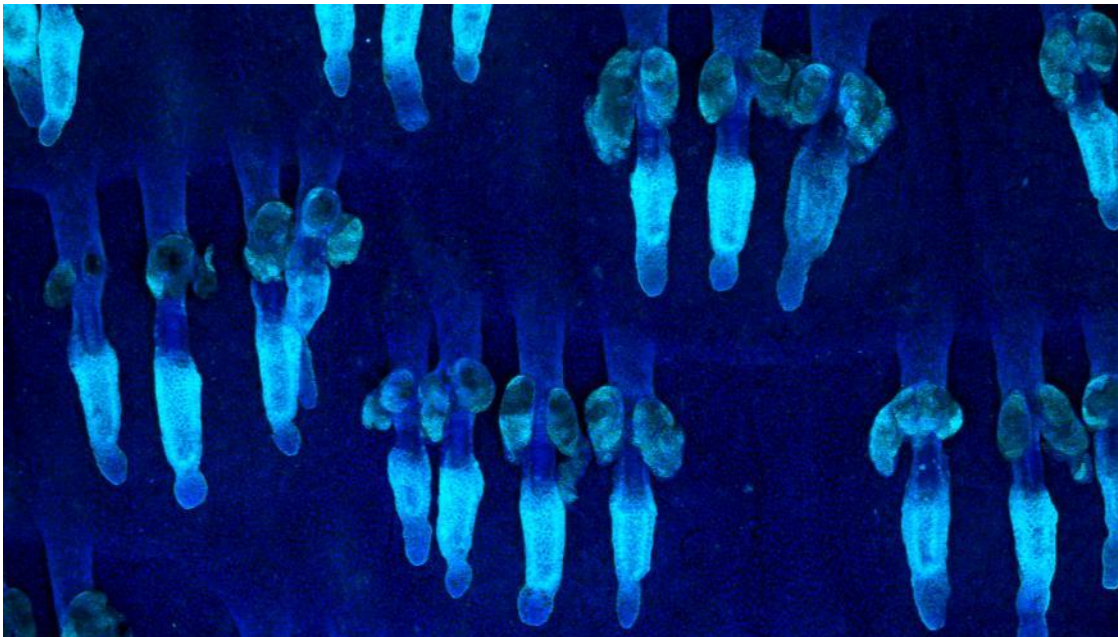




Madrid, jueves 2 de junio de 2022

## Identificadas dos proteínas que modulan el comportamiento de las células madre de la piel

- La alteración de esta función favorece la aparición de tumores de piel, por lo que este hallazgo puede ayudar en el desarrollo de terapias antitumorales
- El trabajo ha sido desarrollado en el Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL)



Zonas de la piel donde se localizan las células madre. / CIC

Un estudio realizado en el Centro de Investigación del Cáncer, mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad de Salamanca (USAL), ha identificado dos proteínas que modulan el comportamiento de las células madre de la piel. La alteración de esta función favorece la aparición de tumores de piel, por lo que este hallazgo, publicado en la revista *Oncogene*, puede ayudar a desarrollar nuevas terapias antitumorales.

La piel representa una barrera física que nos protege del ambiente exterior, además de ser un órgano con gran importancia para mantener diferentes parámetros fisiológicos como, por ejemplo, la temperatura corporal. Debido a su exposición continua al medio ambiente, la piel tiene que ser regenerada continuamente para mantener su función. Por ello, cada persona reemplaza completamente toda su piel en un periodo inferior a las dos semanas. Para mantener este proceso, en la piel existen unas células madre que están encargadas de producir todos los componentes celulares de nuestra piel como son los queratinocitos, las glándulas sebáceas o nuestro pelo. Alteraciones de la función de estas células madre puede dar lugar a problemas en el mantenimiento de la integridad de nuestra piel cuando funcionan mal o a la formación de tumores cuando comienzan a proliferar de forma descontrolada. Debido a ello, el conocimiento preciso de los procesos biológicos que determinan el número, mantenimiento y función adecuada de las células madre de la piel tiene importancia tanto desde el punto de vista de la investigación básica como para el desarrollo de nuevas terapias.

Usando ratones modificados genéticamente en donde se podía inactivar o inactivar genes específicos, un grupo de investigación dirigido por **Xosé Bustelo** ha descubierto que las proteínas Vav2 y Vav3 son clave para asegurar que estas células madre alcancen números suficientes en la piel y también para que funcionen de forma adecuada. Durante sus experimentos comprobaron que cuando estas dos proteínas se eliminaban se producían menores números de células madre que, además, no funcionaban de forma adecuada. Esto daba lugar a procesos de regeneración de la piel defectuosos tras sufrir heridas o tras la depilación. Por el contrario, cuando estas moléculas se activaban de forma crónica se producía un aumento de la población de células madre en la piel y los procesos de regeneración de la piel eran mucho más rápidos que en los ratones control.

“La forma activada de estas proteínas se comporta como un *crece-pelos* natural, dando lugar a una mayor formación de pelo cuando se induce la regeneración de la piel en estos ratones. También cicatrizan sus heridas más rápidamente”, indica el investigador **Francisco Lorenzo-Martín**.

Sin embargo, cuando se generaban tumores, estas células madre activadas inducían unas características más malignas de estos. “Esto no es una desventaja sino una ventaja: el estudio de este proceso nos ha permitido desarrollar nuevas firmas diagnósticas que predicen la evolución de los pacientes de cáncer de piel y, al mismo tiempo, encontrar nuevas vías para inactivar estas funciones malignas de las células madre”, explica el investigador **Xosé Bustelo**.

El análisis de las células madre normales y tumorales a través de microchips para desentrañar los cambios que se producían permitió a los investigadores conocer cuáles eran los mecanismos regulados por Vav2 y Vav3 asociados a estas funciones fisiológicas y malignas. Esto, a su vez, permitió desarrollar nuevas firmas diagnósticas, así como apuntar a dianas moleculares cuya inhibición farmacológica sea de interés como terapias antitumorales de este tipo de tumores.

“Los resultados también muestran que la inhibición de las propias proteínas Vav2 y Vav3 podría ser de interés en este proceso, algo que estamos investigando en estos

momentos a través del desarrollo de compuestos químicos capaces de inhibir de forma específica su función”, añade Bustelo. Esta parte traslacional del trabajo todavía requiere de investigación adicional tanto a nivel de modelos experimentales como en humanos.

El grupo de investigación de Xosé Bustelo está asociado al Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL), al CIBER de Cáncer del Instituto de Salud Carlos III y a la Conexión Cáncer del CSIC.

Estas investigaciones fueron posibles gracias al apoyo económico de la asociación Worldwide Cancer Research, la Asociación Española contra el Cáncer, la Fundación La Caixa, la Agencia Estatal de Investigación y la Consejería de Educación de Castilla y León.

L. Francisco Lorenzo-Martín, Mauricio Menacho-Márquez, Natalia Fernández-Parejo, Sonia Rodríguez-Fdez, Gloria Pascual, Antonio Abad, Piero Crespo, Mercedes Dosil, Salvador A. Benitah & Xosé R. Bustelo. **The Rho guanosine nucleotide exchange factors Vav2 and Vav3 modulate epidermal stem cell function.** *Oncogene*. DOI: [10.1038/s41388-022-02341-7](https://doi.org/10.1038/s41388-022-02341-7)

**Almudena Timón - Comunicación CIC (CSIC-USAL) / CSIC Comunicación**