



Proyecto CRIS de Metástasis y Caquexia: Programa CRIS de Talento Post-Doc 2021

Investigadora: Dra. Blanca Majem Cavaller
Centro: Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Barcelona



Introducción

Las metástasis tumorales representan el mayor reto de la investigación contra el cáncer. Más del 90% de los fallecimientos por tumores tiene lugar debido a las consecuencias de las metástasis y, sin embargo, todavía queda mucho por saber sobre los mecanismos que las producen y sobre cómo combatirlas.

En muchas ocasiones, la enfermedad metastásica altera fuertemente el metabolismo del paciente, y causa la degradación de proteínas (por ejemplo, musculares) y del tejido graso. La degradación de estas proteínas y grasa generan una serie de moléculas que aprovechan las células tumorales para seguir prosperando. Esta situación, denominada de caquexia, lleva a una importante pérdida de peso y está asociada a una mayor mortalidad.

La caquexia supone un enorme reto. Actualmente no somos capaces ni de prevenirla ni de tratarla. Aunque hay

varios ensayos esta situación no es reversible a través de la nutrición, por lo que necesitamos con urgencia estrategias para frenar estas situaciones. Si queremos tratar de manera efectiva la caquexia tenemos que cortar la comunicación entre el tumor y el metabolismo del organismo.

El proyecto

La Dra. Blanca Majem desarrolla un ambicioso proyecto para comprender y tratar eficazmente la enfermedad metastásica asociada a caquexia. Su estrategia se basa en observaciones previas del laboratorio, en las que se determinó que determinados ácidos grasos (como el ácido palmítico) pueden alterar las células tumorales, favoreciendo que estas inicien las metástasis y que pongan en marcha toda una serie de mecanismos que podrían desencadenar la caquexia. En este proyecto la Dra. Majem profundizará en los mecanismos moleculares que llevan a la caquexia y desarrollará nuevas estrategias terapéuticas para tratar con eficacia tanto la caquexia como la metástasis en sí misma.



Avances recientes

Según los primeros resultados del equipo de la Dra. Majem, el hígado juega un papel clave en el desarrollo de la caquexia. ¿Por qué? Porque, en presencia de un tumor, el hígado comienza a producir más glucosa, y esta glucosa no se distribuye por igual: va directa a alimentar las células tumorales, permitiéndoles seguir creciendo a toda velocidad. Pero no solo el tumor original actúa como un ladrón de energía: también las metástasis parecen enviar señales (factores moleculares) que manipulan el metabolismo del hígado para favorecer esa entrega de azúcar. Es como si el cáncer secuestrase la glucosa del organismo para alimentar su expansión.

Para poder estudiar esta situación de forma controlada, el equipo ha desarrollado un modelo experimental que simula tanto la enfermedad metastásica como la aparición de la caquexia. Gracias a este modelo, han observado que cuanto mayor es el tamaño del tumor y el número de metástasis, mayor es la presencia de caquexia. Esto se traduce en una mayor degradación de masa muscular y grasa, y en un descenso del peso del hígado, ya que este quema sus propias reservas para liberar más glucosa al torrente sanguíneo.

Uno de los experimentos más clarificadores ha consistido en exponer a estos modelos animales a un ácido graso concreto: el ácido palmítico, conocido por favorecer la aparición de metástasis. Tal como esperaba el equipo, los animales que reciben este ácido desarrollan más metástasis que los que no lo reciben. Pero lo más



sorprendente es lo siguiente: si se toman células tumorales de un ratón que ha recibido ácido palmítico y se implantan en otro ratón que no ha sido expuesto a este compuesto, esas células siguen generando metástasis. Todo indica que el ácido palmítico provoca una alteración profunda en las células tumorales, una especie de “memoria metabólica” que las transforma de manera duradera.

Para entender esta reprogramación de las células tumorales, los investigadores están analizando el ARN de estas células (es decir, cómo las células leen su ADN) y han observado cambios profundos vinculados a la caquexia. El hígado también se ve reprogramado, tanto a nivel del metabolismo como de la expresión de genes. Además, se va favoreciendo progresivamente un entorno que favorece la inflamación y se aumenta la producción de lípidos como el colesterol, que podrían estar implicados en la promoción de la metástasis.

El equipo también ha detectado diferencias notables en los niveles de lectura de diferentes genes entre el tumor primario y las metástasis, especialmente en lo que respecta a la captación de grasas desde la sangre y su utilización. Las células metastásicas parecen desarrollar una especie de adicción a los lípidos: no solo los necesitan, sino que generan señales para atraerlos y metabolizarlos de forma preferente.

El resultado es que la grasa del cuerpo acaba alimentando prioritariamente a las células tumorales, mientras que el resto del organismo queda en déficit energético... y se produce la caquexia. Este hallazgo es especialmente relevante, ya que si conocemos estas señales las podemos intentar bloquear, y esto podría convertirse en una estrategia para frenar la metástasis (y la caquexia) en pacientes.

Actualmente, la Dra. Majem y su equipo están caracterizando estas señales pro-caquexia, no solo en el tumor, sino también en células inmunitarias del entorno tumoral y en el suero de los animales. En estos análisis han encontrado una gran cantidad de triacilglicéridos, lo que refuerza la idea de que los lípidos juegan un papel central en este proceso. Para confirmar estos resultados, están estudiando dos grupos de muestras de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Uno de los grupos corresponde a muestras obtenidas en el momento del diagnóstico y el otro grupo cuando se obtienen muestras al diagnosticar la metástasis. A todos ellos se les ha seguido durante unos cinco años. El objetivo: ver si las señales detectadas en modelos animales también están presentes en humanos.

Y aún hay más. En busca de posibles estrategias terapéuticas, el equipo ha bloqueado en las células tumorales de los modelos animales un transportador de lípidos específico, es decir, uno de los mecanismos para introducir lípidos en la célula. Los resultados son prometedores: han logrado reducir tanto la caquexia como la metástasis. Ahora, el reto es comprender con detalle cómo funciona esta inhibición. Para ello, están comparando la presencia de factores pro-caquexia, la expresión génica y el comportamiento inmunitario en animales con y sin este transportador activo.

Los primeros datos ya apuntan a un mecanismo muy concreto: parece que el hígado genera colesterol y lo entrega a las células metastásicas a través de este transportador. Por eso, uno de los próximos pasos del equipo será probar qué ocurre si se inhibe este transportador directamente en el hígado. Si se confirma la hipótesis, podríamos estar ante una futura estrategia terapéutica para frenar la caquexia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado.