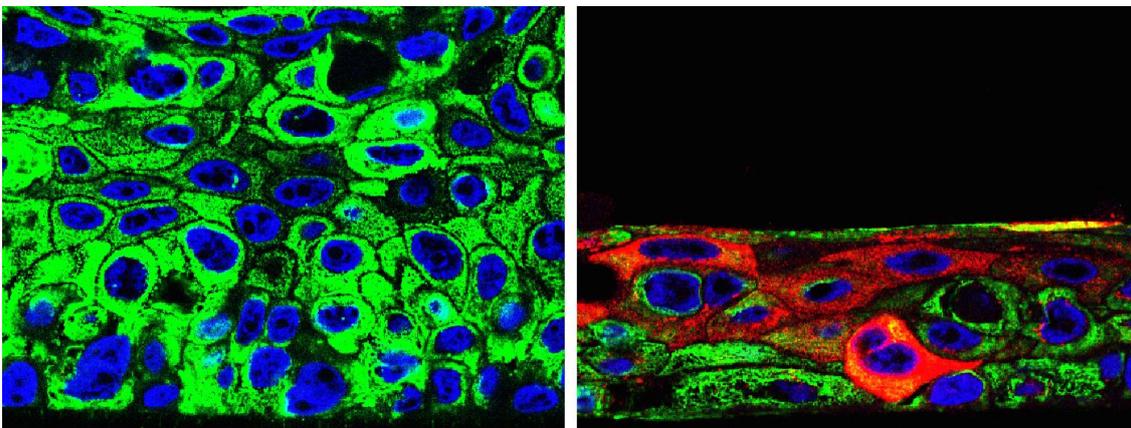




Salamanca / Madrid, martes 22 de septiembre de 2020

## Un estudio identifica moléculas clave para el desarrollo y malignidad de los cánceres de cabeza y cuello

- Un trabajo liderado por investigadores del CSIC halla una ruta biológica asociada a la inducción y mantenimiento de la malignidad de los tumores
- La alteración de este programa confiere propiedades malignas a las células sanas y, en combinación con otras alteraciones genéticas, acelera los tumores
- La inactivación de elementos clave de esta ruta revierte las células tumorales a un comportamiento similar a las sanas
- Este trabajo ha identificado dianas terapéuticas para el desarrollo futuro de fármacos y describe una firma genética que permitiría identificar a pacientes con mal pronóstico



A la izquierda, células tumorales. A la derecha cuando se elimina la ruta VAV2, las células se diferencian más, adquiriendo propiedades menos malignas. / CIC Comunicación

Un estudio liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha identificado una nueva ruta biológica patológica asociada a la

inducción y mantenimiento de propiedades malignas de los cánceres de cabeza y cuello, que tienen bajas tasas de supervivencia.

Los investigadores han mostrado que la alteración o desregulación de este patrón confiere propiedades malignas a las células sanas y, combinada con alteraciones genéticas, acelera el desarrollo de tumores. El estudio, realizado en ratones, también ha mostrado que la inactivación de elementos clave de ese programa patológico conlleva la reversión de las células malignas a un comportamiento similar al sano.

En este trabajo, los investigadores del Centro de Investigación del Cáncer, mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), y del CIBER de Cáncer han descubierto una ruta de señalización activada por la molécula VAV2 que es esencial para el desarrollo y evolución de estas características malignas. El hallazgo se publica en la revista *Nature Communications*.

Se trata de un estudio de ciencia básica, pero apunta a posibles aplicaciones. Ha identificado dianas terapéuticas con interés para el desarrollo de fármacos y ha hallado una firma diagnóstica que identifica pacientes con mal pronóstico a partir del perfil genético de sus tumores.

“La pista inicial para este trabajo la dieron estudios bioinformáticos de datos genómicos de tumores, los cuales revelaron que la expresión de esta molécula está muy elevada en una proporción muy alta de pacientes con cánceres de cabeza y cuello”, indica el investigador del CSIC **Xosé Bustelo**, del CIC, quien ha dirigido este trabajo. “Estos estudios también revelaron que los niveles de expresión de esta molécula estaban asociados con un mal pronóstico para estos pacientes. Esto nos llevó a estudiarla en más detalle”.

