

Los resultados de la investigación se recogen esta semana en la prestigiosa revista 'Nature'

INVESTIGADORES DEL CNIO LOGRAN VISUALIZAR LAS METÁSTASIS DEL MELANOMA ANTES DE QUE OCURRAN E IDENTIFICAN NUEVAS DIANAS PARA SU TRATAMIENTO

- **Ratones bioluminiscentes, denominados 'MetAlert', permiten visualizar 'in vivo' cómo los melanomas actúan a distancia antes de formar las metástasis, y cómo estas señales se reactivan cuando la cirugía no es eficiente**
- **Los investigadores identifican nuevos mecanismos de metástasis inducidos por lesiones de muy pequeño tamaño en la piel**
- **Uno de los factores identificados es la proteína MIDKINE, que representa un nuevo biomarcador de progresión y una posible diana para tratamiento**
- **Los resultados sobre MIDKINE y los ratones MetAlert son aplicables para estudios funcionales y farmacológicos en otros tipos de tumores, además del melanoma**

Madrid, 29 de junio, 2017. En el melanoma cutáneo, el cáncer de piel más agresivo, es especialmente importante la detección precoz: con poco más de un milímetro de grosor el tumor puede empezar a diseminarse, enviando sus células a colonizar otros órganos. Cuando esto ocurre el pronóstico es por lo general malo. Se ha mejorado mucho en el tratamiento, particularmente con inmunoterapia, pero la mortalidad del melanoma sigue siendo muy elevada. Una de las grandes preguntas por

responder es cómo se produce esa diseminación tan rápida de los melanomas. Una técnica que por primera vez permite visualizar, en ratones, las fases más tempranas del melanoma está permitiendo a los investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) estudiar el proceso, e incluso ha hecho posible ya la identificación de una posible nueva diana farmacológica. El trabajo se publica esta semana en la prestigiosa revista científica *Nature*.

Los resultados del trabajo, en el que ha participado un equipo internacional liderado por la investigadora Marisol Soengas, directora del Grupo de Melanoma en el CNIO, tienen relevancia doble; según indica la investigadora: “hemos podido descubrir mecanismos desconocidos del desarrollo del melanoma, e identificar nuevos marcadores de metástasis que hemos validado en muestras de pacientes, y que podrían abrir nuevas vías para tratamientos farmacológicos”.

Uno de las novedades de esta publicación es el desarrollo de modelos de melanoma MetAlert. Los investigadores han creado modelos de ratón en los que se puede ver sin operación quirúrgica ni intervenciones adicionales cómo el melanoma actúa en todo el organismo, desde *antes* incluso de que ocurran las metástasis. La estrategia de imagen ha partido de un trabajo muy innovador del grupo de Sagrario Ortega en el CNIO, que logró mediante modificaciones genéticas ratones que emiten luz (bioluminiscencia) cuando hay una activación patogénica de los vasos linfáticos. “Estos ratones bioluminiscentes son idóneos para la investigación del melanoma” indica Ortega, “porque la generación de vasos linfáticos, o linfangiogénesis, es uno de los pasos iniciales en la diseminación de este cáncer”.

El valor de *MetAlert* reside en que orienta a los investigadores a la hora de buscar genes y moléculas que intervienen en la progresión tumoral, desde las etapas más tempranas. También permite estudiar las recaídas tras cirugía, o la respuesta a fármacos anticancerígenos. Hasta ahora, las técnicas disponibles para animales vivos requieren sondas o marcadores que han de inyectarse en el entorno tumoral, o se basan en la detección de células tumorales cuando están ya asentadas en otros órganos, es decir, ya iniciada la formación de la metástasis.

Como indica David Olmeda, primer autor del trabajo, “una de las grandes complicaciones en el seguimiento de los melanomas ha sido precisamente la falta de sensibilidad de las técnicas habituales”.

