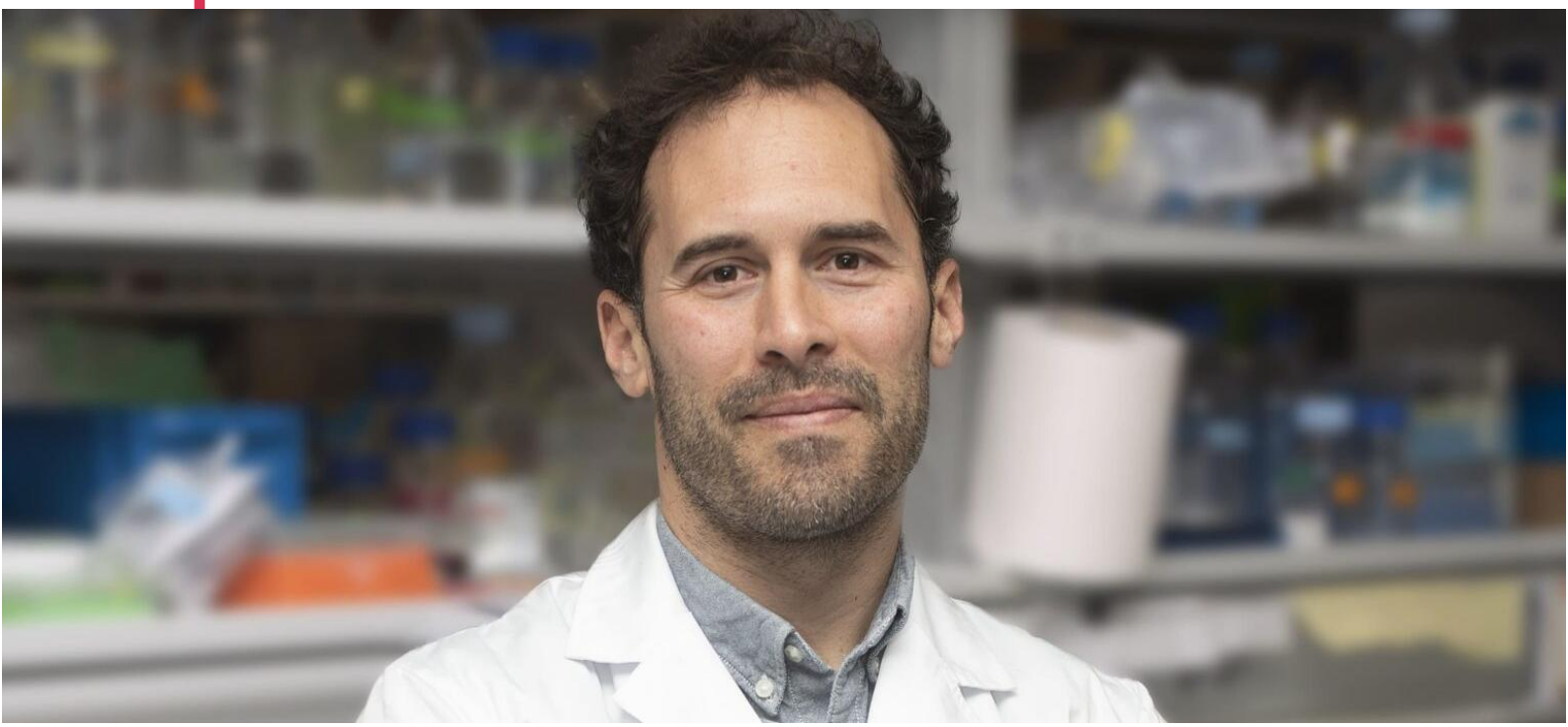
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metástasis en Melanoma

Programa CRIS de Excelencia 2022



Investigador Principal: Dr. Eduardo Balsa
Institución: 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.

Última actualización: Junio 2026

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

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 busca identificará puntos débiles de la metástasis que podrían ser atacados mediante fármacos para evitarlas o combatirlas.

Avances recientes

El equipo del Dr. Eduardo Balsa continúa investigando cómo las células tumorales consiguen abandonar el tumor original, sobrevivir en otros tejidos y formar metástasis. Sus últimos resultados refuerzan una idea fundamental: **no todas las metástasis son iguales**. Una célula tumoral no se enfrenta a las mismas condiciones cuando llega al pulmón, al hígado, al hueso o al cerebro y, para sobrevivir, debe adaptarse a las características concretas de cada órgano.

Uno de los avances más importantes del proyecto se centra en una proteína que participa en el ciclo de la urea, el proceso que utiliza el organismo para eliminar el exceso de nitrógeno. El equipo ha observado que dicha proteína adquiere una gran importancia cuando las células tumorales llegan al hígado, un órgano en el que suelen metastatizar diferentes tipos de cáncer. Su presencia aumenta en las metástasis hepáticas, pero no en el tumor original ni en las metástasis que crecen en otros órganos. Este fenómeno se ha observado en distintos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal, el cáncer de mama triple negativo y el melanoma, lo que sugiere que podría tratarse de una adaptación bastante general al entorno del hígado.

Además, cuando los investigadores eliminan esta proteína en modelos experimentales, las células pierden gran parte de su capacidad para formar metástasis en el hígado. Asimismo, una mayor presencia de esta proteína en las metástasis de pacientes se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad. Estos resultados sitúan a esta proteína como una posible **diana terapéutica para futuros fármacos frente a las metástasis hepáticas.** Esta estrategia podría ser especialmente relevante en el cáncer colorrectal, ya que el hígado es uno de los principales lugares a los que se disemina este tumor.

