

La Dra. Guerra estudió Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y realizó su Tesis Doctoral es la regulación molecular de la función de los adipocitos marrones de ratón bajo la dirección de los Dres Margarita Fernández de Castro y Manuel Benito de las Heras, en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia, UCM. Posteriormente, realizó una estancia postdoctoral en “The Jackson Laboratory” (Bar Harbor, Maine, USA), centro de reconocido prestigio en genética de ratón y desarrollo de modelos animales, en el grupo del Dr LP Kozak. Su trabajo se centró en el estudio de la obesidad mediante el desarrollo de modelos de ratón (knock-outs, knock-ins y transgénicos; utilizando el sistema condicional Cre/LoxP), así como técnicas de mapeo genético (QTL analysis): detección y clonaje de nuevos genes implicados en la activación del tejido adiposo marrón. Estos proyectos le permitieron adquirir un amplio conocimiento y manejo de las técnicas de clonaje, de las células ES y de la caracterización del fenotipo de los diferentes modelos.

La Dra. Guerra trabaja, como Investigadora en el grupo de Oncología Experimental dirigido por el Dr. Barbacid desde septiembre de 1998, en el estudio del papel de los genes Ras en el desarrollo tumoral y en las alteraciones del desarrollo en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en Madrid. Además de su experiencia en la generación de estirpes genéticamente modificadas, posee amplia experiencia en la caracterización de tumores y análisis general de la patología de ratón. Así, cabe destacar el modelo knock-in condicional de K-Ras (**Guerra et al. Cancer Cell 4:111-120, 2003**) con el que se ha demostrado que la expresión generalizada de este oncogén produce lesiones de pulmón, y con el que se ha generado el modelo de cáncer de pulmón y de páncreas; modelo éste último en el que centra actualmente sus estudios.

Estudios realizados en cáncer de páncreas: Con el modelo knock-in de K-Ras descrito, hemos desarrollado un modelo de cáncer de páncreas que recapitula la patología humana (**Guerra et al., Cancer Cell 2007**). Con este modelo se ha demostrado que la expresión del oncogén K-Ras durante el desarrollo embrionario, específicamente en células acinares, produce el desarrollo de lesiones preneoplásicas (PanIN) que progresan a adenocarcinomas pancreáticos ductales (PDAC). La expresión del oncogén en la etapa adulta no da lugar a ninguna alteración salvo que dicha expresión tenga lugar en el contexto de pancreatitis. Además, la respuesta inflamatoria asociada a la pancreatitis promueve la progresión tumoral mediante la inhibición de la senescencia inducida por oncogenes. Nuestros resultados manifiestan la importancia de la pancreatitis como factor de riesgo para el desarrollo tumoral de páncreas en humanos (**Guerra et al., Cancer Cell 2007, 2011**). Además, hemos descrito mediante estrategias farmacológicas y genéticas, que EGFR es absolutamente esencial para el desarrollo de PDAC, incluso en ausencia del gen supresor de tumores p16Ink4a/p19Arf. En ausencia de p53 los tumores se desarrollan, aunque con mayor periodo de latencia y progresión más lenta, resultando en mayor supervivencia de los ratones (**Navas et al., Cancer Cell 2012**). Además, hemos descrito recientemente que la eliminación combinada de EGFR y c-Raf inhibe completamente el desarrollo tumoral (**Blasco et al., Cancer Cell 2019**). Gracias al desarrollo de nuevos modelos de ratón más sofisticados, hemos podido realizar la eliminación de estas dos dianas terapéuticas en tumores establecidos obteniendo la eliminación del 50% de los tumores estudiados (**Blasco et al., Cancer Cell 2019**). Aunque estos resultados son muy

esperanzadores, estamos actualmente trabajando en determinar el mecanismo de resistencia del otro 50% de tumores.

Por otro lado, estamos además estudiando el papel protumorigénico de los fibroblastos asociados a tumores (CAFs) de páncreas, y hemos identificado genes de expresión específica en CAFs que podrían tener valor terapéutico (**Djurec et al., PNAS, 2018**).

En paralelo a los estudios de cáncer de páncreas cabe destacar el desarrollo de los siguientes proyectos de:

- **Cáncer de pulmón y colon:** Hemos mostrado la existencia de senescencia en lesiones premalignas de pulmón (**Collado et al. Nature 2005**), y el desarrollo acelerado de tumores de pulmón en ausencia de p38, debido a la alteración de las células progenitoras (**Ventura, et al. Nature Genetics 2007**). Además, hemos realizado estudios genéticos de validación de dianas para el tratamiento de los tumores inducidos por oncogenes Ras: se validó el enzima farnesil transferasa con un modelo knock-out condicional (**Mijimolle et al., Cancer Cell 2005**); y describimos que la inhibición de cdk4 (mediante estrategias genéticas y farmacológicas) impide el desarrollo tumoral de pulmón (**Puyol et al., Cancer Cell 2010**). Recientemente hemos descrito el valor terapéutico de c-Raf, independiente de su actividad quinasa, en cáncer de pulmón (**Sanclemente et al., Cancer Cell 2018**). Además, la expresión del oncogén K-Ras no altera el intestino, pero acelera los efectos de la pérdida del supresor de tumores Apc (**Sansom et al., PNAS 2006**).

- **Modelos con mutaciones activantes de genes Ras que dan lugar a Rasopatías:** Hemos desarrollado modelos de ratón para estudiar los síndromes Costello y Noonan (**Hernández-Porras & Guerra, Methods in Molecular Biology 2016**).

Síndrome Costello: el knock-in del oncogén H-Ras nos ha permitido comparar las propiedades oncogénicas con otros oncogenes Ras in vivo y estudiar el Síndrome Costello; enfermedad congénita rara causada por la expresión de mutaciones activantes del gen H-Ras en las células germinales humanas. Este modelo reproduce muchas de las alteraciones del síndrome (dismorfia facial, cardiopatía,..). Además, desarrollaron hipertensión dependiente de angiotensina II; patológica desconocida, causante de la muerte súbita de los pacientes, quienes podrían beneficiarse de tratamientos antihipertensivos (**Schuhmacher et al. JCI 2008**).

Síndrome Noonan: el knock-in que expresa la mutación más frecuente del gen K-Ras en este síndrome (K-RasV14I) recapitula muchas de las alteraciones (retraso en el desarrollo, dismorfia facial, cardiopatías y JMML, leucemia mielomonocítica juvenil) y mostró además predisposición tumoral, incluido en páncreas (**Hernández Porras, et al., JOP 2016**). El tratamiento prenatal con inhibidores de MEK previene muchas de estas alteraciones (retraso del desarrollo, dismorfia facial y cardiopatía) (**Hernández Porras, et al., PNAS 2014; Rare diseases 2015**).