NUEVOS MECANISMOS DE METÁSTASIS

El trabajo que ahora se publica en *Nature* detalla cómo, con *MetAlert*, los investigadores han detectado los mecanismos que los melanomas activan muy tempranamente para crear sus propias *autovías* de diseminación, en parte a través de los vasos linfáticos. Se sospechaba hace ya tiempo que los melanomas, antes de diseminarse, *preparan el terreno* en los órganos que van a colonizar. Se creía que este proceso ocurría primero activando la vasculatura linfática en el tumor y luego en ganglios linfáticos adyacentes, los ganglios *centinela*, para posteriormente llegar a órganos distantes. Sin embargo eliminar los ganglios centinela no impide las metástasis en otros órganos, lo que indica que algo no encaja en ese modelo.

El grupo de Melanoma del CNIO ha descubierto el porqué. Con los modelos *MetAlert* han demostrado que estos tumores, cuando son agresivos, actúan a distancia mucho antes de lo que se creía, y lo hacen sin necesidad de recurrir a las proteínas que se consideraban esenciales para activar la linfangiogénesis en el tumor. “Estos resultados indican un cambio de paradigma en el estudio de la metástasis en melanoma”, señala Soengas.

A raíz de lo observado, el grupo decidió realizar un mapa completo de todas las proteínas que secretan tanto los melanomas agresivos como los que no lo son. Los resultados no se hicieron esperar: “Encontramos muchas proteínas que se secretan específicamente por melanomas que actúan a distancia, pero en este trabajo nos enfocamos en una en particular, MIDKINE, por su novedad y potencial como diana terapéutica”, explica Olmeda.

MIDKINE: UNA LLAVE DE LA METÁSTASIS EN MELANOMA Y UN MARCADOR DE AGRESIVIDAD

De nuevo recurriendo a los ratones *MetAlert*, el grupo de Melanoma del CNIO ha demostrado que MIDKINE tiene un papel esencial en la metástasis, hasta el punto de que su activación determina la capacidad del tumor para diseminarse por el organismo. Además, han descrito toda una cadena de señales que median este proceso. Para ello, el grupo de Melanoma CNIO creó ratones *MetAlert avatar*, en los que se integran muestras de tumores humanos en la piel de los animales. Además generaron otras variantes *MetAlert* que reproducen mutaciones características de los melanomas en humanos. El trabajo incluyó también

estudios muy sofisticados de microscopía *in vivo* realizados en colaboración con el Mount Sinai Icahn School of Medicine, en Nueva York.

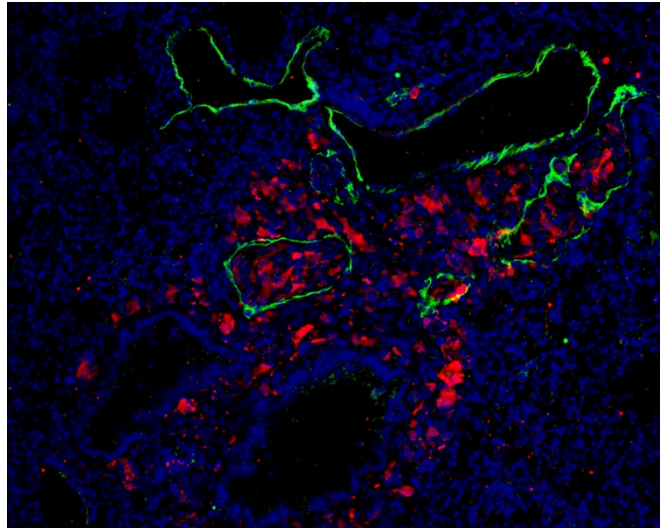
Una vez desarrollados los estudios en modelos de ratón, los investigadores se preguntaron cómo de importante era MIDKINE en pacientes con melanoma. En colaboración con especialistas en dermatología y patología del Hospital 12 de Octubre, en Madrid, y del Hospital Clinic, en Barcelona, analizaron la expresión de MIDKINE en lesiones benignas (lunares) y en melanomas en distintos estadios de desarrollo. Este experimento demostró que los pacientes con altos niveles de MIDKINE en los ganglios linfáticos tienen un peor pronóstico, un dato que abre la vía a utilizar MIDKINE como posible biomarcador de agresividad.

