

Investigadores españoles descubren una molécula clave para desarrollar metástasis

El bloqueo de la molécula NGFR reduce drásticamente el proceso metastásico del melanoma en modelos animales, lo que abre la puerta al desarrollo de nuevos fármacos. Los autores del estudio también proponen que pueda ser un nuevo biomarcador que ayude en la detección temprana de este cáncer de piel tan agresivo.

SINC

25/11/2021 17:00 CEST



Los investigadores Héctor Peinado y Susana García Silva. / Laura M. Lombardía | CNIO

“No solo hay que mirar dentro del tumor, sino también fuera”, afirma el científico del **Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)**, **Héctor Peinado**. Cómo los tumores manipulan su exterior para poder avanzar es una de las grandes preguntas cuya respuesta persigue desde hace años. Durante décadas, “los investigadores se han centrado en estudiar el comportamiento intrínseco del tumor para combatirlo, pero no en todo lo que les rodea”.

Peinado lidera en el CNIO el [Grupo de Microambiente y Metástasis](#), que estudia los mecanismos implicados en la progresión metastásica, entre ellos cómo unas nanopartículas liberadas por los tumores llamadas **exosomas** manipulan el microambiente tumoral para favorecer las metástasis.

La molécula NGFR dirige todo el proceso de avance del melanoma, y su bloqueo reduce drásticamente las metástasis en modelos animales

En un trabajo que publica esta semana *Nature Cancer*, el grupo describe cómo tiene lugar este proceso crítico para el avance del **melanoma**: los exosomas viajan y se hospedan en el **ganglio centinela** —ganglio linfático donde se produce inicialmente la metástasis—, desde donde preparan a distancia el entorno propicio —el nicho premetastásico— para favorecer la metástasis.

En este trabajo han observado que la **molécula NGFR** dirige todo este proceso, y su bloqueo reduce drásticamente las metástasis en modelos animales. Esta reducción se consigue mediante la **molécula THX-B**, que ya está siendo testada para el tratamiento de otras patologías, lo que acelerará su posible uso para el tratamiento de **tumores**.

Los científicos proponen también NGFR como un **nuevo biomarcador** de metástasis temprana del melanoma para definir grupos de riesgo y anticiparse a ella. “Un mayor número de células metastásicas que expresan NGFR en el ganglio centinela se correlaciona con un peor pronóstico de la enfermedad”, comenta **Susana García Silva**, coprimera autora.

El melanoma es uno de los tumores más agresivos, ya que puede derivar en metástasis en el ganglio linfático desde los primeros momentos

A diferencia de otros cánceres de piel, el **melanoma** es uno de los tumores más agresivos, que puede derivar en metástasis en el ganglio linfático desde

los primeros momentos, cuando la lesión es muy pequeña.

No existen marcadores de enfermedad temprana ni predicción de la enfermedad, de ahí la importancia no solo de nuevos tratamientos, sino de un **diagnóstico temprano** y preciso para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Adelantarse a la metástasis

La metástasis es la responsable del 90 % de los **fallecimientos** por cáncer. En la mayoría de los casos se diagnostica demasiado tarde. “Si conseguimos detectar que un tumor va a metastatizar, incluso antes de que suceda, será más fácil tratarlo y seremos capaces de frenarlo”, señala Peinado. Aunque los exosomas (nanovesículas expulsadas por todos los tipos celulares, incluidas las células tumorales) se descubrieron hace más de 30 años, hasta hace pocos años no han sido ampliamente estudiados.

En 2012 Peinado descubría en el laboratorio de **David Lyden**, en EE UU, cómo las células tumorales liberan los exosomas, que transfieren información biológica al **microambiente** que las rodea para educarlo y favorecer la metástasis incluso antes de que las propias células tumorales viajen por el organismo. “Hasta hace pocos años el microambiente que rodea los tumores pasaba desapercibido. Ahora sabemos que la comunicación de los tumores con su entorno local y el resto del organismo es fundamental para entender el cáncer y sus complicaciones”, declaraba en 2015.

