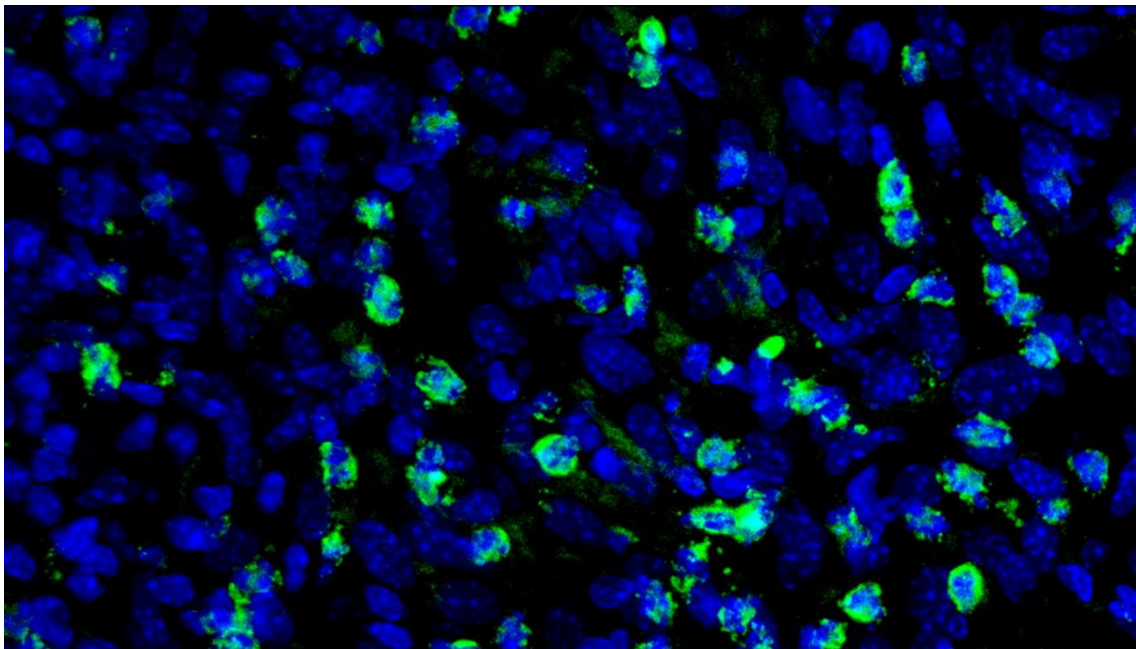




Alicante, jueves 10 de agosto de 2023

## Un fármaco, ya aplicado en dolencias cardíacas, mejora la eficacia de las actuales terapias frente al melanoma

- El estudio ha observado que la ranolazina aplicada en ratones enfermos mejora la eficacia de las terapias actuales para el tratamiento del cáncer de piel más letal
- Los investigadores señalan la importancia de esta alternativa terapéutica para tratar el melanoma, que afecta en España a 16,3 mujeres y 14,6 hombres por cada 100.000 habitantes



La ranolazina aumenta la cantidad de linfocitos antitumorales (en verde). / IN-IRB-Navarrabiomed.

Una investigación demuestra que la aplicación de ranolazina, un fármaco empleado actualmente en afecciones cardíacas, mejora en ratones la eficacia de las actuales terapias para el tratamiento del melanoma. Publicado en [Nature Metabolism](#), el estudio ofrece una alternativa terapéutica para tratar el melanoma, el tipo de cáncer de piel más letal, que afecta en España a 16,3 mujeres y 14,6 hombres por cada 100.000 habitantes.

El trabajo desarrollado por el centro de investigación biomédica de Navarrabiomed, el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH) y el IRB Barcelona señala que la utilización del fármaco ranolazina, aprobado para uso en humanos y que ya se está administrando en la práctica clínica para tratar la angina crónica, favorecería el desarrollo de futuros ensayos clínicos para validar y confirmar su acción en pacientes oncológicos.

## Detalle de la investigación

Los pacientes con melanoma en la mayoría de los casos responden bien a las terapias dirigidas contra uno de los genes claves en la progresión tumoral: el gen Braf. Sin embargo, pronto desarrollan resistencias a estas terapias y los tumores vuelven a crecer. Además, los últimos estudios clínicos sugieren que estos pacientes responden peor a inmunoterapia.

Gracias a esta investigación, se ha conseguido un conocimiento profundo del papel del metabolismo de los ácidos grasos en el desarrollo de resistencia a los inhibidores de Braf y se ha demostrado la acción de la ranolazina para ralentizar la progresión tumoral. Aún más importante, la aplicación de este fármaco permite que las células de melanoma sean más visibles para el sistema inmunitario, lo que mejora la respuesta a las inmunoterapias y aumenta la capacidad de los linfocitos de controlar el crecimiento tumoral.

