

**NOTICIA EMBARGADA HASTA EL LUNES DÍA 15 DE NOVIEMBRE A LAS 23H**

*El estudio ha sido publicado en la prestigiosa revista PNAS*

## **Tumores benignos cutáneos aportan pistas sobre los mecanismos moleculares implicados en el cáncer**

- ***El análisis de la arquitectura genética de las lesiones benignas puede proporcionar información importante para conocer los mecanismos que previenen la malignización de los tumores***

Un estudio coliderado por investigadores del Hospital del Mar y del IMIM de Barcelona, la Universidad de Regensburg (Alemania) y el grupo de Carcinogénesis Epitelial del Programa de Patología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha clarificado nuevos aspectos sobre la genética de tumores benignos cutáneos que cuestionan cómo se desarrollan y progresan los tumores. Estos resultados se publican hoy en la revista PNAS.

### **El punto de partida del estudio**

Este grupo de investigación, con expertos tanto del CNIO como del IMIM, Institut de Recerca del Hospital del Mar, ha trabajado ampliamente en el cáncer de vejiga. En este tumor no es infrecuente encontrar mutaciones del gen FGFR3. Estudios previos habían demostrado que, al inducir mutaciones en este gen en modelos animales, los ratones desarrollaban unas lesiones cutáneas muy similares a las queratosis seborreicas de los humanos (un tipo muy frecuente de lesiones cutáneas completamente benignas y similares a verrugas). Estos hallazgos pusieron en marcha la colaboración entre biólogos moleculares y dermatólogos en un trabajo financiado, en parte, por la Asociación Española Contra el Cáncer, que llevó a estos investigadores a analizar estas lesiones queratósicas. Se demostró que el 90% de estas lesiones benignas tienen mutaciones oncogénicas, a menudo múltiples, no sólo en los genes FGFR3, sino también en los genes PIK3CA y KRAS.

### **Si lesiones benignas y malignas comparten las mismas mutaciones, ¿qué determina que en unos casos malignice y en otros no?**

Las queratosis seborreicas son muy frecuentes entre las personas de edad avanzada y, a menudo, se presentan por decenas o pocos centenares. La fácil accesibilidad de la piel para tomar biopsias ha permitido la recogida -prospectiva- de 5-10 lesiones de cada uno de los pacientes y la comparación de las alteraciones genéticas de estas lesiones benignas.

Esta investigación ha llegado a importantes conclusiones:

- ✓ Estas lesiones de la piel, a pesar de ser benignas, con frecuencia contienen múltiples mutaciones oncogénicas, es decir, mutaciones en genes implicados en las principales vías celulares activadas en cáncer, como son la de los receptores tirosina quinasa-RAS-MAP quinasa y la PI3 quinasa-AKT.
- ✓ Además, las mutaciones no conducen a la activación de la senescencia en las queratosis seborreicas. La senescencia es la capacidad de la célula para salir del ciclo celular. Se trata de un mecanismo genético de protección que no permite que células tumorales o pretumorales se dividan y por lo tanto que el tumor avance. De manera que la no malignización de estas queratosis seborreicas no se explicaría por este fenómeno de senescencia.

***"A pesar de existir mutaciones oncogénicas en las queratosis seborreicas, existen sistemas de inhibición o feedback negativo que hacen que, en estas lesiones, no lleguen a activarse las vías del cáncer"***, explica el Dr. Agustí Toll, dermatólogo del Hospital del Mar y coautor del artículo.

Un hallazgo importante adicional del estudio es que lesiones aparentemente independientes, localizadas en la piel a unos centímetros de distancia unas de otras, probablemente tienen un origen filogenético común. La hipótesis es que no se trata de mutaciones adquiridas sino de alteraciones genéticas clónicas y "de nacimiento".

La mayor parte de lo que conocemos sobre las contribuciones de las alteraciones genéticas, en el desarrollo de cáncer, procede del estudio de tumores malignos. Este trabajo enfatiza que el análisis de la arquitectura genética de las neoplasias benignas puede proporcionar información relevante para conocer los mecanismos que previenen la malignidad de los tumores.