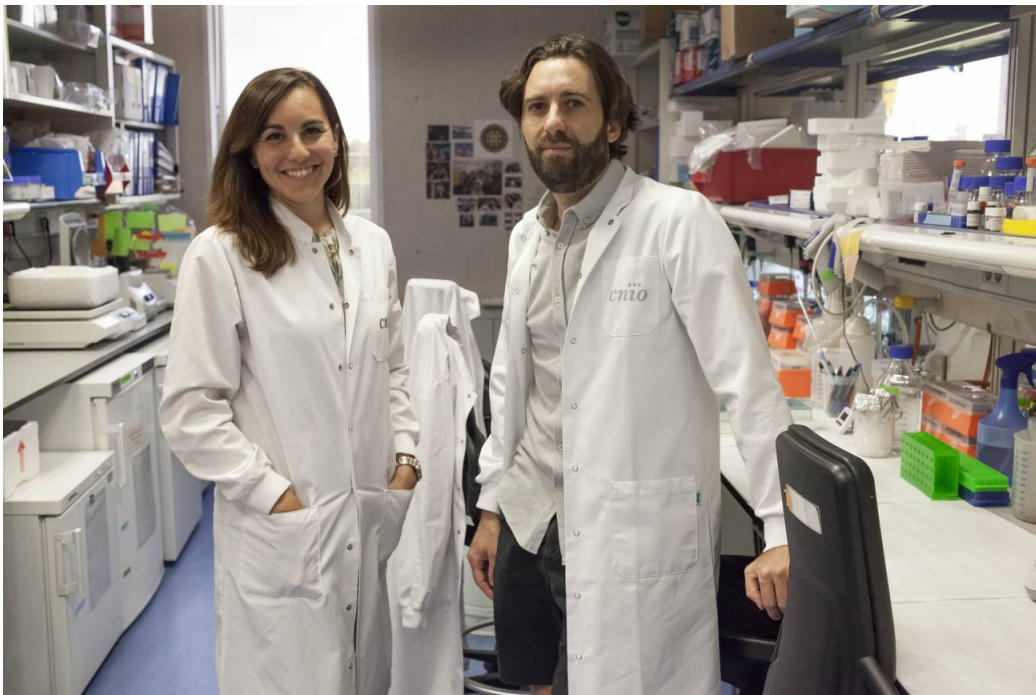


Descubierta una conexión entre los nutrientes y el linfoma folicular

Uno de cada seis pacientes de linfoma folicular, un tipo de tumor que no tiene cura, muestra mutaciones en RagC, uno de los genes de la importante ruta metabólica de la proteína mTOR. Un estudio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas confirma que la mutación es causa y no consecuencia de la enfermedad.

SINC

22/8/2019 09:02 CEST



Alejo Efeyan, jefe del Grupo de Metabolismo y Señalización Celular del CNIO, y Ana Ortega-Molina, primera autora del estudio / CNIO

El cáncer despliega una gran cantidad de recursos para poder crecer: desde la inestabilidad en su genoma a la inflamación, pasando por la creación de nuevos vasos sanguíneos, el aprovechamiento del microambiente que rodea al tumor o el uso de mecanismos que le permiten ser 'inmortal', entre otros.

En el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), el Grupo de Metabolismo y Señalización Celular que dirige **Alejo Efeyan** estudia **cómo el cáncer emplea uno de estos recursos, los nutrientes, en su propio**

beneficio, centrándose en una importante ruta metabólica que coordina el gen **mTOR**.

Ahora, su equipo identifica en la revista *Nature Metabolism* el papel de esta ruta como **origen de los linfomas foliculares** y propone la exploración en futuros estudios de una **posible estrategia terapéutica** con un fármaco que ya está en clínica para otros tumores.

El linfoma folicular es un tipo de cáncer que aparece en los glóbulos blancos del sistema linfático

El linfoma folicular es un tipo de cáncer que aparece en los glóbulos blancos del sistema linfático, y es consecuencia del crecimiento descontrolado de estas células del sistema inmune. Se da en entre el 5 y 7 de casos por 100.000 habitantes, es el segundo tipo de linfoma más frecuente y su incidencia va en aumento. Se trata de un cáncer con una supervivencia larga debido a su lenta progresión, pero para el que no existe una cura: con el tiempo, muchos pacientes dejan de responder a los escasos tratamientos disponibles.

Su causa y origen se encuentra en el sistema inmunitario. Para responder al ataque de un patógeno (por ejemplo, un virus o una bacteria), las diferentes células que forman parte de este sistema (células B, células T, macrófagos) se multiplican y se organizan como un *ejército* para atacar al patógeno. Este *ejército* monta una arquitectura de comunicación entre las células que se desmantela cuando el patógeno ha sido eliminado y la respuesta inmunitaria debe terminar.

Sin embargo, en algunos casos esta arquitectura se conserva de manera anómala, el crecimiento de las células B que han participado en esta respuesta se descontrola y da lugar a un tumor, los linfomas foliculares. Las causas genéticas de este fenómeno aún no están claras.

