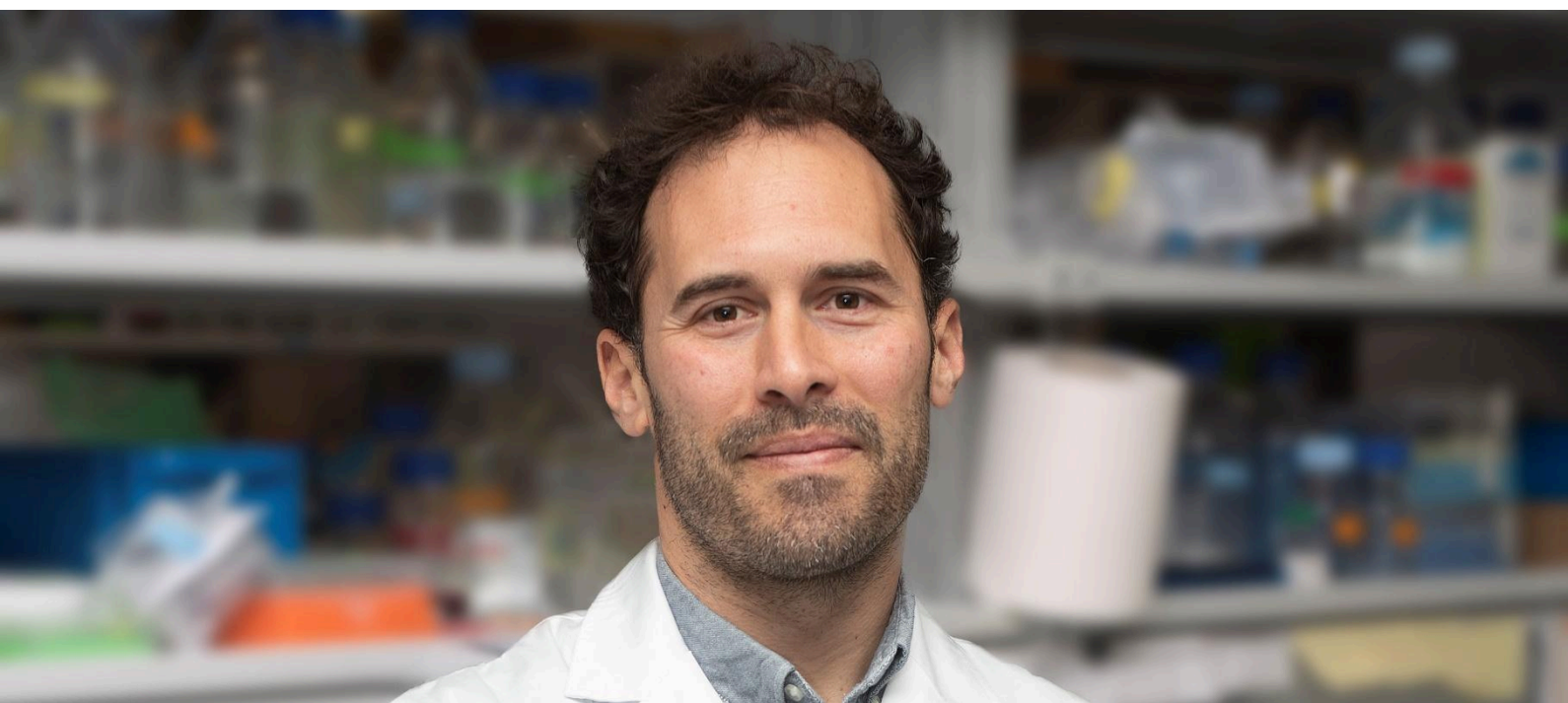




Proyecto CRIS de Metástasis en Melanoma: Programa CRIS de Excelencia 2022

Investigador Principal: Dr. Eduardo Balsa

Centro: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-CSIC), Madrid



Introducción

A lo largo de la última década ha habido un cambio en la manera en la que comprendemos la formación y desarrollo de los tumores. Hoy en día sabemos que los tumores no son meras acumulaciones de células alteradas, sino que necesitan una compleja interacción con las células y otros componentes de su entorno.

