



El investigador Fernando Calvo en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

> SALAMANCA

En el camino de nuevas terapias para el cáncer de piel

Investigadores del Centro del Cáncer demuestran el papel crucial de las proteínas Sos1-Sos2 en la población de células madre epidérmicas / Postulan estas proteínas como dianas terapéuticas para patologías que afectan a los queratinocitos. Por **E. Lera**

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y se puede dividir en tres capas bien diferenciadas: la epidermis, la dermis y el tejido adiposo. Además, cuenta con múltiples e importantes funciones en el organismo; actúa como la primera barrera de protección frente a la entrada de organismos, además de ejercer como filtro de la radiación ultravioleta. Otro importante cometido es el de la regulación de la temperatura corporal. Destacan también la función reparadora de heridas y otras afectaciones epiteliales, las funciones sensitivas, de comunicación y las funciones de relación o atención.

Los queratinocitos son las células que producen una sustancia denominada queratina (contribuye a la impermeabilización y a la protección, ayudando a que la piel sea firme y elástica, y colabora también en la regeneración celular). De igual forma, los queratinocitos producen sustancias que permiten la comunicación con otras células de la piel y se renuevan cada dos semanas, ayudando al mantenimiento estructural de la piel.

Información clave que se suma

a la capacidad del cuerpo de autorregularse. Y es que, ante un estímulo, la célula desencadena una serie de respuestas biológicas reguladas, a través de la regulación de distintas rutas denominadas rutas de señalización celular. En este punto, el investigador Fernando Calvo explica que tenemos un estímulo, por ejemplo, la hormona del crecimiento, que se unirá a receptores específicos de la célula para esta hormona. «Esta unión provoca la activación de una proteína, que a su vez activa a otra y así de manera consecutiva (cascada de activación). La activación/inactivación de esta proteína determina que la célula active sus procesos de proliferación o diferenciación. En el escenario propuesto, la hormona del crecimiento favorecerá la proliferación y crecimiento de las células del hueso o las fibras musculares», señala.

Las proteínas Sos1 y Sos2 son «claves» en la regulación de una de estas rutas de señalización, denominada RAS-MAPK, y «esenciales» en el control de procesos celulares fundamentales como la proliferación, la migración o la supervivencia. «La importancia de

la correcta regulación de esta ruta se demuestra en que se encuentra afectada en una amplia mayoría de los procesos tumorales».

Este equipo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca se ha centrado en identificar la importancia de estas proteínas en distintos tipos celulares, tejidos, órganos e incluso a nivel del organismo. Tal es la importancia de las proteínas Sos1 y Sos2, asegura Calvo, que la eliminación de Sos1 en modelos murinos conducía la muerte de los ratones en la gestación. Además, si durante la etapa adulta se elimina la expresión de Sos1 y Sos2, esto deriva en la rápida muerte de los animales. «Estos resultados demostraron el papel clave de ambas proteínas en la supervivencia de los animales», incide.

Basándose en los resultados acumulados por este laboratorio junto con otros descritos por otros grupos de investigación nacionales e internacionales, se plantearon que la función de estas proteínas pudiera ser crucial en un tipo celular en el que no se había analizado hasta ahora, el queratinocito. Por lo tanto, el proyecto pretendía analizar el papel concreto de las pro-

teínas Sos1 y Sos2 en el mantenimiento de la homeostasis de los queratinocitos. En particular, estudiaron cuál era el efecto de la eliminación, individual o combinada, de Sos1 y Sos2 en la regulación de las rutas de señalización y su efecto en los procesos de proliferación, diferenciación y supervivencia.

Además, durante el desarrollo de esta investigación han descubierto una función no descrita de la proteína Sos2 y una población de células madre de la piel. Este cometido, a su juicio, es esencial para el proceso de regeneración de la piel y el ciclo de formación del pelo. Hasta llegar a ese punto, sostiene Fernando Calvo, han necesitado el desarrollo de un amplio abanico de procedimientos experimentales tanto in vitro como in vivo.

La identificación de las funciones concretas de las proteínas Sos1/Sos2 en poblaciones específicas de la piel, como son los queratinocitos y una subpoblación de células madre epidérmicas, permite postular dichas proteínas como dianas terapéuticas para patologías que afectan a los queratinocitos u otras poblaciones celulares de origen epidérmico, como el

cáncer de piel y el hirsutismo. No obstante, considera que las proteínas Sos1 y Sos2 podrían ser dianas terapéuticas contra las que actuar en aquellas patologías en las que existe una alteración de la regulación de la ruta de señalización RAS-MAPK, entre ellas numerosos tipos de cáncer.

El proyecto comenzó a finales del año 2018, cuando demostraron la importancia de las proteínas Sos1 y Sos2 en el mantenimiento de la homeostasis de la piel en condiciones normales. En concreto, cuando se eliminaban estas proteínas, el grosor de la piel se reducía de forma muy significativa. Además, en ese mismo trabajo analizaron si Sos1 y Sos2 participaban en procesos patológicos que afectan a la piel, como el cierre de una herida o el cáncer de piel.

«De forma muy llamativa, la eliminación de Sos1 y Sos2 reducía el número y tamaño de tumores, así como su grado de malignidad. Todo ello nos indicaba que ambas proteínas podrían postularse como nuevas dianas contra las que actuar en determinados procesos tumorales que afectan a la piel. Sin embargo, tenemos que considerar que la piel la componen distintos tipos celulares y aunque nuestros resultados sugerían que el efecto terapéutico de eliminar Sos1 y Sos2 en los tumores era debido a su acción en los queratinocitos, no existían certezas que lo demostraran», resume Fernando Calvo.

Por lo tanto, queriendo responder a esta pregunta comenzaron a desarrollar este proyecto que ha finalizado de forma satisfactoria. En próximas líneas de investigación que explorarán en el futuro llevarán a cabo el análisis de las proteínas Sos1/2 como dianas para evitar o, al menos, reducir el proceso de metástasis.