El trabajo abre más oportunidades futuras, porque cuando MIDKINE se inhibe, la metástasis también se bloquea, según han podido comprobar en modelos animales.

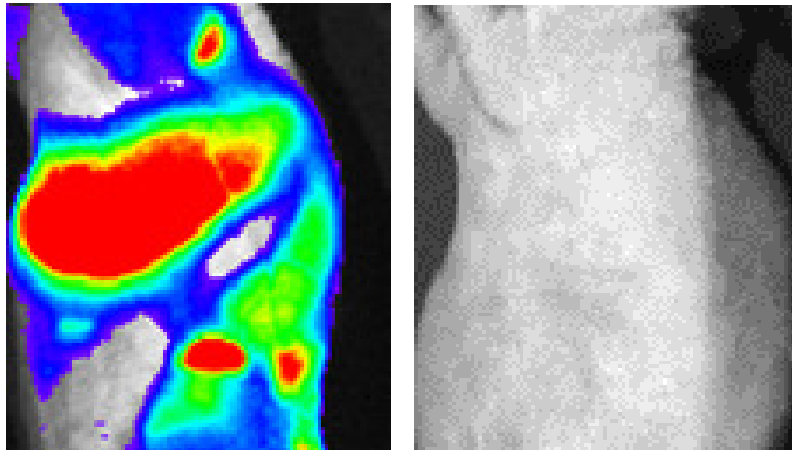
“Con MIDKINE hemos encontrado una posible estrategia contra la que desarrollar fármacos”, señala Soengas. “MIDKINE no es la única diana, por supuesto, pero como el melanoma es el cáncer con el mayor número de mutaciones descritas, encontrar una proteína que pueda servir para bloquear la metástasis es un paso importante”.

Los investigadores predicen que el hallazgo de MIDKINE es solo el principio. “Estas técnicas de visualización de metástasis abren nuevas vías de investigación a nuevos mecanismos tumorales y a otros estudios preclínicos”, dicen Soengas, Ortega y Olmeda, “y tienen una enorme utilidad para la investigación porque pueden adaptarse a distintos tipos de cáncer, no solo al melanoma”.

El trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, L’Oréal Paris USA–Melanoma Research Alliance, la Worldwide Cancer Research, la Asociación Española Contra el Cáncer, la Fundación Mutua Madrileña, la Fundación ‘La Caixa’, Immutrain Marie Skłodowska-Curie ITN y proyectos del National Cancer Institute de los EEUU.



Células de melanoma metastásico (rojo) en vasos linfáticos en pulmón (verde)./ CNIO



Ratón MetAlert muestra un melanoma agresivo antes de que ocurra la metástasis (con luminiscencia; izquierda) frente un ratón con melanoma no agresivo (sin luminiscencia; derecha). /CNIO

Artículo de referencia:

Whole-body imaging of lymphovascular niches identifies pre-metastatic roles of midkine. David Olmeda, Daniela Cerezo-Wallis, Erica Riveiro-Falkenbach, Paula C. Pennacchi, Marta Contreras-Alcalde, Nuria Ibarz, Metehan Cifdaloz, Xavier Catena, Tonantzin G. Calvo, Estela Cañón, Direna Alonso, Javier Suarez, Lisa Osterloh, Chandrani Monda, Julie Di Martino, Osvaldo Graña, Francisca Mulero, Diego Megías, Marta Cañamero, David Lora, Inés Martínez-Corral, J. Javier Bravo Cordero, Javier Muñoz, Susana Puig, Pablo Ortiz-Romero, José L Rodríguez-Peralto, Sagrario Ortega, María S. Soengas (*Nature* 2017). DOI: 10.1038/nature22977

Más información: comunicacion@cni.es