



## &gt; SALAMANCA

# El gen de las heridas sin cicatrizar que matan

Investigadores salmantinos confirman la importancia del gen *SNAI2* en el estroma en la progresión de los tumores / La sobreexpresión de este gen se acompaña de mala evolución en un subtipo de pacientes con cáncer de mama. Por **E. Lera**

**T**odo cáncer, incluido el de mama, es un crecimiento incontrolado de un tejido, es decir, de los materiales biológicos de los que está hecho el organismo, como músculo, hueso, piel, etcétera. El crecimiento de los tejidos debe de estar controlado, como ocurre durante la reparación de las heridas. En el cáncer ese crecimiento no está controlado y no obedece a los «intereses» del organismo.

El factor epidemiológico que más se asocia al desarrollo de cáncer de mama es la edad; y el que más protege, el embarazo temprano. Castilla y León es una comunidad con una población envejecida y escasa natalidad, ello hace que el cáncer de mama sea un problema en aumento. Dicho esto, el número de casos anuales en esta Comunidad es de cerca de 2.000 (de los algo más de 33.000 que se diagnostican en España). Es importante tener en cuenta que la región no llega a 2,5 millones de habitantes.

A nivel local, las llamadas de atención de esta enfermedad son bultos acompañados o no de signos cutáneos locales: retracción del pezón, ulceración, entre otros. El problema es la metástasis y sus síntomas que derivan de la invasión del tejido normal, al que no dejan ejercer su función. Por ello, la clínica dependerá de dónde las metástasis se localicen. Así, en el hueso puede haber fracturas; en el cerebro, ictus o crisis epilépticas; en el pulmón, una infección por obstrucción bronquial...

La mayor parte de los tumores de mama tienen buena evolución a los 5-10 años, sobre todo la enfermedad localizada, que recibe cirugía a la que se le puede añadir radioterapia. El cáncer con metástasis es de más difícil tratamiento y recibe distintos regímenes de quimioterapia; aunque las metástasis en hueso se controlan mejor que las viscerales.

El tratamiento también depende de los subtipos de cáncer de mama. Los que portan receptores hormonales, reciben tratamiento antiestrogénico. Los que expresan el receptor HER2 reciben tratamiento frente a esta molécula. En cambio, el tumor triple negativo (que carece de receptores de estrógenos, de progesterona y de HER2) no tiene tratamiento específico y recibe quimioterapia. También hay pruebas genéticas que ayudan a decidir la modalidad de terapia.

En este camino, investigadores del Centro del Cáncer de la Universidad de Salamanca (USAL) han confirmado la importancia del gen *SNAI2* en el estroma en la progresión de los tumores. En este senti-



Equipo de Jesús Pérez Losada en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

do, el científico Jesús Pérez Losada explica que en los tumores hay dos partes, las células tumorales (el parénquima) que están rodeadas por la segunda, el estroma.

«Las células estromales favorecen el crecimiento de las tumorales, generando vasos sanguíneos por los que reciben nutrientes y oxígeno. Esto también sucede en las heridas, en ellas hay un epitelio que crece y un estroma que le ayuda a crecer, hasta que se cierra la herida. Por ello, se ha dicho que los tumores son como 'heridas que no terminan nunca de cicatrizar'», explica el investigador para, más tarde, incidir en que el gen *SNAI2* se expresa de manera habitual en el estroma y puede hacerlo o no en el epitelio tumoral. En este estudio, quisieron saber cuál sería la función del gen *SNAI2* en el estroma tumoral del cáncer de mama.

Por tanto, han demostrado que el gen *SNAI2* es necesario para la correcta función del estroma tumoral. En ausencia de *SNAI2* en el estroma, tal y como señala, los tumores aparecen más tarde, crecen con más dificultad, tienen peor angiogénesis (irrigación sanguínea) y más zonas de necrosis (zonas de

tejido muerto). También observaron un defecto en la diseminación tumoral.

De forma previa, se había demostrado la importancia del gen *SNAI2*, expresado en las células tumorales, para la diseminación de estas. Aquí, han comprobado que el defecto de la función de *SNAI2* en el estroma también se traduce en una menor capacidad del tumor para diseminarse. Información que se suma a que la sobreexpresión de *SNAI2* en el estroma tumoral se acompaña de mala evolución en un subtipo de pacientes con cáncer de mama, las portadoras de tumores luminales B (expresan el receptor de estrógenos, pero no el de progesterona) y que son a la vez HER2 positivos.

Las ventajas de este proyecto, en su opinión, es que, puesto que la deficiencia de *SNAI2* estromal afecta al crecimiento local y a la diseminación a distancia, el desarrollo de inhibidores frente a la proteína *SNAI2* podría ser de utilidad. Además, la determinación de la expresión de *SNAI2* en el estroma de tumores luminales B HER2 positivos podría, a su parecer, ayudar a definir mejor el pronóstico de las

pacientes y plantear un tratamiento más personalizado.

«*SNAI2* es un gen que se expresa en múltiples tejidos de tipo mesenquimal, hasta el punto de ser considerado un marcador de estos tejidos, es decir, algo característico de ellos. El estroma tumoral es un tejido mesenquimal. Por esta razón, nos planteamos en qué medida el gen *SNAI2* podría ser importante para el desarrollo y función del estroma tumoral, en este caso en el cáncer de mama, y qué repercusión tendría su eliminación del estroma en la evolución de esta enfermedad», detalla Jesús Pérez Losada.

En este proyecto han trabajado de manera estrecha con el grupo de la doctora Sonia Castillo-Lluva de la Universidad Complutense de Madrid, investigadora co-senior del estudio. Además, ha sido un trabajo multidisciplinar, con las colaboraciones de los servicios de Oncología, Anatomía Patológica y Bioquímica del Hospital Universitario de Salamanca, el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca y las Unidades de Bioinformática y de Patología Molecular Comparada del Centro

del Cáncer. También han colaborado con instituciones extranjeras, como la Universidad Juntendo de Tokio y el Centro de Medicina Molecular de Maine. El científico del Centro del Cáncer recuerda a los investigadores de su laboratorio: Adrián Blanco, Lourdes Hontecillas, Roberto Corchado, Natalia García, Andrés Castellanos, María Sáez y Marina Mendiburu.

Pensando en una posible aplicación del estudio, avanza que sería interesante evaluar el efecto de la inhibición farmacológica de la proteína *SNAI2* en el desarrollo tumoral. Además, el laboratorio está interesado en estudiar los mecanismos por los que el embarazo protege frente al cáncer de mama. También mantiene una colaboración estable con el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Salamanca dirigido por la doctora Concepción Román para el estudio del carcinoma escamoso de piel. «Esta es una línea independiente del laboratorio a cargo del doctor Cañueto, médico dermatólogo de dicho Servicio y que hace unos años realizó la tesis doctoral con nosotros», aclara Pérez Losada.