

ONCOLOGÍA LA PROTEÍNA REGULA LA FORMA Y LA CAPACIDAD CONTRÁCTIL DE LAS CÉLULAS DEL ESTROMA

La caveolina-1 dirige a las células tumorales hacia la metástasis

→ Cuando se expresa la caveolina-1, los tejidos que están alrededor de un tumor se modifican, lo que permite que las células tumorales se puedan extender a otros órganos, tal y como

ha demostrado el grupo de Miguel Angel del Pozo, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en un estudio que se publica hoy en *Cell*.

Redacción

La expresión de caveolina-1 en las células del estroma genera un ambiente extracelular ordenado, favoreciendo la migración durante la metástasis. La caveolina-1 regula la forma y la capacidad contráctil de las células del estroma que configuran el entorno que rodea los tejidos tumorales. Esta es la conclusión a la que ha llegado el equipo de Miguel del Pozo, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en un estudio que se publica hoy en *Cell*, cuyo primer autor es Jacky Goetz.

El estroma ordenado y modificado promueve la migración celular, favoreciendo la migración de células tumorales y, por tanto, la progresión tumoral; es decir, tanto la invasión local como la metástasis hacia órganos distantes.

La construcción, forma y mantenimiento de los órganos están controlados por fuerzas mecánicas ejercidas entre las células y las proteínas del microambiente celular. El estudio de estas fuerzas es básico para comprender no sólo la formación de los órganos, sino también la diseminación desde el tumor primario hacia otros órganos.

Diferentes procesos

El estudio demuestra el papel fundamental de la caveolina-1 en este proceso. Dicha proteína ha sido estudiada por su importancia en múltiples procesos celulares (metabolismo lipídico, infecciones virales, procesos cardiovasculares, cáncer, etc.). Hasta ahora, los estu-



Marta Guadamillas Mora, Inmaculada Navarro Lérica, Jacky Goetz, Olivia Muriel López, Miguel Angel del Pozo, Teresa Osteso, Aleix Sala (de pie), Asier Echarrri Aguirre, Susana Minguet y Ana Cerezo, del Laboratorio de Señalización por Integrinas.

La proteína se ha estudiado en metabolismo lipídico, infecciones virales, procesos cardiovasculares y cáncer

dios relacionados con su papel en el cáncer se habían centrado en su expresión en las células tumorales. Los resultados habían sido controvertidos, ya que los niveles a menudo eran bajos en tumores primarios, pero aumentaban en tumores muy agresivos y durante la fase de metástasis.

Los autores decidieron estudiar la expresión de Cav1 en el estroma que rodea el tejido. Analizaron su influencia en las propiedades

mecánicas de la matriz tridimensional generada por unas células del estroma conocidas como fibroblastos.

Matriz

El equipo ha descubierto que los fibroblastos del estroma que rodean el tumor producen una matriz 3D modificada y paralela. Esta matriz altamente ordenada influye en las propiedades de las células que crecen en ella: son más estiradas, contráctiles y capaces de formar más adhesiones al tejido que las células que crecen en tejidos sanos.

La proteína Cav1 de los fibroblastos es la que confiere esas propiedades a la matriz tridimensional y proporciona a las células tumorales unas autopistas que les permiten migrar a otras partes del organismo. Pero su efec-

Existe una correlación entre la caveolina-1 expresada por los fibroblastos asociados al tumor, la metástasis y el riesgo de mortalidad temprana

to no es sólo el de eliminar obstáculos por su disposición paralela, sino que las fibras de la matriz tridimensional altamente alineadas funcionan como un "pavimento de alta adherencia" de estas autopistas, permitiendo que las células se desplacen a mayor velocidad a otros órganos para invadirlos.

En el artículo se incluyen estudios en cánceres humanos como el de mama, colon, riñón o melanoma. Los

investigadores encontraron que los fibroblastos del estroma que rodeaban al tejido tumoral en los órganos afectados tenían más caveolina-1 que el que rodeaba a los tejidos no cancerosos. Además, los estudios correlacionaron que existía una correlación entre la cantidad de caveolina-1 expresada por los fibroblastos asociados al tumor y la metástasis y el riesgo de mortalidad temprana.

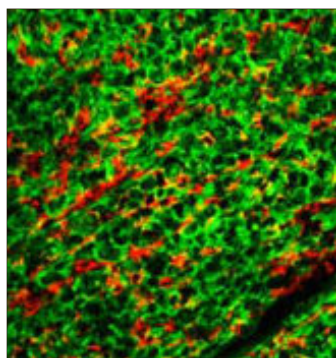
Más datos

Miguel Angel del Pozo considera que sus resultados contribuyen a esclarecer, al menos en parte, el polémico papel de la caveolina-1 en la progresión tumoral: "Este estudio sugiere que una parte se debe a su efecto en las células del estroma, y no exclusivamente a las células tumorales. Quizás el aumento de expresión de Cav1 descrito en algunos tumores agresivos o metastatizantes se debe al componente estromal y no al tumoral propiamente dicho. La realidad es seguramente más compleja, pero el estudio abre una nueva vía de investigación para el futuro".

Jacky Goetz explica que "con fibroblastos de ratones normales y modificados genéticamente para que no expresen caveolina-1 pudimos comparar diferentes combinaciones con matrices formadas con o sin la presencia de la proteína, para investigar su papel".

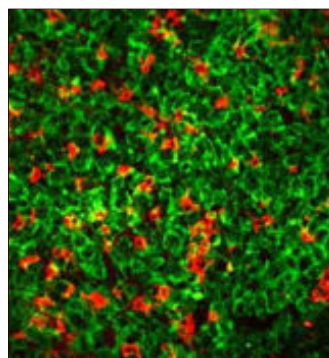
La ordenación y la rigidez de la matriz que lleva a cabo Cav1 se debe a que aumenta la actividad de la enzima Rho, a través de un mecanismo complejo de inactivación de su antagonista natural p190RhoGAP. Rho controla los filamentos contráctiles de actomiosina y genera células elongadas que estiran las fibras del estroma, creando la estructura paralela y modificada observada alrededor de los tumores y que favorece la metástasis.

■ (*Cell*; 10.1016/j.cell.2011.05.040).



Con y sin proteínas

Tumores implantados en ratones normales (izquierda) y deficientes en caveolina-1 (derecha). Se puede apreciar la distinta disposición de las células tumorales (en verde) cuando los fibroblastos que rodean al tumor (en rojo) expresan la proteína caveolina-1, que causa su contracción y el alineamiento y rigidez del microambiente tumoral, favoreciendo la migración de las células tumorales, la invasión local y la metástasis.



DIARIO MEDICO.COM

Acceda al vídeo con las entrevistas de los autores del estudio.