

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Metástasis, integrinas y cadherinas RGD

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2016.11.1

Ignacio Casal

Grupo de Proteómica Funcional. Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC).



Biografía *Resumen*

Ignacio Casal es licenciado en ciencias químicas por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid (1984). Realizó su trabajo de doctorado con el Prof. Luis Enjuanes en el Centro de Biología Molecular (CSIC-UAM). Durante su etapa post-doctoral trabajó en química de proteínas y mutagénesis dirigida en el MIT (Cambridge, MA, EE.UU.) bajo la dirección del Prof. Alex Klibanov. De vuelta en España, fue contratado por INGENASA como Jefe de Proyecto y posteriormente Director de Investigación para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y vacunas en virus animales. En 2001, se incorporó al CNIO como Director del Programa de Biotecnología, donde estableció los laboratorios de proteómica y tecnología de proteínas aplicados a la investigación del cáncer, comenzando las líneas de investigación actual sobre el cáncer colorrectal. En octubre de 2007 obtuvo la plaza de Investigador Científico del CSIC y en 2008 se trasladó al Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) donde dirige desde entonces el grupo de Proteómica Funcional. Es autor de más de 150 publicaciones científicas y 11 patentes. Su interés científico actual se centra en el estudio del microambiente tumoral, la transición epitelio-mesénquima y la biología de la metástasis en el cáncer colorrectal.

La colonización de un órgano distante constituye uno de los procesos más desconocidos de la metástasis tumoral. Recientemente, hemos identificado un grupo de cadherinas que contiene motivos RGD dentro de su secuencia. Estas cadherinas juegan un papel relevante en la activación de las integrinas, potenciando la adhesión, proliferación y supervivencia de la célula tumoral en el medio ambiente hostil del órgano receptor.

Summary

The colonization of the distant organ constitutes one of the most unknown processes in cancer metastasis. Recently, we have identified a group of cadherins that contains RGD motifs within their sequence. These cadherins play a relevant role in integrin activation, enhancing the adhesion, proliferation and survival of the cancer cell in the hostile microenvironment of the target organ.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El proceso de metástasis es responsable de más del 90% de las muertes asociadas a cáncer. No es por tanto el tumor primario nuestro mayor enemigo sino la diseminación incontrolada de sus células por diferentes órganos internos. La metástasis tumoral es un proceso complejo que implica varios pasos autolimitantes que abarcan desde el momento en que la célula cancerígena se desprende del tumor hasta que coloniza un órgano distante. Estos pasos incluyen intravasación para acceder al torrente circulatorio, supervivencia en el flujo sanguíneo, extravasación y, finalmente, capacidad de la célula para adaptarse a crecer en un medio hostil como puede ser el microambiente del órgano receptor (por ejemplo, el hígado o los pulmones). Todos estos pasos implican un proceso de "fitness" continuado de la célula tumoral, acompañada de un proceso de selección darwiniana que hace que, afortunadamente, muy pocas células consigan la colonización final. En muchos casos, como en el cáncer colorrectal, este proceso de adaptación abre una ventana de tiempo lo suficientemente amplia (años) para permitirnos detectar el tumor y tratarlo de forma eficaz antes de que adquiera sus propiedades más invasivas y metastásicas. Conviene recordar que en la gran mayoría de los casos no existen diferencias genéticas significativas entre la célula del tumor primario y la célula metastásica. Por tanto, y con vistas a posibles terapias, lo lógico sería buscar diferencias a nivel de proteínas que puedan ser usadas como dianas terapéuticas.

La mayoría de los tumores sólidos presentan predilección por ciertos órganos específicos para la metástasis. Así, el cáncer de mama forma metástasis preferentemente en pulmones, cerebro o hueso, el melanoma en hígado o pulmones y el cáncer colorrectal preferentemente en hígado. Los factores que controlan esta predilección son tanto fisiológicos (p.e. la circulación portal entre el intestino y el hígado), como moleculares que favorecen la implantación o colonización del órgano receptor. En los últimos años, nuestro grupo ha utilizado modelos de líneas celulares isogénicas para identificar y estudiar aquellas proteínas expresadas diferencialmente en células metastásicas de cáncer colorrectal. Se trata de células que a pesar de tener la misma carga genética poseen muy diferente capacidad metastásica. Utilizando técnicas proteómicas avanzadas hemos identificado proteínas más abundantes y relevantes en metástasis. Entre las proteínas identificadas como más abundantes destacaba la

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

presencia de la cadherina 17 (CDH17), también conocida como LI-cadherina ("liver-intestine"). Esta cadherina pertenece a la familia de las cadherinas 7D, una familia relativamente poco conocida de cadherinas conteniendo 7 dominios extracelulares. Esta proteína se expresa en tejidos fetales y en mucosa de colon normal. En los tumores primarios disminuye su expresión y vuelve a aumentar durante la metástasis hepática.

