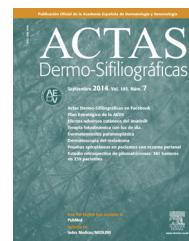


ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Nuevos modelos experimentales para el estudio de la homeostasis y la enfermedad cutánea



CrossMark

F. Larcher^a, J. Espada^{b,c}, B. Díaz-Ley^d, P. Jaén^d, A. Juarranz^{b,*} y M. Quintanilla^c

^a Unidad de Medicina Regenerativa, Departamento de Investigación Básica, División de Biomedicina Epitelial, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^b Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^c Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)-UAM, Madrid, España

^d Unidad de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 8 de octubre de 2013; aceptado el 3 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Programa
SkinModel-CM;
Células madre
epidérmicas;
ADN metil transferasa
1;
Endoglin;
Podoplanina;
Ratones modificados
genéticamente;
Equivalentes
cutáneos 3D;
Ratones con piel
humanizada;
Terapia fotodinámica

Resumen La homeostasis de la piel, cuya regulación molecular es aún bastante desconocida, está íntimamente relacionada con la función de las células madre epidérmicas. El programa SkinModel-CM, auspiciado por la Comunidad de Madrid, reúne 5 grupos de investigación con el propósito de desarrollar nuevos modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* para analizar la función de ADN metiltransferasa 1, la endoglin y la podoplanina en la actividad de las células madre epidérmicas y en la homeostasis y el cáncer cutáneos. Estos nuevos modelos comprenden tanto cultivos organotípicos 3D, como ratones inmunodeficientes con la piel humanizada y ratones modificados genéticamente. Otro objetivo del programa es el uso de ratones con la piel humanizada como modelo para reconstruir enfermedades cutáneas, tales como el síndrome de Gorlin y el xeroderma pigmentoso, con el objeto de optimizar nuevos protocolos de intervención mediante la terapia fotodinámica.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

SkinModel-CM
software;
Epidermal stem cells;

New Experimental Models of Skin Homeostasis and Diseases

Abstract Homeostasis, whose regulation at the molecular level is still poorly understood, is intimately related to the functions of epidermal stem cells. Five research groups have been brought together to work on new *in vitro* and *in vivo* skin models through the SkinModel-CM program, under the auspices of the Spanish Autonomous Community of Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angeles.juarranz@uam.es (A. Juarranz).

DNA methyltransferase 1; Endoglin; Podoplanin; Genetically modified mice; Three-dimensional skin equivalents; Skin-humanized mice; Photodynamic therapy

This project aims to analyze the functions of DNA methyltransferase 1, endoglin, and podoplanin in epidermal stem cell activity, homeostasis, and skin cancer. These new models include 3-dimensional organotypic cultures, immunodeficient skin-humanized mice, and genetically modified mice. Another aim of the program is to use skin-humanized mice to model dermatoses such as Gorlin syndrome and xeroderma pigmentosum in order to optimize new protocols for photodynamic therapy.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La piel: su función y utilidad biológica

Aunque la piel es el órgano más extenso y accesible de nuestro cuerpo, los procesos biológicos que regulan su homeostasis no son aún bien comprendidos. La piel no es una simple barrera para protegernos de los agentes nocivos externos y prevenir la pérdida de agua, sino uno de los tejidos más complejos y dinámicos de nuestro organismo. No es exagerado afirmar que la piel es tan compleja como el sistema nervioso, aunque la primera se diferencia del segundo en un aspecto esencial: mientras que el cerebro no puede sustituir las neuronas dañadas, la piel se renueva constantemente y es capaz de reparar una herida, repoblando el tejido con nuevas células. El conocimiento de los fundamentos biológicos y moleculares que gobiernan la arquitectura, diferenciación y regeneración de la piel es crucial para comprender las enfermedades cutáneas y encontrar los remedios adecuados. La investigación básica o, dicho de otra manera, los esfuerzos en ambas direcciones, del laboratorio a la clínica y de la clínica al laboratorio (lo que se conoce como investigación translacional) han hecho avanzar sustancialmente los estudios dermatológicos. Sirva como ejemplo la identificación de 15 nuevos *loci* de susceptibilidad a la psoriasis, aumentando a 36 el número de genes asociados con esta enfermedad, en individuos de la población europea, realizada recientemente por varios consorcios internacionales de investigadores¹. Muchos de estos genes están asociados con la inmunidad innata y son compartidos por otras enfermedades autoinmunes, lo que pone de manifiesto la importancia de la piel en la defensa inmune innata y adquirida.

