



> SALAMANCA

El órgano más grande del cuerpo, bajo lupa

El Centro del Cáncer identifica dos proteínas que modulan el comportamiento de las células madre de la piel / Esta información desvela nuevas rutas que median la malignidad de los tumores, así como dianas terapéuticas. **E. Lera**

Escanear el órgano más grande del cuerpo es clave para detectar anomalías. Y es que cada cuatro minutos muere una persona en el mundo por cáncer de piel, un tumor que se puede prevenir estableciendo unos hábitos saludables y sencillos. El riesgo de padecer esta enfermedad es cuestión de la cantidad de exposición a los rayos ultravioletas que cada persona experimenta a lo largo de su vida. La piel tiene memoria, y cualquier quemadura del pasado se puede traducir en un melanoma. Conocer cada uno de sus movimientos arroja mucha información que en un momento dado puede salvarte la vida.

En este punto, investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca han demostrado que las proteínas Vav2 y Vav3 juegan «papeles muy importantes» en la regulación del número óptimo de células madre de la piel, así como de su función, la cual se basa en asegurar una regeneración adecuada de este tejido tras heridas, pérdida de pelo u otras agresiones físicas. También han descubierto que, junto a esta función normal y beneficiosa, estas proteínas contribuyen cuando están desreguladas a las propiedades malignas de estas células madre que generan tumores.

«Las funciones normales de estas proteínas son muy importantes, ya que la piel está bajo un proceso constante de regeneración. Dado su papel de defensa, tiene que ser regenerada de forma continua a lo largo de nuestra vida. De hecho, se calcula que cada uno de nosotros regeneramos toda nuestra piel completa en tan solo dos semanas», explica Xosé Bustelo, vicedirector del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

También es importante porque la piel es el órgano más grande de nuestro cuerpo, por tanto, es esencial conocer los procesos biológicos y mecanismos moleculares que determinan el desarrollo, mantenimiento y función de estas células a lo largo de nuestra vida. «Y esto no es fácil hacerlo, dado que las células madre representan un porcentaje minúsculo de las células que componen nuestra piel. Pese a ello, su capacidad regenerativa es asombrosa: cuando se activan, son capaces de regenerar las distintas células que componen la piel: los queratinocitos, el pelo, las glándulas sebáceas, etcétera».

De igual forma, a su parecer, las funciones de estas proteínas son fundamentales en procesos tumorales, puesto que su conversión en células madre cancerosas –denominadas de manera habitual como células iniciadoras de tumores– hace que se generen cánceres muy



El investigador Xosé Bustelo en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCO

malignos debido a que son muy indiferenciados y resistentes a terapias convencionales.

En concreto, en este trabajo trataron de averiguar cuál era el papel de estas dos proteínas, que son primas entre sí dado su grado de similitud estructural, en las células madre de la piel. En estudios previos ya habían visto que estas proteínas y, sobre todo una de ellas (Vav2), tenía papeles importantes en las células más diferenciadas de la piel (los queratinocitos), así como en la generación de propiedades malignas en los tumores derivados de dichas células. También vieron que este proceso estaba asociado a una desdiferenciación de los queratinocitos, la cual los llevaba a adquirir propiedades parecidas a las células madre. «Esto nos llevó a estudiar ya en detalle si estas proteínas también tenían funciones en las células madre de la piel y, si era así, cuáles eran los procesos moleculares y biológicos que mediaban», comenta Bustelo.

Para averiguar la mayor información posible recurrieron a ratones modificados genéticamente que, por un lado, tenían eliminada la función de estas proteínas y, por

el otro, tenían una de ellas (Vav2) activada de forma crónica. Así, pudieron ver cuál era el efecto en las células madre de la pérdida y de la ganancia de función de estas proteínas, respectivamente.

Lo que descubrieron fue que, cuando las eliminaban, los animales producían un número mucho menor de células madre que los ratones normales, un problema que se mantenía desde el nacimiento y a lo largo de su vida. Pudieron también demostrar que este problema surgía solo cuando eliminaban las dos proteínas al mismo tiempo, puesto que el uso de ratones carentes de cada una de ellas por separado no mostraba ningún problema. Además de un menor número, vieron que las células madre carentes de estas dos proteínas se activaban de manera muy deficiente, lo que conllevaba que la piel de estos ratones no se podía regenerar de forma adecuada cuando sufrían heridas o eran depilados.

A esto se suma, apunta el vicedirector, cuando estudian los ratones con la proteína Vav2 activada de forma crónica, encuentran lo contrario: «estos animales tenían mu-

chas más células madre que los ratones normales y, además, estas se activaban y funcionaban mucho más rápidamente que las células madre control. Como consecuencia de ello, estos ratones podían regenerar heridas y el pelo mucho más rápidamente que los ratones control no modificados genéticamente. Tras aislar estas células madre de estos dos modelos de ratón y los controles y realizar estudios de expresión génica con microchips, pudimos descubrir cuáles eran los procesos biológicos que regulaban estas proteínas, lo que nos llevó a conocer mucho mejor los mecanismos que controlan el número y actividad biológica de estas células».

Una vez llegados a este punto, se preguntaron qué función tenían estas proteínas en las células madre tumorales. «Eran también importantes o no? En este caso, vieron que la alteración de la función de estas dos proteínas no conllevaba ningún cambio en su número. Sin embargo, si comprobaron que la función de estas proteínas sí era muy importante para determinar todo el paquete de genes que se expresaba en estas condiciones.

Esto permitió, según expone,

descubrir nuevas rutas que median la malignidad de las células madre tumorales, así como dianas terapéuticas que, en un futuro próximo, puedan servir para interferir el crecimiento o las propiedades malignas de estas células. También hallaron 'firmas genéticas' Vav-dependientes que ofrecen la posibilidad de estratificar a los pacientes en función de su evolución futura, lo que reafirma la teoría de que los programas genéticos controlados por estas proteínas en las células madre tumorales están directamente asociados con la malignidad de los cánceres de piel.

En estos momentos, tal y como considera, tiene una importancia a nivel básico y preclínico, es decir, este trabajo les ha permitido desentrañar una ruta biológica que es «esencial» para determinar el número y función de las células madre normales y de las propiedades malignas de sus análogas tumorales. Debido a ello, saben ahora mucho mejor cómo funciona la piel, sobre todo en condiciones en las que se le exige una regeneración intensa (heridas, quemaduras, depilaciones) o un crecimiento descontrolado (tumores).