

Madrid / Salamanca, miércoles 24 de julio de 2013

## **Descrita la función de las proteínas Vav en el cáncer de piel**

- **Las proteínas Vav pueden proporcionar dianas farmacológicas para este tumor y otras enfermedades de la piel, como la psoriasis**
- **El estudio ha sido publicado en la revista ‘PLOS Biology’**

El carcinoma de células escamosas es uno de los cánceres de piel más frecuentes tanto en España como en el resto del mundo. Aunque este tumor generalmente no es mortal y es extirpable a través de cirugía menor, en algunos casos alcanza estadios altamente malignos y metastáticos que son difícilmente tratables. Un estudio liderado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha demostrado que una ruta de señalización esencial en dicho proceso es la controlada conjuntamente por las oncoproteínas Vav2 y Vav3, unas enzimas que determinan la activación de rutas de señalización relacionadas con la movilidad y proliferación celular.

Los resultados del estudio, publicados en la revista *PLOS Biology*, podrían proporcionar dianas farmacológicas dirigidas a este tumor y a otras enfermedades de la piel, como la psoriasis.

“Para demostrar el efecto de la inactivación de estos activadores en cáncer de piel, empleamos ratones modificados genéticamente para eliminar la expresión de las proteínas Vav2 y Vav3. Con esta estrategia, se quería simular el efecto que el uso sistémico de inhibidores contra estas dos proteínas tendría sobre el inicio y progresión de los tumores de piel y, al mismo tiempo, valorar los efectos colaterales que dicha inhibición pudiese provocar en la piel normal no tumoral”, explica el investigador del CSIC Xosé Bustelo, del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca.

Esta vía experimental demostró que la eliminación de las proteínas Vav2 y Vav3 provocaba una reducción muy acentuada de los tumores de piel inducidos en los ratones tras la aplicación tópica de diversos carcinógenos. Sin embargo, los ratones carentes de estas dos proteínas no mostraron ninguna alteración en el desarrollo normal de la piel, lo que indicaba que el uso de inhibidores contra Vav2 y Vav3 afectaría específicamente la viabilidad de las células tumorales pero no de las células normales de pacientes con cáncer de piel.

Durante el estudio se vio que la expresión de estas dos proteínas era necesaria para la supervivencia de las células tumorales ante agentes que, como muchos de los fármacos usados en quimioterapia, provocan la muerte celular a través de la inducción de daño en su ADN. Además, los investigadores pudieron demostrar que las proteínas Vav también eran necesarias para la proliferación óptima de las células tumorales y para la inducción de otros procesos biológicos que, como la inflamación local intratumoral, crean un ambiente tisular que favorece el crecimiento y supervivencia de las células tumorales de una manera más robusta.

Además, los investigadores descubrieron que las proteínas Vav median en gran medida todos los procesos biológicos anteriores a través de la activación de un programa transcripcional, que determina la expresión de una gran diversidad de factores extracelulares implicados en la supervivencia y proliferación de las células de piel tumorales, así como la estimulación de células normales adyacentes a las células tumorales que favorecen la creación del nicho tumoral.

“Estos experimentos indican que Vav2 y Vav3 juegan un papel importante en la iniciación y el desarrollo de cánceres de piel al promover rutas de señalización celular en células cancerosas relacionadas con la supervivencia celular al ADN dañado, la proliferación y la modificación del microambiente tisular donde dichas células crecen y se desarrollan. Muchos de estos programas protumorigénicos están activados en otras enfermedades frecuentes de la piel, como es el caso de la psoriasis”, Mauricio Menacho-Márquez, investigador del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

En la investigación también han participado investigadores del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” del CSIC y del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas.

Mauricio Menacho-Márquez, Ramón García-Escudero, Virginia Ojeda, Antonio Abad, Pilar Delgado, Clotilde Costa, Sergio Ruiz, Balbino Alarcón, Jesús M. Paramio, and Xosé R. Bustelo. **The Rho Exchange Factors Vav2 and Vav3 Favor Skin Tumor Initiation and Promotion by Engaging Extracellular Signaling Loops.** *PLOS Biology*. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001615