Los estudios de oncología molecular han permitido identificar vías de señalización intracelular claves en el cáncer cutáneo. Un ejemplo es la frecuente activación de la ruta de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) en el melanoma maligno como consecuencia de mutaciones en el gen BRAF (el homólogo de mamíferos del oncogén v-raf del virus de sarcoma murino identificado en el cerebro) o NRAS (el homólogo en mamíferos del virus de sarcoma de rata identificado en el neuroblastoma)². También merece destacarse el hallazgo de la vía de señalización hedgehog como la responsable de la formación de carcinomas de células basales (CCB)³. Estos avances han permitido la

identificación de nuevas dianas farmacológicas y la incorporación a la oncología clínica dermatológica de tratamientos más selectivos e individualizados, como el vemurafenib —un inhibidor de la proteína BRAF^{V600E} mutante (la mutación BRAF mayoritaria en este tipo de neoplasia)— en el melanoma⁴, o el vismodegib —un antagonista de la proteína de membrana Smo (*Smoothened*) implicada en la activación de la vía hedgehog— para el tratamiento del CCB avanzado⁵.

La enfermedad cutánea engloba casi un 20% de la atención médica en asistencia primaria, y el cáncer de piel es la neoplasia de mayor incidencia en la población. Además de las enfermedades cutáneas no neoplásicas más frecuentes, como dermatitis, acné, psoriasis, etc., existen más de 400 enfermedades hereditarias de baja prevalencia, conocidas como genodermatoses, las cuales, en conjunto, dan cuenta de un porcentaje significativo de la consulta dermatológica. La etiología de muchas de estas enfermedades es bien conocida, pero en otros casos las causas son complejas y estamos aún lejos de comprenderlas en profundidad. A pesar de los avances en el diagnóstico y en el conocimiento de la biología molecular de muchos procesos patológicos cutáneos, no se ha producido un avance similar en los tratamientos. Por ejemplo, en el cáncer de piel la resección quirúrgica, acompañada de quimio y/o radioterapia, sigue siendo la práctica más extendida. Esto se debe, en parte, a la falta de modelos experimentales adecuados para ensayar nuevos fármacos o nuevas terapias, lo que sería muy aconsejable antes de ir a costosos y, a menudo, infructuosos ensayos clínicos.

La piel constituye un modelo biológico fascinante para la ciencia básica, que trasciende a la propia dermatología. La epidermis fue el primer órgano donde se identificaron *in situ* células madre mediante la técnica de retención del marcaje (véase más adelante) y, junto con el sistema hematopoyético, es el tejido donde las células madre están mejor caracterizadas. Además, la piel ha puesto de manifiesto una estrecha relación entre células madre y cáncer, por un lado, y células madre y envejecimiento, por otro. La bioingeniería o ingeniería de tejidos ha revolucionado la investigación dermatológica aportando nuevos modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* para el estudio de la mayoría de las genodermatoses y el ensayo de nuevas terapias. En este sentido, el desarrollo de modelos de ratón con piel humanizada ha permitido reproducir experimentalmente enfermedades cutáneas humanas en el ratón.

SkinModel es el nombre de una plataforma que ha reunido 5 grupos de investigación de la Comunidad de Madrid

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3180107>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3180107>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)