

## El complejo proteico PKD/COP9 puede ser una buena diana para desarrollar fármacos contra tumores con alteración en la proteína Spry2

26/04/2023



*Ana Montero-Calle, Tania López-Briones, Rodrigo Barderas, María Pilar de Lucas, Alicia Ballester, Berta Anta, José María Rojas Cabañeros y Natasha Zarich, de la Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC) del ISCIII.*

Un equipo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha publicado un artículo cuyos resultados sugieren que el complejo de proteínas denominado PKD/COP9 (CSN) puede ser una diana para desarrollar nuevos tratamientos contra tumores en los que la expresión de la proteína Spry2 está desregulada. La investigación, liderada desde la Unidad Funcional de Investigación de Enfermedades Crónicas (UFIEC) del ISCIII y el Área de Cáncer (CIBERONC) del Consorcio Ciber del Instituto, cuenta con Dra. **Natasha Zarich** y Dr. **José María Rojas-Cabañeros** como autores principales, y [se ha publicado en la revista \*Oncogenesis\*](#).

Spry2 es una proteína de andamio, que carece de actividad enzimática y que, cuando tiene alterada su expresión, se relaciona con la aparición y desarrollo de diversos tipos de cáncer. Esta proteína

muestra efectos diferentes: en cánceres de mama, próstata, hígado y linfoma difuso de células B, donde se ha encontrado una expresión baja, genera un efecto supresor tumoral, mientras que en cáncer colorrectal y algunos tipos de melanoma su efecto es potenciador, y su expresión aparece aumentada. Los autores han utilizado diferentes ensayos para revelar la interacción entre Spry2 con la proteína quinasa PKD y el complejo proteico de signalosoma COP9 (conocido como CSN), implicado en el control de estabilidad de las proteínas en eucariotas.

Los datos obtenidos en el estudio demuestran que tanto PKD como el signalosoma CSN tienen un papel significativo en el control de la estabilidad intracelular de Spry2, lo que sugiere que el uso de moléculas que afecten la actividad del complejo PKD/CSN puede ser una buena estrategia para desarrollar tratamientos para tumores en los que la expresión de Spry2 esté reducida. Los investigadores y doctores del ISCIII Natasha Zarich y José María Rojas-Cabañeros explican que confirmar la relación entre PKD/CSN y el control de la homeostasis intracelular de la proteína Spry2 abre una nueva vía de estudio, aunque advierten de que aún hay que aclarar los procesos celulares que intervienen para poder afinar la búsqueda de posibles terapias.

Cabe destacar que estudios recientes de su grupo documentan que Sos1, un activador de las proteínas RAS, y Spry2 -ambas involucradas en la regulación de la vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK, (una vía frecuentemente desregulada en muchos cánceres humanos), parecen experimentar una modulación opuesta de sus niveles moleculares por parte del complejo PKD/CSN. Mientras la proteína Sos1 se estabiliza por la actividad de este complejo proteico, PKD/CSN induce la degradación de Spry2: "Estos nuevos datos confirman el papel oncogénico de CSN y de PKD, por lo que estamos ante una diana potencialmente relevante para buscar nuevos fármacos que actúen sobre el complejo CSN/PKD en diversos tipos de tumores", concluyen los autores.

In memoriam

Junto a la publicación de este artículo, la revista ha publicado un texto dedicado a la doctora **Natalia Martínez**, investigadora fallecida del ISCIII y primera autora de la investigación, dedicada a su memoria. El doctor José María Rojas-Cabañeros, autor de este texto, destaca el papel clave que tuvo la doctora Martínez en los inicios de la línea de investigación que ha permitido publicar ahora el artículo: "Siempre recordaremos a Natalia como una joven científica con gran curiosidad,

amante de la biología molecular y activista contra cualquier tipo de injusticia social, todo un paradigma de dignidad a lo largo de su vida".

• **Referencia del artículo:** *Martínez, N., Gragera, T., de Lucas, M.P. et al. PKD phosphorylation and COP9/Signalosome modulate intracellular Spry2 protein stability. Oncogenesis 12, 20 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41389-023-00465-3>.*