Señales engañosas sobre la disponibilidad de nutrientes

Los investigadores habían observado que **uno de cada seis pacientes de linfoma folicular presenta mutaciones en RagC**, un gen de la ruta de señalización de mTOR. A mTOR puede definírsele como un *director de orquesta* de las células, porque integra y coordina numerosas señales moleculares que le llegan a través de distintos *informantes* para autorizar el crecimiento celular. Precisamente uno de los *informantes* de la vía de señalización de mTOR es RagC, que actúa como un interruptor *on/off* que contribuye a que mTOR desencadene el crecimiento celular solamente en presencia de los nutrientes y la energía necesarios para abastecer el crecimiento del batallón de las células B.

Para saber si las mutaciones en RagC estaban detrás del origen de los linfomas foliculares y no eran tan solo una consecuencia del *caos genético* propio de tumores con múltiples mutaciones, los investigadores del CNIO trabajaron con dos modelos de ratón: el primero es un modelo clásico para el estudio de esta enfermedad, que muestra una translocación cromosómica que se da en la inmensa mayoría de los casos de linfoma folicular. El segundo fue creado con la novedosa técnica de edición genética **CRISPR-Cas9**, en el que además de la translocación, los investigadores indujeron la mutación en RagC.

Uno de cada seis pacientes de linfoma folicular presenta mutaciones en RagC

“Lo que hemos visto es que, con la mutación que hemos inducido en RagC, este gen está siempre en 'modo *on*”, explica Efeyan, jefe del Grupo y autor principal del estudio. “Esto hace que las células B –añade el experto– que han participado en una respuesta inmunitaria crean que tienen nutrientes para crecer y lo hagan descontroladamente. Nuestro estudio confirma que las mutaciones en RagC están en el origen de la enfermedad y, por lo tanto, **nos encontramos ante la primera evidencia de actividad promotora de tumores de RagC** y de todo el conjunto de genes que informa a mTOR de la presencia de nutrientes para crecer”.

Terapias contra la ‘sordera’ que producen las mutaciones en RagC

La exploración de esta ruta interesa a los investigadores porque tiene una intervención farmacológica que, en caso de confirmarse a través de futuros estudios, podría permitir un traslado a la clínica con cierta rapidez:

inhibidores de mTOR como la rapamicina, que ya está aprobada para otros tipos de tumores, como el cáncer de riñón, que, al apagar esta vía, evitan que tenga un comportamiento anómalo.

“Cuando tratamos con rapamicina a los ratones con mutaciones en RagC, estos tuvieron una respuesta positiva prolongada, **vivieron durante más tiempo y con linfomas menos agresivos**”, comenta **Ana Ortega-Molina**, primera autora de este trabajo. “Aunque estos tratamientos no significan curación completa, el retraso en la progresión de un tumor que ya es lento de por sí podría tener grandes implicaciones para la supervivencia de los pacientes”.

“Cuando tratamos con rapamicina a los ratones con mutaciones en RagC, estos tuvieron una respuesta positiva prolongada”, dice Ortega-Molina

Aunque solamente los linfomas con mutación en RagC mostraron una respuesta duradera, también los ratones que contenían solamente la translocación cromosómica respondieron de forma positiva a la terapia, lo que viene a confirmar que la vía mTOR es importante en todos los linfomas foliculares, independientemente de su origen.

Aunque no se sabe con seguridad, los investigadores creen que el hecho de que esta anomalía afecte particularmente a las células B que han participado en una respuesta inmunitaria podría deberse a que la capacidad de proliferación acelerada es característica de este tipo de células, que necesitan ver aumentado su *ejército* con la mayor rapidez posible cuando el organismo se enfrenta a una amenaza, lo que las hace más sensibles a la falta de nutrientes y a las mutaciones en este gen.

Lo sorprendente para los investigadores es que, **ante la mutación en RagC, estas células parecen volverse 'sordas' a todo tipo de señales de**

comunicación celular, no solo a aquellas que hacen creer que hay nutrientes disponibles para el crecimiento, sino también de las que advierten de que el patógeno al que creen responder ya está controlado y el *ejército* debe desarmarse.

“Si queremos atacarlas con terapias que eliminen las señales de su entorno para que dejen de proliferar, tendríamos que identificar a las que son indiferentes a esta estrategia e intentar remediar esta *sordera* para que las terapias tengan efecto”, concluye Efeyan.

En futuras líneas de estudio, los investigadores quieren determinar la importancia de la vía de mTOR para otros tumores y si las modificaciones en la dieta podrían ayudar a mejorar la respuesta, ya que la función de RagC es activarse cuando hay nutrientes y apagarse cuando no los hay.

Referencia bibliográfica:

"Oncogenic Rag GTPase signaling enhances B cell activation and drives follicular lymphoma sensitive to pharmacological inhibition of mTOR". Ana Ortega-Molina *et al* (*Nature Metabolism*, 2019). DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0098-8>

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

CÁNCER | NUTRIENTES | LINFOMA FOLICULAR | CRISPR-CAS9 | MUTACIONES |
INVESTIGACIÓN |

Creative Commons 4.0

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)