Utilizando experimentos de silenciamiento génico observamos que células "knockout" para CDH17 de cáncer colorrectal presentaban una menor capacidad de adhesión y proliferación, propiedades críticas para la implantación celular en el órgano distante. Por otro lado, detectamos la capacidad de CDH17 para unirse y activar la integrina $\alpha 2\beta 1$. Las integrinas son moléculas clave en señalización celular y, particularmente, en la comunicación de la célula con las proteínas de la matriz extracelular. Aunque existen 24 subunidades diferentes entre α y β , en realidad cada tipo celular expresa preferentemente unos pocos heterodímeros. Así las células de cáncer de colon metastáticas expresan preferentemente las integrinas $\alpha 2\beta 1$ y $\alpha 6\beta 4$. Para nuestra sorpresa, descubrimos que la activación de la integrina $\alpha 2\beta 1$ por la CDH17 se debía a la presencia de un motivo RGD en su secuencia. Los motivos RGD fueron descubiertos por el grupo de Erkki Ruoslati hace más de 30 años como motivo de reconocimiento principal entre proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, vitronectina,...), que contienen esta secuencia RGD, y las integrinas celulares. El motivo RGD supuso un hallazgo esencial para comprender los

mecanismos de transmisión bidireccional de señales entre las células y la matriz extracelular.

Dado que existen más de 500 proteínas que contienen motivos RGD y que en muchos casos se desconoce su función, el papel de ciertas cadherinas como ligandos potenciales de integrinas ha sido ampliamente ignorado. Nosotros hemos observado y caracterizado la presencia de motivos RGD en varias cadherinas, fundamentalmente CDH17 y CDH5, también llamada VE-cadherina o cadherina vascular-endotelial, que juega un papel fundamental en los procesos de angiogénesis. Hemos demostrado que estos motivos RGD son fundamentales para el proceso de activación de la integrina $\alpha 2\beta 1$ en células metastáticas de diferentes tumores (colon, mama y melanoma hasta la fecha), lo cual conduce a un aumento de la adhesión, invasión y proliferación de dichas células. El dato más prometedor reside en la capacidad de utilizar anticuerpos monoclonales específicos de los motivos RGD de cadherinas para frenar el desarrollo y la capacidad de colonización de dichas células metastáticas y conseguir así un aumento en la supervivencia de los pacientes de cáncer. Actualmente estamos ensayando el valor terapéutico de dichos anticuerpos monoclonales. En cualquier caso, resulta interesante comprobar cómo viejos conceptos que se creían absolutamente establecidos, como por ejemplo la activación de integrinas por motivos RGD, pueden sufrir una completa reevaluación, con importantes consecuencias clínicas, debido a la participación de nuevos actores moleculares, como las cadherinas, previamente desconocidos.

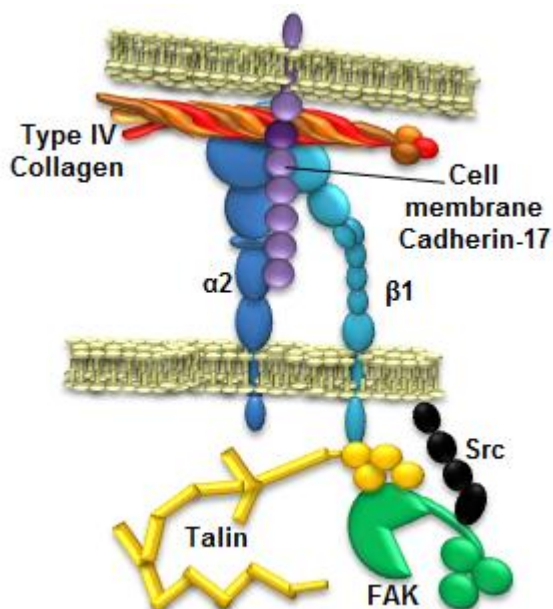


Figura. Esquema de la interacción CDH17- integrina $\alpha 2\beta 1$. La unión de CDH17 a la integrina provoca su activación y un reforzamiento de la unión a colágeno tipo IV, mayoritario en la matriz hepática, para un mejor anclaje de las células metastáticas. Adaptado de Bartolomé et al (2014) *J Biol Chem* 289: 34801-34814.

Referencias

1. Ruoslati E. The RGD story: a personal account. *Matrix Biol* 2003; **22**: 459-465
2. Bartolomé RA, Peláez-García A, Gómez I, Torres S, Fernández-Aceñero MJ, Escudero-Paniagua B, Imbaud, J.I. and JI Casal. An RGD motif present in cadherin 17 induces integrin activation and tumor growth. *J Biol Chem* 2014; **289**: 34801-34814.
3. Bartolomé RA, Barderas R, Torres S, Fernández- Aceñero MJ, Mendes M, García-Foncillas J, López-Lucendo M and J. I. Casal. Cadherin-17 interacts with alpha2beta1 integrin to regulate cell proliferation and adhesion in colorectal cancer cells causing liver metastasis. *Oncogene* 2014; **33**: 1658-1669.
4. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; **110**: 673-687.