

Estudiar el microambiente cerebral en el que se desarrollan los gliomas, clave para mejorar su investigación y tratamiento

| 14/09/2020 |



*Ricardo Gargini y Pilar Sánchez Gómez, de la Unidad de Neurooncología de la UFIEC-ISCIII, en uno de los laboratorios del centrol.
Imagen: Ricardo Santamaría/ISCIII.*

Un equipo de investigadores de la [Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas \(UFIEC\)](#) del ISCIII, que lleva años investigando sobre la biología del cáncer cerebral, ha publicado [una revisión sobre los gliomas en la revista 'Cancers'](#). Pilar Sánchez-Gómez, Ricardo Gargini y Berta Segura-Collar, de la [Unidad de Neurooncología](#) de la UFIEC, han revisado y actualizado la clasificación molecular de los gliomas y la descripción de los distintos subtipos tumorales, prestando especial atención a la interacción entre las células tumorales y el microambiente cerebral, que es bastante diferente al del resto de tejidos en este tipo de tumores. Mejorar este conocimiento puede facilitar la investigación y selección de tratamientos.

- [Consulta la revisión completa, publicada en 'Cancers'](#)

El cáncer cerebral agrupa a una serie de tumores de diferente tipo según las células en las que se originen. Además, pueden afectar a diferentes zonas del cerebro y mostrar un comportamiento más o menos agresivo. Los más comunes entre los tumores

cerebrales primarios (que no se originan por metástasis de cánceres en otros tejidos) son los tumores de origen glial, denominados gliomas, que incluyen los astrocitomas y los oligodendrogliomas.

Los gliomas difusos tienen un pronóstico especialmente complicado, ya que no es posible su eliminación completa por vía quirúrgica y además las células tumorales suelen ser resistentes a la quimio y la radioterapia. Todo ello hace que este tipo de tumores estén entre los diez tipos de cáncer con mayor mortalidad y que en un 75% de los casos acaben en el fallecimiento del paciente.

Una mejor clasificación tumoral

En los últimos años, los avances en investigaciones ómicas (genómica, metabolómica, epigenómica y transcriptómica) han permitido ir mejorando la clasificación de los diferentes tipos de cáncer, incluidos los gliomas, añadiendo información molecular a los factores que ya se estimaban antes: masa del tumor, localización, índice de proliferación, características vasculares, alteraciones genéticas básicas.... El objetivo de estos estudios es encontrar terapias más específicas y efectivas para cada paciente o para cada grupo de pacientes. Sin embargo, en el caso de los gliomas estos avances en la clasificación aún no han permitido mejoras en los abordajes terapéuticos. Es por ello que la investigación de los gliomas es un campo especialmente prolífico, dadas las necesidades de soluciones en la práctica clínica.

"Mejorar la caracterización del microentorno que surge cuando aparecen los gliomas es fundamental para comprender por qué estos tumores se comportan de manera diferente a otro tipo de cánceres", explican los investigadores. En su opinión, "desvelar como se ve afectado ese microentorno en los distintos subtipos de gliomas y cómo evoluciona el ecosistema celular durante la progresión de la enfermedad puede acercar el desarrollo de una nueva clasificación de estos tumores, optimizar la acción de terapias ya existentes y facilitar la investigación de nuevos tratamientos".

El estroma o microambiente es el entramado de un órgano, la matriz extracelular que compone su entorno y que, junto al parénquima, define el comportamiento y funcionalidad de ese órgano, el cerebro en el caso de los gliomas. Las células del glioma tienen una especial relación con su entorno, especialmente con la vasculatura que se genera cuando se desarrolla el cáncer.

Alteraciones genéticas y fenotipos vasculares

Investigaciones previas del grupo, [publicadas hace unos meses en la revista 'Science Translational Medicine'](#), junto con datos más recientes que los autores publicarán próximamente, han permitido caracterizar que la presencia de determinadas

alteraciones genéticas (en los genes IDH1/2 y EGFR, por ejemplo) determinan la generación de diferentes fenotipos vasculares: desde tumores menos agresivos, con una vasculatura similar a la del cerebro normal, a gliomas de rápido crecimiento en los que se observa la presencia de abundantes vasos muy anómalos, con un mayor lumen y con mayor o menor pérdida de la barrera hematoencefálica. Esta barrera es la que normalmente establece una frontera entre el cerebro y el flujo sanguíneo y delimita la entrada de nutrientes y de células inmunes. De hecho, las células inmunitarias, ya sea las del propio cerebro (microglía) como las reclutadas de la sangre, constituyen otro factor importante del microentorno de los gliomas, en estrecha relación con el entorno vascular.

Estudios recientes de carácter transversal (comparando diferentes tipos de cáncer) han evidenciado que los gliomas, especialmente los más agresivos, son uno de los tumores más vascularizados. También se ha determinado que el componente inmune de los gliomas es muy diferente al del resto de los tumores, con muy baja presencia de linfocitos (células T y B) y muchas células mieloides con fenotipo inmunosupresor que, en vez de atacar a las células tumorales promueven su crecimiento.

Además, existe una compleja interacción entre las células tumorales y las diferentes células que componen el estroma de los gliomas, que no está claramente descrita y que probablemente dificulta la eficacia de terapias de tratamientos antiangiogénicos (terapias que tratan de frenar la formación de nuevos vasos sanguíneos) o de las recientes inmunoterapias.

Otro componente del microambiente que no está presente en otros tumores son las neuronas cerebrales, cuya función se ve seriamente afectada por la presencia de los gliomas, empeorando el pronóstico de este tipo de cáncer. Una de las vías de investigación recientemente abiertas en el grupo está caracterizando como las alteraciones vasculares podrían estar induciendo la disfunción neuronal, lo que además podría ser un mecanismo conservado en otras enfermedades cerebrales que cursan con neurodegeneración, como el Alzheimer.

Los investigadores de la Unidad de Neurooncología de la UFIEC consideran que comprender las particularidades del tejido cerebral en el que se desarrollan los gliomas es fundamental para unir esta información con la relacionada con las alteraciones genéticas del cáncer.

Sánchez-Gómez, Gargini y Segura-Collar explican en su revisión que comprender el ecosistema en el que se desarrollan los gliomas y como va cambiando según evoluciona la enfermedad o en respuesta a las diferentes terapias es fundamental para

encontrar terapias más efectivas para los pacientes con este tipo de tumores: "Identificar mejor los aspectos celulares y moleculares de los gliomas, analizando de manera más completa la relación entre células tumorales y el estroma que las rodea, puede permitir avances tanto en el conocimiento del cáncer como en la investigación de nuevos tratamientos", concluyen los investigadores.