



ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;1:3-5

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## Editorial:

# ANÁLISIS MUTACIONAL DE K-Ras EN CARCINOMA COLORRECTAL METASTASICO. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

**Marta Herreros-Villanueva\* y Carlos García-Girón\*\* .**

\* Unidad de Investigación y \*\* Servicio de Oncología.  
Hospital General Yagüe. Burgos. España

[mhv @ hgy.es](mailto:mhv@hgy.es)

### English version

El gen Ras, codifica para una proteína G de membrana que actúa como un interruptor molecular en la transducción de señales relacionadas con la proliferación y diferenciación celular. Hasta el momento se han descrito tres proto-oncogenes Ras que codifican pequeñas GTPasas (H-Ras, N-Ras, K-Ras4A y K-Ras4A). Estas proteínas se encuentran unidas a membrana y operan como moléculas binarias que se ciclan entre formas inactivas, unidas a GDP y formas activas que llevan unido GTP 1. Cada GTPasa posee la capacidad de transducir señales desde los receptores hasta el citoplasma a través de rutas efectoras que regulan el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. La GTPasa, K-Ras se localiza en el cromosoma 12p12 y tiene aproximadamente 45 Kb de extensión 2. La proteína codificada por este gen adopta una conformación estructural con un peso de 21 Kd, se localizan en la membrana plasmática y participa en la vía de transducción de señales y en diferenciación celular 3, 4.

La conformación activa de Ras depende de la tasa de recambio GDP/GTP, estando inactiva cuando lleva unido GDP y activa cuando posee unido GTP 5. La unión de GDP o GTP depende de factores proteicos como el GEFs (factores de cambios de nucleótidos de guanina) que se une a Ras y acelera la disociación de GDP o de proteínas de unión de

actividad GTPasa (GAPs) que incrementa la actividad GTPasa intrínseca de Ras. Un defecto en la desactivación de este ciclo posee graves implicaciones sobre patologías humanas. Las proteínas que tienen puntos de mutación específicos que confieren insensibilidad GTPasa, permanecen bloqueadas en un estado permanente unido a GTP produciendo activación aberrante de cascadas de señalización dependientes de Ras<sup>6</sup>. Esto puede promover proliferación celular y protección frente a la apoptosis, por lo que aproximadamente el 30% de los cánceres humanos poseen Ras mutado. Estas mutaciones son frecuentes en cáncer colorrectal, pancreático, pulmonar, de vejiga, conducto biliar y tiroideo y su estudio pueden indicar pronóstico y predecir en parte, la respuesta a tratamientos. Las alteraciones cruciales de este gen, responsables de la alteración maligna, se encuentran en los codones 12, 13 y <sup>6</sup>17, <sup>8</sup>.

Una de las dianas actuales en mCRC es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual está activado en carcinogénesis colorrectal a través de la unión de un ligando en su dominio extracelular. La autofosforilación del dominio tirosin kinasa de EGFR activa las vías de señalización activadas incluyendo la constituida por Ras y en la que interfiere apoptosis, proliferación celular, angiogénesis y metástasis.

Estudios en los últimos años sobre tratamientos del de cáncer colorrectal metastático (mCRC) han mostrado buenas respuestas empleando terapias basadas en anticuerpos monoclonales como Panitumumab o Cetuximab, directamente relacionado con la activación de la ruta de señalización de K-Ras<sup>9, 10, 11, 12</sup>. Ambos anticuerpos están dirigidos contra el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR): Cetuximab es un anticuerpo humanizado mientras que Panitumumab es humano.

Además, recientemente distintos trabajos muestran que las mutaciones de K-Ras en estos tumores pueden tener implicaciones en la respuesta clínica a Panitumumab. Estos estudios indican que la eficacia en mCRC está confinada a pacientes con tumores que carecen de mutaciones en K-Ras. Así, los pacientes con K-Ras salvaje que reciben Panitumumab presentan mejores respuestas que los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte. Por el contrario, no existen diferencias entre los pacientes con mejor tratamiento de soporte y los que reciben Panitumumab cuando poseen K-Ras mutado<sup>13</sup>.

La conclusión es que Panitumumab y Cetuximab mejoran la tasa de supervivencia libre de progresión y mejoran la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal que no poseen mutaciones en K-Ras. Debido a que se requiere K-Ras salvaje para observar eficacia en pacientes con mCRC, debe ser considerado el análisis mutacional de K-Ras como criterio de selección de pacientes candidatos a recibir terapia Panitumumab o Cetuximab.

## REFERENCIAS

- 1.- Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4, 373-384.

- 2.- Mu DQ, Peng YS, Xu QJ. Values of mutations of K-Ras oncogene at codon 12 in detection of pancreatic cancer: 15-year experience. *World J Gastroenterol* 2004;10:471 -475.
- 3.- Roa JC, Roa I, de Aretxabala X, Melo A, Faria G, Tapia O. Mutacion del gen K-Ras gene en el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chil* 2004;132:955-60.
- 4.- Walsh AB, Bar -Sagi D. Differential activation of the Rac pathway by Ha-Ras and K-Ras. *J Biol Chem* 2001;276:15609 -15615.
- 5.- Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily a conserved switch for diverse cell functions. *Nature*. 1990; 348:125-132.
- 6.- Downward J. Targeting Ras signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-22.
- 7.- Kiaris H, Spandidos DA: Mutations of Ras genes in humantumours (Review). *Int J Oncol*. 1995; 7: 413-421, .
- 8.- Finkelstein SD, Sayegh R, Bakker A and Swalsky P: Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-Ras-2 analysis. *Arch Surg* 1993; 128: 526-531.
- 9.- Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK Pathway in the Treatment of Cancer. *Onkologie* 2002;25: 511-518.
- 10.- Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, Zakowski MSF, Heelan RT, Kris MG, Varmus HE. K-Ras Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PloS Medicine*. 2005; 2:57-61.
- 11.- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. K-Ras Mutation Status is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-3995.
- 12.- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, Siena S, Bardelli A. *Cancer Res* 2007;67: 2643-2648.
- 13.- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-Type K-Ras Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 3; [Epub ahead of print]