a los tratamientos actuales, con una supervivencia menor al 7% a los 5 años. En el 95% de los casos de PDAC, la mutación iniciadora tiene lugar en el oncogén *KRAS*. Utilizando una generación de ratones genéticamente modificados desarrollados en los últimos años, han podido evaluar el potencial terapéutico de dos dianas im-

plicadas en la señalización de las oncoproteínas *KRAS*: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la quinasa c-RAF. El estudio, publicado en *Cancer Cell*, describe que la ablación sistémica de la expresión de EGFR y c-RAF resulta

inhibidores del EGFR) debido a la ausencia de efecto sobre las vías MAPK y PI3K en tejidos normales. Mediante el estudio del perfil transcripcional vieron que la respuesta a esta terapia dirigida correlaciona con los perfiles observados en pacientes de PDACs. En ratones EGFR y c-RAF *knockdown*, demostraron también el cese de proliferación de injertos de PDAC derivados de pacientes con mutaciones *KRAS/TP53*. Así, este estudio abre un camino al desarrollo de dianas dirigidas a pacientes de PDAC, especialmente de inhibidores selectivos de c-RAF que conservan la actividad de MAPK y PI3K. ■

El estudio abre un camino al desarrollo de dianas dirigidas a pacientes de PDAC.

en una regresión completa de un subtipo de PDAC inducido por mutaciones en *Kras/Trp53*. Además, la eliminación de EGFR y de c-RAF sólo produce toxicidad menor (dermatitis ya observada en pacientes tratados con

Blasco MT, Navas C, Martín-Serrano G, Al-Shahrour F, Guerra C, Barbacid M. 2019. Complete regression of advanced pancreatic ductal adenocarcinomas upon combined inhibition of EGFR and C-RAF. *Cancer Cell*. 35:573-87.

EL ESTRÉS DE RETÍCULO ACELERA LA ATEROSCLEROSIS EN PROGERIA

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) es un trastorno extremadamente raro caracterizado por un envejecimiento prematuro, causado por una variante mutante de la lamina A denominada progerina. Los pacientes mueren durante la adolescencia por infarto de miocardio o ictus cerebral, aun cuando presentan niveles normales de colesterol en suero. Actualmente no existe un tratamiento efectivo dirigido a la aterosclerosis inducida por progerina. Una característica de la HGPS es la pérdida masiva de células musculares lisas de la pared vascular (VSMC), que acelera la aterosclerosis. Sin embargo, los mecanismos que conducen a la muerte de las VSMC impulsada por la progeri-

na están poco explorados. En esta investigación colaborativa llevada a cabo por los grupos liderados por Vicente Andrés (CNIC) y Carlos López-Otín (Univ. de Oviedo) y mediante análisis transcriptómico, identificaron estrés de retículo (ER) y la posterior respuesta a proteínas

(TUDCA), una chaperona química que aumenta la tolerancia al ER, retrasa la pérdida de VSMC e inhibe la formación de placa aterosclerótica en ambos modelos progeroides alimentados con una dieta rica en grasas. Además, TUDCA prolonga la supervivencia en el modelo específico de VSMC alimentado con dieta normal. Así, este estudio identifica un mecanismo subyacente de la enfermedad cardiovascular en HGPS que podría ser dirigido a pacientes. Además, estos hallazgos pueden ayudar a comprender otras enfermedades vasculares asociadas con la muerte de VSMC y proporcionar información sobre el daño vascular asociado al envejecimiento relacionado con la acumulación de formas tóxicas no procesadas de la lamina A. ■

El ácido taurodesoxicólico retrasa la formación de placa aterosclerótica en modelos de progeria.

desplegadas como impulsores de la muerte de VSMC en dos modelos de ratón de HGPS que exhiben expresión de progerina ubícu o específica de VSMC. Además, demostraron que esta vía está activada en pacientes HGPS. El tratamiento con ácido tauroursodeoxicólico

Hamczyk MR, Villa-Bellosta R, Quesada V, Gonzalo P, Vidak S, Nevado RM, Andrés-Manzano MJ, Misteli T, López-Otín C, Andrés V. 2019. Progerin accelerates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle cells. *EMBO Mol Med*. 11(4). pii: e9736.