Entre los procesos más complicados y que suponen un mayor reto para la investigación encontramos la

aparición de la metástasis, que es la principal causa de muerte derivada del cáncer. Hay varias preguntas que todavía no tienen una respuesta clara. Por ejemplo, entre los millones de células que forman un tumor, ¿qué características hacen que unas pocas sean capaces de abandonar el tumor y desplazarse a otros tejidos? Por otra parte, que una célula logre crear una metástasis es algo increíblemente complejo: debe salir de un tumor, entrar en la circulación sanguínea, sobrevivir, llegar a otro tejido y conseguir organizar un nuevo tumor. ¿Cómo logran adaptarse exitosamente a todos estos retos?

Numerosos grupos han intentado dar respuesta a estas preguntas, y la respuesta podría encontrarse en cómo las células van adaptando el uso de los nutrientes y su consumo de energía, es decir: en el metabolismo de las células tumorales

El proyecto

El equipo del Dr. Eduardo Balsa ha puesto en marcha un ambicioso y original proyecto en el que estudiarán el metabolismo de las células del melanoma en diversos momentos de la aparición de la metástasis: cuando están todavía en el tumor y cuando están viajando por la sangre. Utilizarán las técnicas más avanzadas para analizar célula a células las diferentes adaptaciones del metabolismo que permiten que los tumores se diseminen y se establezcan en otros tejidos.

El impacto potencial de este proyecto es enorme; por un lado, aborda algunas de las preguntas más complejas de la biología del cáncer, pero además identificará puntos débiles de la metástasis que podrían ser atacados mediante fármacos para evitarlas o combatirlas.



Avances recientes

El equipo del Dr. Balsa está tratando de identificar las adaptaciones metabólicas que permiten a las células sobrevivir y multiplicarse en ambientes distintos al del tumor original. Estas adaptaciones pueden surgir tanto por cambios que ocurren dentro de la propia célula como por señales que se encuentra la célula en el ambiente del nuevo órgano que está invadiendo. Y, muy importante, **no todas las metástasis son iguales**: el



comportamiento de las células cambia según el órgano al que migran; no es lo mismo crecer en el pulmón que en el hígado, huesos o cerebro, por lo tanto requiere adaptaciones distintas. Esto también tiene importancia clínica, ya que sabiendo esto, no podemos combatir todas las metástasis de la misma manera.

ALDH2: una proteína clave en las metástasis de pulmón e hígado

Uno de los grandes focos del equipo es el estudio de las **mitocondrias**, unas pequeñas estructuras de las células fundamentales para su generar la energía que les permite funcionar. A través de una técnica que permite aislar mitocondrias de células tumorales, han identificado una proteína mitocondrial de especial interés: **ALDH2**.

Han observado que esta proteína se encuentra aumentada en las metástasis pulmonares y hepáticas. Su eliminación en modelos animales reduce de manera importante la formación de metástasis en estos órganos. Además, al cultivar las células metastásicas en laboratorio, la cantidad de ALDH2 disminuye, pero vuelve a aumentar cuando se exponen a líquido de pulmón o hígado, lo que sugiere hay algo en el entorno que provoca que la célula produzca más ALDH2. Resulta que la función de ALDH2 es procesar una molécula llamada acetaldehído, que está muy presente en pulmón e hígado. Esto apunta a un posible mecanismo adaptativo: las células podrían estar usando ALDH2 para **sobrevivir en un entorno rico en acetaldehído (que puede ser tóxico)**.

CPS1: posible señal de alerta de una metástasis hepática

El grupo también ha identificado la proteína **CPS1** como esencial para el establecimiento de metástasis en hígado. Esta proteína está implicada de manera normal en cómo el cuerpo elimina el exceso de nitrógeno, lo que llamamos el ciclo de la urea. Al estudiar modelos animales con cáncer de mama y melanoma, observaron que las proteínas del ciclo de la urea estaban especialmente activadas en metástasis de hígado.