“ *Ahora sabemos que la comunicación de los tumores con su entorno local y el resto del organismo es fundamental para entender el cáncer y sus complicaciones*

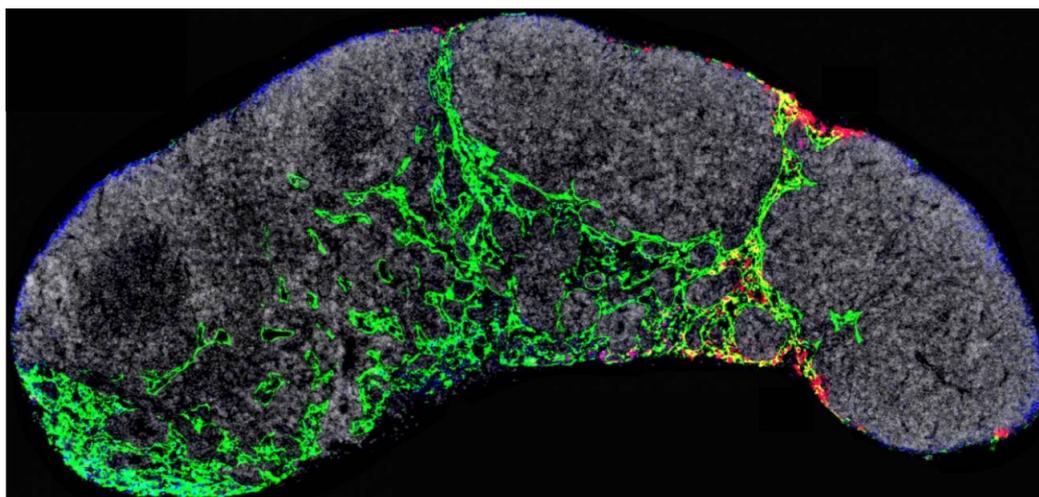
Héctor Peinado (CNIO)

”

Las células del melanoma, como muchas otras procedentes de otros tumores, viajan y se expanden por el organismo principalmente a través de la **circulación sanguínea** y del **sistema linfático**. Estas células tumorales circulantes se hospedan en los ganglios linfáticos que hacen de reservorio o almacén, desde donde ejecutan los cambios para la formación del **nicho**

premetastásico que favorecerá la colonización de otros órganos. “En este trabajo nos hemos querido centrar en los mecanismos de lo que podría denominarse los primeros momentos de la metástasis”, explica Peinado.

Después de siete años de exhaustivos análisis, los investigadores han descrito que los **exosomas** liberados por las células del melanoma son reclutados por las **células linfáticas endoteliales** de los ganglios linfáticos. En estas células, los exosomas promueven —a través de la **molécula NGFR**— una mayor ramificación de la vasculatura linfática y la adhesión de células tumorales que permitirán su supervivencia y su migración a otros lugares. “Los exosomas de las células de melanoma secretan NGFR para corromper el comportamiento de las células endoteliales linfáticas y facilitar la metástasis”.



Ganglio linfático de un ratón en el que se visualizan los capilares linfáticos (verde) y los exosomas tumorales (rojo) que dirigirán los primeros momentos de la metástasis. / CNIO

Posible primer tratamiento contra esta metástasis

“Sabíamos que las células de melanoma que inician las metástasis incrementan la producción de NGFR, pero no se sabía nada sobre un posible papel de NGFR en exosomas y su influencia fuera del tumor”, explica Peinado. Una vez descubierto el papel de esta molécula en el desarrollo temprano de la metástasis del melanoma, el equipo decidió estudiar las consecuencias de su **bloqueo** en la expansión de las células tumorales.

Para ello, utilizaron una aproximación genética, en la que **eliminaron NGFR**

de los exosomas, y una aproximación farmacológica en la que emplearon el **inhibidor** de NFGR, denominado **THX-B**. En ambos casos, las metástasis se redujeron drásticamente, lo que abre la vía a un posible nuevo tratamiento para combatir las. Esta terapia se convertiría en una de las primeras para hacer frente a la metástasis en sus etapas más iniciales, cuando hay más posibilidades de hacerle frente.

El bloqueo mediante medios genéticos o farmacológicos de la molécula NGFR reduce drásticamente la metástasis del melanoma

El inhibidor THX-B se está estudiando para el tratamiento de otras enfermedades como la **retinopatía diabética**, pero no se había explorado su efectividad para el tratamiento del cáncer. Ahora, los expertos están desarrollando su uso para aplicarlo en la clínica. Estos resultados podrían ampliarse al bloqueo de la metástasis en otros tipos de tumores que sobreexpresan NGFR.

Por último, el trabajo muestra en pacientes con melanoma que el número de células metastásicas que expresan NGFR en los ganglios linfáticos predice la evolución de la enfermedad. “El análisis de estas células en los ganglios linfáticos podría servir de importante biomarcador de su progresión y diagnóstico temprano”, concluye el investigador.

Referencia:

García-Silva et al. Melanoma-derived small extracellular vesicles induce lymphangiogenesis and metastasis through a p75NTR/NGFR-dependent mechanism. *Nature Cancer*, 2021. DOI: [10.1038/s43018-021-00272-y](https://doi.org/10.1038/s43018-021-00272-y)

Derechos: **Creative Commons**.

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)