Para establecer el papel de esta molécula, el grupo generó un ratón modificado genéticamente que reproducía el patrón de desregulación de VAV2 presente en los tumores humanos. “Esto permitió descubrir que la activación descontrolada de VAV2 alteraba el comportamiento de las células normales, llevándolas a reproducir las características más iniciales de estos tumores. Además, en combinación con otras alteraciones genéticas, vimos que estos ratones podían desarrollar tumores muy rápidamente”, añade Bustelo.

“El análisis posterior de estas células permitió descubrir que habían adquirido unas características altamente proliferativas e indiferenciadas, lo que en la jerga científica se conoce por un estado de proliferación regenerativa”, añade el investigador Francisco Lorenzo-Martin, uno de los autores principales de este trabajo. Además, este estudio permitió desentrañar la ruta patológica activada por VAV2 implicado en este proceso tumoral, lo que permitió identificar nuevas dianas terapéuticas y firmas diagnósticas.

Los investigadores también pudieron demostrar que la expresión de VAV2 era crucial para mantener estos rasgos malignos en las células cancerosas directamente obtenidas de pacientes. Debido a ello, la eliminación de VAV2 y de otros elementos clave de su ruta biológica hace que las células cancerosas reviertan a un estado similar al mostrado por las células sanas.

“Este último punto reafirma la importancia que esta ruta tiene en los tumores de pacientes”, indica **Natalia Fernández-Parejo**, una de las investigadoras que han trabajado en este proyecto. “También indica que la inhibición farmacológica de VAV2 y de varios elementos que participan en este proceso patológico pueden tener interés terapéutico”, indica Lorenzo-Martín. Enfatizando esta posible aplicación, este grupo de investigación había demostrado hace unos meses que la inhibición de la actividad de VAV2 no induce ningún daño colateral en los órganos sanos.

“Los cánceres de cabeza y cuello se originan a partir de alteraciones genéticas en las células que recubren la mucosa bucal y del tracto respiratorio superior como la lengua, laringe y faringe”, explica Bustelo. “Factores de riesgo que determinan la aparición de estos cánceres incluyen la ingesta de alcohol, humo del tabaco e infecciones por el virus del papiloma humano. Estos tumores son actualmente un reto clínico, dada sus altas cotas de incidencia a nivel mundial, sus bajos porcentajes de supervivencia de pacientes y la falta de fármacos adecuados”, añade.

Una de las características que determinan la malignidad de estos tumores es la detección en las biopsias de células cancerosas altamente proliferativas y que están en un estado muy indiferenciado. Debido a ello, se considera que fármacos que puedan revertir estas propiedades biológicas podrían tener un impacto importante en el tratamiento de este subtipo de pacientes. Lamentablemente, el desarrollo de este tipo de fármacos está lastrado por el desconocimiento que todavía existe sobre las rutas biológicas específicas que determinan la aparición y el mantenimiento de las características malignas de estos tumores. Este nuevo hallazgo suple esta carencia mostrando una nueva ruta biológica para conocer el desarrollo de estos tumores.

Aunque este trabajo representa un avance a nivel básico, los resultados más directamente trasladables a la clínica son unas firmas genéticas que se podrán utilizar para pronosticar la evolución de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. También ha revelado los puntos clave de esta ruta que podrían ser usados para el desarrollo de fármacos específicos contra esta enfermedad. De hecho, el trabajo demostró a nivel preclínico que algunos compuestos químicos que inhiben la actividad de algunos de estos elementos de este programa patológico VAV2-dependiente también podían revertir estas características malignas de las células tumorales.

L. Francisco Lorenzo-Martín, Natalia Fernández-Parejo, Mauricio Menacho-Márquez, Sonia Rodríguez-Fdez, Javier Robles-Valero, Sonia Zumalave, Salvatore Fabbiano, Gloria Pascual, Juana García-Pedrero, Antonio Abad, Carmen García-Macías, Nazareno González, Pablo Lorenzano-Menna, Miguel A. Pavón, Rogelio González-Sarmiento, Carmen Segrelles, Jesús M. Paramio, José M.C. Tubío, Juan P. Rodrigo, Salvador A. Benitah, Myriam Cuadrado & Xosé R. Bustelo. **VAV2 signaling promotes regenerative proliferation in both cutaneous and head and neck squamous cell carcinoma.** *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-020-18524-3

CIC Comunicación / CSIC Comunicación