Para profundizar en ello, eliminaron en las mitocondrias toda una serie de genes, y observaron que la ausencia de **CPS1** impedía la formación de metástasis en el hígado. Esta proteína apenas aparecía en el tumor primario (donde se había originado el cáncer) y en metástasis pulmonares, pero **altamente presente en las hepáticas**, y su nivel se correlacionaba con un peor pronóstico. Estos resultados son especialmente interesantes para ciertos tipos de cáncer, como el de colon, en el que el 90% de las metástasis se producen en el hígado. Además, al cultivar células de las metástasis de hígado en laboratorio, CPS1 se reducía, pero se recuperaba al exponerlas a células de hígado o líquido hepático (algo que no ocurría con líquido pulmonar), lo que refuerza su **especificidad para metástasis hepáticas**. En colaboración con el grupo del Dr. Alejo Fraticelli (también investigador CRIS de Excelencia), usaron un sistema de códigos de barras para seguir la migración de estas células, y pudieron confirmar el papel esencial de CPS1 en la colonización del hígado y desarrollo de metástasis en este órgano.

¿Qué hace que una célula se vuelva metastásica?

El equipo también está abordando una de las grandes preguntas del cáncer, al volver al origen del problema: ¿qué hace que ciertas células tumorales sean capaces de metastatizar?

Para responderla, han desarrollado un sistema innovador basado en aislar **clones celulares (células individuales, cada una con sus características)** y **marcarlos con códigos de barras**. Cultivaron 14 clones de una misma línea celular, cada uno expuesto a diferentes nutrientes o metabolitos (como aminoácidos o vitaminas). Es decir, las células son idénticas y solo cambia el ambiente en el que crecen. Luego inyectaron estas células en modelos animales y analizaron qué clones eran los que formaban metástasis. Así, pudieron rastrear exactamente a qué condiciones había estado expuesta cada célula y cuáles eran las importantes para producir una metástasis.

El resultado fue sorprendente: las células expuestas a alta concentración de **triptófano**, un aminoácido



esencial, fueron las que con mayor frecuencia generaron metástasis (el 80 % de las metástasis se originaron a partir de estas células). Estas mostraban una fuerte tendencia a multiplicarse, mientras que los genes relacionados con provocar una respuesta inmunitaria que podría eliminar al tumor estaban suprimidos, un patrón característico en células metastásicas.

Además del triptófano, han detectado que la **vitamina E** podría desempeñar un papel similar, y están ampliando el estudio con más nutrientes y metabolitos.

Biopsia líquida y señales precoces de metástasis

En colaboración con el centro GENYO (Granada), el Dr. Balsa está explorando el uso de la **biopsia líquida**, es decir, el análisis de restos del ADN tumoral que pueden llegar a la sangre y detectarse. Estudian qué genes están activos tanto en los tumores primarios, donde se originó el cáncer, como en el ADN tumoral libre en sangre, para buscar patrones que puedan predecir qué células tienen más probabilidad de escapar del tumor primario y comenzar el proceso metastásico.

La edad y la defensa cerebral frente a la metástasis

Por último, otra línea muy innovadora del equipo se centra en las **metástasis cerebrales**, un campo aún poco explorado. Estudios recientes han mostrado que, al eliminar la **microglía** (el conjunto de células inmunitarias y de soporte del cerebro), aumentan el riesgo de metástasis en este órgano. El equipo del Dr. Balsa investiga cuál es el papel de la microglía ante a las metástasis y cómo influye la edad del individuo en esta respuesta. Comparando muestras de individuos jóvenes, adultos y controles sin metástasis, han observado que en los cerebros jóvenes hay un patrón diferente en la manera en la que las células consiguen su energía, y las mitocondrias (las fábricas de energía de la célula) funcionan de manera algo diferente. Esto sugiere que la **función de las mitocondrias de la microglía joven podría tener un papel protector**, que se pierde con la edad. Están profundizando en este hallazgo para caracterizar mejor los factores que determinan la susceptibilidad cerebral a la metástasis.

Como se puede observar, la investigación del Dr. Balsa está avanzando hacia una comprensión más precisa de la metástasis, un paso imprescindible para **desarrollar terapias dirigidas y reducir la mortalidad por cáncer**.