El proyecto ha avanzado ahora hacia una fase más traslacional. En colaboración con otro grupo investigador apoyado por CRIS, el del Dr. Jorge Reñe, de la Unidad de Biofísica del Cáncer, el equipo está trabajando en el diseño de nuevas moléculas

capaces de bloquear esta proteína relacionada con la metástasis y, así, impedir este proceso.

Otra línea de investigación ha permitido al grupo adentrarse en un fenómeno todavía poco estudiado: las llamadas **metástasis de metástasis**. Tradicionalmente se ha pensado que las metástasis surgen directamente del tumor original. Sin embargo, los estudios más recientes indican que, en algunos pacientes, una metástasis ya establecida puede liberar nuevas células tumorales que viajan a otro órgano y originan allí una segunda metástasis.

Para estudiar este proceso, el equipo ha utilizado un sistema de códigos de barras celulares desarrollado junto al grupo del Dr. Alejo Fraticelli, investigador CRIS de Excelencia en el IRB de Barcelona. Gracias a este código de barras molecular, los investigadores pueden reconstruir el recorrido de cada familia de células y averiguar qué metástasis proceden del tumor inicial y cuáles han surgido a partir de otra metástasis.

En sus modelos de melanoma observaron que el pulmón y el hígado se comportaban de forma muy diferente. En el pulmón numerosas familias de células lograban establecerse y crecer allí. El hígado, en cambio, resultaba mucho más restrictivo y solo permitía prosperar a un pequeño número de ellas. Lo más llamativo fue que todas las familias celulares detectadas en el hígado estaban también presentes previamente en el pulmón. Los análisis indicaron que algunas células se establecen primero en el pulmón y que, desde allí, un número muy reducido de ellas adquiere la capacidad de desplazarse al hígado. Una vez que llegan, estas células pueden formar metástasis hepáticas de manera muy rápida y agresiva. El pulmón podría actuar, por tanto, como una especie de **trampolín** que favorece metástasis sucesivas.

Gracias a las técnicas de análisis célula a célula, los investigadores no solo pueden seguir el recorrido de las células, sino también estudiar qué genes están activos en cada una. Esto les permite comparar las células que permanecen en el pulmón con aquellas que logran abandonar este órgano y colonizar el hígado. Los primeros resultados muestran diferencias relacionadas con la respuesta al estrés celular, la adaptación a condiciones con poco oxígeno y otros mecanismos que permiten a las células soportar ambientes hostiles. También han detectado algunas proteínas presentes en la superficie celular que podrían llegar a convertirse en futuras dianas terapéuticas.

Las proteínas de superficie tienen un interés especial porque son más accesibles para los tratamientos. En el futuro podrían diseñarse anticuerpos, células CAR-T u otras formas de inmunoterapia capaces de reconocer y eliminar específicamente las células con mayor potencial para originar nuevas metástasis.

El siguiente paso será comprobar cuáles de estos genes son verdaderos responsables de que las células puedan pasar del pulmón al hígado. Para ello, el equipo realizará estudios en los que eliminará o aumentará de forma individual los candidatos más prometedores y observará cómo cambia la capacidad metastásica de las células.

Además, los investigadores han observado que la adaptación al hígado no es únicamente una respuesta temporal al entorno. Algunas modificaciones podrían quedar fijadas mediante cambios epigenéticos, es decir, alteraciones que no cambian la secuencia del ADN, pero sí determinan qué genes permanecen encendidos o apagados. El equipo está estudiando si estos cambios epigenéticos actúan como una especie de **memoria celular** que prepara a las células para regresar al hígado y crecer allí con mayor eficacia. Comprender esta memoria podría permitir intervenir antes de que una célula llegue a formar una nueva metástasis o eliminar las poblaciones que ya han adquirido una elevada capacidad para colonizar determinados órganos.

No obstante, es importante tener en cuenta que la adaptación al órgano no afecta solamente a las células tumorales. Las células del sistema inmunitario que intentan reconocerlas y destruirlas también deben adaptarse al tejido en el que se encuentran. Por ello, el equipo está comenzando a comparar cómo cambian estas defensas cuando se enfrentan a metástasis en el pulmón, el hígado o el cerebro. Estas diferencias pueden determinar si la respuesta inmunitaria consigue controlar el tumor o si, por el contrario, se genera un ambiente que favorece su crecimiento. El objetivo es comprender simultáneamente tres componentes: las células tumorales que actúan como semillas, los órganos que proporcionan el suelo en el que crecen y las células inmunitarias que intentan impedir su expansión.

Finalmente, el grupo también está estudiando situaciones extremas, como las metástasis leptomeníngeas, que se desarrollan en las membranas y el líquido que rodean el cerebro y la médula espinal. Se trata de un entorno especialmente difícil para las células tumorales, con escasos nutrientes y condiciones muy distintas a las de un tejido sólido. Precisamente por ello, estas metástasis constituyen un modelo excepcional para comprender hasta dónde puede llegar la capacidad de adaptación del cáncer.

En conjunto, el trabajo del Dr. Balsa está permitiendo construir una visión mucho más completa de la metástasis. El proyecto ya no estudia únicamente cómo una célula abandona el tumor primario, sino también cómo el órgano de destino transforma a las células tumorales, cómo una metástasis puede generar otras nuevas, cómo participa el sistema inmunitario y qué cambios permanecen grabados en las células. Cada una de estas preguntas puede ayudar a descubrir nuevas vulnerabilidades del cáncer y abrir la puerta a estrategias capaces de prevenir su diseminación o de tratarla de forma más eficaz una vez que se ha producido. Avanzar en esta dirección es esencial para frenar la metástasis, que sigue siendo la principal causa de muerte asociada al cáncer.