## Estudio multicéntrico

La investigación ha sido coordinada desde Navarrabiomed por el investigador **Imanol Arozarena Martincorena**, responsable de la [Unidad de Señalización en Cáncer](#), y forma parte de la tesis doctoral por la Universidad Pública de Navarra de **Marta Redondo Muñoz**, investigadora de la misma Unidad.

El trabajo se ha desarrollado en estrecha colaboración con el Instituto de Neurociencias, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, junto a **Francisco Javier Rodríguez-Baena** bajo la dirección de la investigadora **Berta Sánchez Laorden**, investigadora principal del grupo [Plasticidad Celular en Desarrollo y Enfermedad](#). También ha participado el IRB Barcelona, centro al que pertenece el investigador **Salvador Aznar-Benitah**, investigador ICREA y jefe del laboratorio Células Madre y Cáncer y el laboratorio traslacional Alteraciones Metabólicas Sistémicas en el Cáncer.

Desde Navarrabiomed se ha diseñado y desarrollado el transcurso de toda la investigación, así como la realización de los experimentos relacionados con la resistencia a las terapias dirigidas y el estudio de cómo la ranolazina afecta a la inmunogenicidad de las células de melanoma. “Este estudio demuestra que es posible reorganizar farmacológicamente el metabolismo de la célula tumoral para mejorar el efecto de terapias dirigidas e inmunoterapias. El siguiente reto es demostrar el efecto clínico de estas combinaciones en pacientes, así como estudiar el potencial de la ranolazina en otros tipos de cáncer. Para ello tenemos que entender mejor como actúa este fármaco tanto en las células tumorales como en el sistema inmune”, señala Arozarena.

En el Instituto de Neurociencias se han desarrollado los ensayos de inmunoterapia con ratones y el estudio de las células inmunes del microambiente tumoral. “La inmunoterapia se ha consolidado como una estrategia terapéutica fundamental en melanoma y otros tipos de cáncer. A pesar de ello, numerosos pacientes no responden de manera óptima a estos tratamientos. Este trabajo muestra el impacto beneficioso de la combinación de ranolazina con inmunoterapia en modelos preclínicos de melanoma, lo que respalda su posible aplicación en pacientes”, destaca Sánchez-Laorden.

Por su parte, en el IRB Barcelona se han llevado a cabo los análisis de secuenciación de RNA de célula individual, que han permitido conocer en detalle el efecto de la ranolazina en el estado metabólico de las células tumorales. “Sospechábamos que el metabolismo de ácidos grasos era crucial en las formas más agresivas de melanoma, pero poder confirmarlo con un fármaco ya aprobado para su uso en humanos, es muy relevante. Ojalá estos resultados puedan ser la vía para cambiar la práctica clínica”, afirma Aznar Benitah.

## Incidencia del melanoma

En el año 2022, se diagnosticaron en España 7.500 nuevos casos de melanoma cutáneo. A nivel mundial, este tipo de cáncer supone el 3,4% del total de casos oncológicos detectados. A pesar de representar sólo el 10% de los casos de cáncer de piel, el melanoma es responsable del 90% de las muertes asociadas a tumores cutáneos.

Gracias a la aparición de las terapias dirigidas e inmunoterapias se ha mejorado el tratamiento clínico de las personas afectadas con melanoma, pero todavía un 50% de los pacientes siguen sin responder y/o adquieren resistencia a estas terapias. La combinación de las terapias actuales con ranolazina podría ofrecer una alternativa terapéutica para estos pacientes mejorando su respuesta clínica.

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo institucional y financiación concedida por varios organismos: Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, Gobierno de Navarra, Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) y la Melanoma Research Alliance.

Redondo-Muñoz M, Rodríguez-Baena FJ, Aldaz P, Caballé-Mestres A, Moncho-Amor V, Otaegi-Ugartemendia M, Carrasco-García E, Ollas-Arjona A, Lasheras-Otero I, Santamaria E, Bocanegra A, Chocarro L, Grier A, Dzieciatkowska M, Bigas C, Martín J, Urdiróz-Urricelqui U, Marzo F, Santamaria E, Kochan G, Escors D, Larrayoz IM, Heyn H, D’Alessandro A, Stephan-Otto Attolini C, Matheu A, Wellbrock C, Aznar Benitah S, Sanchez-Laorden B & Arozarena I. **Metabolic rewiring induced by ranolazine improves melanoma responses to targeted therapy and immunotherapy.** *Nature Metabolism* (2023) DOI: [10.1038/s42255-023-00861-4](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00861-4)

IN Comunicación/ CSIC Comunicación

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)