

Valencia, 28 de noviembre de 2017

## **Científicos del Instituto de Neurociencias averiguan la manera en que el tumor cerebral escapa al sistema inmune y se desarrolla**

- **Las células del tumor “reprograman” a las células del cerebro que ponen en marcha la respuesta inmune para inactivarla**
- **El hallazgo del Instituto de Neurociencias abre la puerta a nuevas terapias dirigidas contra los pericitos, las células que rodean los vasos sanguíneos y regulan la respuesta inmune**
- **El glioblastoma es el tumor cerebral más frecuente y de peor pronóstico. Altamente invasivo, se caracteriza por producir cambios en los vasos sanguíneos cerebrales y la invasión gradual de los tejidos circundantes**

Un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, han identificado lo que podría considerarse el “talón de Aquiles” del glioblastoma, el tumor cerebral más frecuente y de peor pronóstico. El mecanismo descubierto permite a este tumor burlar al sistema inmune y seguir progresando. Asimismo, abre la puerta a nuevas terapias no dirigidas directamente contra el tumor, sino contra unas células denominadas pericitos, que rodean los vasos sanguíneos del cerebro y que juegan un papel crucial en la inadecuada respuesta del sistema inmune. El hallazgo ha sido publicado en la revista especializada *Oncotarget*.

La investigación se ha realizado en colaboración con el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca-IMIB de la Universidad de Murcia y el Albert Einstein College of Medicine.

Según explica Salvador Martínez, director del grupo de Neurobiología Experimental del Instituto de Neurociencias que ha liderado la investigación, “las células de glioblastoma actúan sobre otras que rodean los vasos sanguíneos del cerebro, denominadas pericitos, encargadas de desencadenar en condiciones normales la respuesta inmune. Esta interacción con las células malignas del glioblastoma impide a los pericitos poner en marcha la respuesta inmune. Como consecuencia, los linfocitos T destructivos se vuelven incapaces de atacar el tumor. El cerebro no detecta el glioblastoma y no puede reaccionar contra él”.

Este trabajo evidencia, por primera vez, que es la interacción con las células tumorales la que hace que los pericitos pasen de ser supresores del tumor a promoverlo. El grupo de Salvador Martínez ha comprobado, además, que cuando bloquean la acción que ejercen las células del glioblastoma sobre los pericitos, el tumor ya no puede anular la respuesta inmune y, por tanto, es susceptible de ser destruido. Esta interferencia del glioblastoma en la función inmunosupresora de los pericitos puede representar un nuevo objetivo para el desarrollo de nuevas terapias.

De hecho, ya hay varias moléculas candidatas que pueden actuar en esa interacción. “Si logramos impedir que las células tumorales puedan interactuar con los pericitos, el sistema inmune podrá reaccionar contra el tumor y destruirlo”, destaca Salvador Martínez.

“Hemos visto que este mecanismo inmunosupresor depende de la interacción entre los receptores PD1 y PDL1. Actualmente se están haciendo ensayos clínicos con moléculas contra estos receptores. Un inconveniente es que se están administrando estas moléculas por vía intravenosa, por lo que han de atravesar la barrera hematoencefálica que aísla al cerebro y las hace menos eficaces”, aclara Martínez.

“Si en lugar de ser intravenosa, esta terapia experimental se administrara mediante una punción lumbar, para que se distribuya a través del líquido cefalorraquídeo, probablemente tendría más eficacia. Es lo que vamos a probar ahora en modelos animales. Si conseguimos demostrar en estos modelos animales de forma repetitiva que el método no es tóxico y es seguro, y la administración por punción lumbar lo es, podríamos ir a un ensayo clínico. Tenemos ilusión por llevar a cabo estos experimentos”, destaca Salvador Martínez.

Las terapias existentes ahora frente al glioblastoma van dirigidas contra las células del tumor. Sin embargo, no es solo la célula del tumor la que está impidiendo al sistema inmune trabajar con eficacia, sino el pericito, es decir, las células del propio cerebro. “Nosotros hemos detectado una nueva diana terapéutica, que no va dirigida contra el tumor, sino contra las células que rodean a los vasos sanguíneos, los pericitos, que son los que realmente están bloqueando la acción defensiva del sistema inmune”.

Otro punto fuerte de este estudio ha sido el uso de injertos de células de glioblastoma humano en ratones (xenoinjertos) con capacidad de respuesta inmune, que hace al modelo experimental que ha utilizado el equipo de Salvador Martínez más relevante para demostrar un mecanismo inmunorregulador activado por el glioblastoma humano. Con él han demostrado que, los ratones inmunocompetentes son incapaces de rechazar el tumor de glioblastoma humano, debido a la potente capacidad de las células de glioblastoma para inducir la tolerancia inmune.

Los mecanismos que permiten a las células de glioblastoma inducir un estado tolerante tan profundo al tumor, y también puede representar un enfoque novedoso para desarrollar nuevos diseños experimentales que permitan estudiar las interacciones entre el sistema inmunitario y el glioblastoma.

El glioblastoma multiforme es un cáncer altamente invasivo que se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos cerebrales y la invasión gradual de los tejidos circundantes. Es el tumor cerebral más frecuente y de peor pronóstico. A pesar de décadas de intensa investigación, su compleja biología sigue sin entenderse del todo y los tratamientos existentes no han conseguido un incremento significativo de la supervivencia. El tratamiento incluye cirugía, radiación y quimioterapia. Pese a todo, los afectados tienen un pronóstico precario, con una supervivencia media de 7 a 8 meses, que no llega al 10% de los enfermos en 5 años.

Valdor R, García-Bernal D, Bueno C, Ródenas M, Moraleda JM, Macian F4, Martínez S5. **Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells.** *Oncotarget*. Published online 2017 Aug 2. doi: 10.18632/oncotarget.19804



De izquierda a derecha: Salvador Martínez, Ruth Valdor, David García-Bernal y José M<sup>a</sup> Moraleda.

**Más información:**  
**Javier Martín López**  
Tel.: 96.362.27.57  
Fax: 96.339.20.25

<http://www.dicv.csic.es>  
[jmartin@dicv.csic.es](mailto:jmartin@dicv.csic.es)