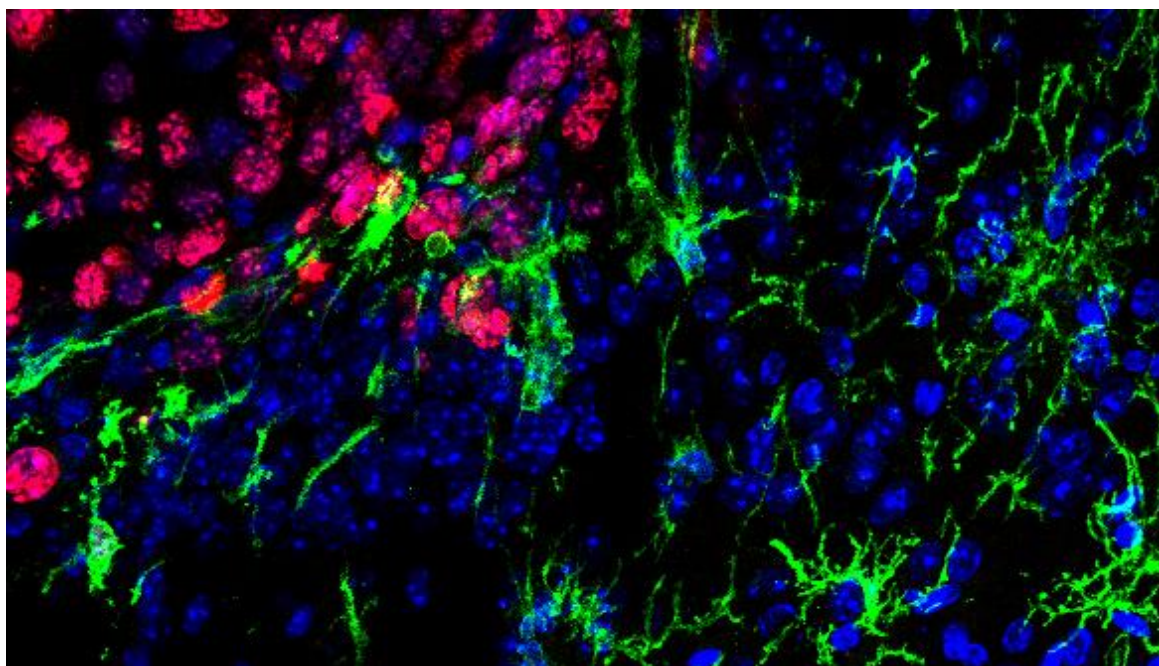


Valencia, jueves 6 de febrero de 2025

Descubren una nueva estrategia para combatir metástasis cerebrales del cáncer de piel más agresivo

- El Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) revela el papel clave de la microglía, células inmunes del cerebro, en la progresión de las metástasis cerebrales de melanoma, así como una estrategia para manipularlas y fomentar respuestas antitumorales
- Este hallazgo, publicado en la revista 'Cancer Cell', podría mejorar la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con metástasis cerebrales



Células de la microglía (en verde) infiltrándose entre las células tumorales de una metástasis de melanoma (en rojo). Los núcleos de las células están marcados en azul. / IN (CSIC-UMH).

Las metástasis cerebrales son una de las complicaciones más graves del melanoma, el tipo de cáncer de piel más agresivo. Un equipo del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel

Hernández (UMH) de Elche, ha identificado una estrategia para reducir su avance que podría mejorar la respuesta a los tratamientos actuales. Su estudio, que se publica hoy en la revista *Cancer Cell*, demuestra que la microglía, un tipo de célula inmune del cerebro, puede manipularse para frenar el crecimiento de las metástasis cerebrales y mejorar la respuesta a inmunoterapia en modelos preclínicos de ratón.

Los investigadores del laboratorio liderado por la científica del CSIC **Berta Sánchez-Laorden**, han descubierto que la microglía se puede reprogramar para pasar de un estado que favorece el crecimiento tumoral a otro que potencia la respuesta antitumoral. “Hemos identificado una vía de señalización clave, denominada RelA/NF-kB, que, al ser bloqueada, revierte la función protumoral de la microglía y activa una respuesta inmunitaria contra los tumores”, explica Sánchez-Laorden, investigadora principal del estudio.

Para este trabajo utilizaron modelos de ratón con metástasis cerebral y, a través de técnicas de secuenciación de última generación, pudieron analizar la función de la microglía en este contexto. En esta línea, **Francisco Javier Rodríguez Baena**, primer autor del artículo, afirma: “Demostramos que, cuando bloqueamos la señalización de RelA/NF-kB en la microglía, estas células comienzan a enviar señales a otras del sistema inmune, como linfocitos T citotóxicos o las células asesinas naturales, que atacan de manera eficaz las células tumorales”.

También caracterizaron muestras de pacientes, confirmando que esta estrategia podría tener aplicaciones en futuros tratamientos clínicos. Además, el equipo observó que el bloqueo de esta vía de señalización no sólo reduce las metástasis cerebrales, sino que también mejora la respuesta a inmunoterapia en modelos preclínicos de ratón. “Los inhibidores de puntos de control inmune han revolucionado el tratamiento del melanoma, pero no todos los pacientes responden bien a estas terapias”, señala Sánchez-Laorden. “Nuestro estudio indica que combinarlas con inhibidores de RelA/NF-kB podría aumentar su eficacia en el tratamiento de metástasis cerebrales”, añade.

Implicaciones terapéuticas y futuras investigaciones

Los resultados de este trabajo indican que la manipulación de la microglía podría utilizarse en combinación con inmunoterapias existentes para potenciar su eficacia en pacientes con metástasis cerebrales. “Este enfoque nos permite explorar nuevas combinaciones terapéuticas que podrían mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes”, destaca Sánchez-Laorden.

Este estudio representa un logro importante en la comprensión de las interacciones entre el sistema inmune cerebral y las metástasis en este órgano, y ofrece una prometedora vía para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer avanzado. Estos avances podrían allanar el camino hacia nuevas estrategias terapéuticas para pacientes con melanoma y otros tipos de cáncer que metastatizan al cerebro, como el de mama o pulmón. “Este es sólo el primer paso. Ahora nuestro objetivo es explorar más a fondo cómo se puede trasladar este conocimiento a tratamientos clínicos y evaluar el potencial de inhibidores de RelA/NF-kB ya aprobados para otros usos”, apunta Rodríguez-Baena.

El equipo ha contado con la colaboración del laboratorio Plasticidad Celular y Neuropatología del IN, dirigido por el investigador **José López-Atalaya**, experto en microglía y análisis de datos de secuenciación, y del equipo de la catedrática **Gema Moreno Bueno**, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (IIBM-CSIC-UAM) y de la Fundación MD Anderson (ambos en Madrid), que facilitaron las muestras de pacientes.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Melanoma Research Alliance, la Fundación FERO, la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), entre otros.

Rodriguez-Baena, F.J., Marquez-Galera, A., Ballesteros Martínez, P., Castillo, A., Diaz, E., Moreno-Bueno, G., Lopez-Atalaya, J.P. and Sanchez-Laorden, B. (2025). ***Microglial reprogramming enhances antitumor immunity and immunotherapy response in melanoma brain metastases***. *Cancer Cell*, 43(3), 1–15.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.01.008>

IN - CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es