Descubierto el papel de una proteína que "prepara la fuga" de las células tumorales para invadir otros órganos

08/07/2011

Cell - 8 de julio de 2011

- Cuando se expCell - 8 de julio de 2011resa la proteína Caveolina-1 (Cav1), la estructura que rodea los tejidos se hace más paralela y rígida, como si fuera una autopista de gran adherencia, permitiendo a las células tumorales atravesarla fácil y rápidamente para invadir otros órganos en el proceso conocido como metástasis
- La investigación se ha llevado a cabo por un equipo internacional de médicos, biólogos, químicos y físicos, expertos en diferentes tecnologías, con un abordaje multidisciplinar y creativo
- El artículo ha sido seleccionado por la prestigiosa revista Cell para publicar un video sobre su contenido en la página web de su último número

La investigación, realizada por científicos del CNIC, demuestra que la expresión de caveolina-1 en las células del - 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 "paisaje" que rodea los tejidos tumorales. Según demuestra el estudio, este estroma ordenado y rígido 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 está controlada por fuerzas mecánicas ejercidas entre las células y las proteínas del microambiente celular. El estudio de estas fuerzas es básico para comprender no solo la formación de los órganos, sino también la diseminación desde el tumor primario hacia otros órganos.

El estudio, publicado en la prestigiosa revista Cell, demuestra el papel fundamental de la caveolina-1 en este proceso. Esta proteína ha sido estudiada a fondo por su importancia en múltiples procesos celulares (metabolismo lipídico, infecciones virales, procesos cardiovasculares, cáncer, etc). Hasta ahora, los estudios 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. De esta forma, analizaron su influencia en las propiedades mecánicas de la matriz tridimensional generada por unas células del estroma conocidas como fibroblastos.

El equipo ha descubierto que los fibroblastos del estroma que rodean el tumor producen una matriz 3D rígida 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, proporcionando a las células tumorales unas "autopistas" que les permiten migrar a otras partes del organismo. Pero su efecto 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 también estudios en cánceres humanos como el de pecho, 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 de esos mismos órganos. Además, los estudios comprobaron 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.

El director del equipo del CNIC que ha liderado esta investigación, Miguel Angel Del Pozo, considera que sus resultados contribuyen a esclarecer, al menos en parte, el polémico papel de 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".

Este estudio, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación y los premios EURYI y EMBO recibidos por Del Pozo, ha contado con la colaboración de un equipo internacional de expertos en diferentes disciplinas. Una de las innovaciones es el uso de matrices 3D para estudiar las interacciones mecánicas de las células con su microambiente. Este abordaje, proporcionado por Edna Cukierman del Fox Chase Cancer Center de Filadelfia, recrea un ambiente mucho más real que las habituales placas planas de cultivos.

Jacky Goetz, miembro del equipo del CNIC y primer autor del artículo explica que "usando 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".

Profundizando en este proceso, el equipo descubrió que el efecto de ordenación y 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, generando células elongadas que estiran las fibras del estroma creando la estructura paralela y rígida observada alrededor de los tumores y que favorece la metástasis.

Para poder cuantificar estos efectos en la matriz se contó con otros dos expertos: Ricardo García, físico del Instituto de Microelectrónica de Madrid (CSIC), que utilizó microscopía de fuerza atómica para poder evaluar la rigidez de la matriz; y Patricia Keely de la Universidad de Wisconsin, que utilizó la generación de segundo armónico, recogido en microscopio de doble fotón, para poder explorar la topografía 3D de la matriz y cuantificar el paralelismo de las fibras en muestras de tejidos.

Según Del Pozo, "gracias al carácter multidisciplinar del equipo de investigadores y al uso de técnicas de vanguardia hemos podido llevar a cabo un análisis detallado de la estructura de la matriz extracelular y sus interacciones con las células que nos ha permitido correlacionar su rigidez y disposición con la expresión de caveolina-1, la migración celular y la progresión del tumor".

Los resultados se han comprobado en experimentos en vivo. Marcando las células tumorales se ha visto como, en ratones deficientes en caveolina-1, el estroma resultante era mucho más desordenado y los tumores no eran invasivos. "En otros experimentos", comenta Susana Minguet, otro miembro del equipo del CNIC que participó en los experimentos en vivo, "comprobamos la capacidad de metastatizar mezclando células tumorales con fibroblastos que expresaban o no Cav1, demostrando que aquellos que expresaban la proteína tenían mayor capacidad de producir metástasis".

Respecto a las aplicaciones, Del Pozo concluye "la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en ratón o en cultivos celulares, por lo que cualquier aplicación terapéutica es todavía lejana. Sin embargo, la asociación entre la expresión de caveolina-1 en el estroma y la progresión del tumor sugiere que el diagnóstico y la prevención de la diseminación cancerosa podrían avanzar si se sigue investigando en esta línea."

Cell article and PaperFlick (video)

Goetz et al., Biomechanical Remodeling of the Microenvironment by Stromal Caveolin-1 Favors Tumor Invasion and Metastasis, Cell (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.05.040

Cav1 Shapes the Matrix to Guide Metastasis

Miguel del Pozo and team members show us how stromal fibroblasts can guide tumor cell migration by stretching the matrix into ordered tracks. Mutating Cav1 in these fibroblasts reduces matrix organization and limits metastasis

- Video en Youtube
- Nature | Research Highlights Cancer: Tissues stretch to let tumours move
- Nota de prensa en pdf
- Artículo en Diario Médico
- Noticia en Madri+D
- Noticia en la Agencia SINC de la FECYT

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/descubierto-papel-proteina-que-prepara-fuga-celulas-tumorales-para-invadir-otros-organos