INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metástasis y Caquexia

Programa CRIS de Talento Post-Doc 2021

Investigadora Principal: Dra. Blanca Majem.
Institución: Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Barcelona.

Introducción

Las metástasis representan uno de los mayores retos de la investigación contra el cáncer. Más del 90 % de las muertes asociadas a los tumores se producen como consecuencia de la enfermedad metastásica. Sin embargo, todavía queda mucho por comprender sobre los mecanismos que permiten a las células tumorales extenderse a otros órganos y sobre cómo detener este proceso.

En muchos pacientes, la enfermedad avanzada también provoca alteraciones profundas en el metabolismo. El organismo empieza a degradar proteínas, especialmente del músculo, y tejido graso. Este proceso libera nutrientes y otras moléculas que pueden ser aprovechados por las células tumorales para seguir creciendo.

Como consecuencia, algunas personas desarrollan caquexia, un síndrome caracterizado por una pérdida importante de peso y masa muscular, debilidad y un

Última actualización: Junio 2026

deterioro progresivo del estado general. La caquexia se asocia con una peor tolerancia a los tratamientos y con una mayor mortalidad.

Actualmente, sigue siendo muy difícil prevenirla y tratarla. Además, no puede revertirse únicamente aumentando la alimentación, porque no se debe solo a una falta de nutrientes, sino a una alteración compleja de la comunicación entre el tumor y el metabolismo del organismo.

Por ello, para combatir la caquexia de forma eficaz es necesario comprender y bloquear las señales mediante las que el tumor modifica el funcionamiento del cuerpo. Interrumpir esta comunicación podría ayudar a preservar la masa muscular y la grasa, mejorar el estado general de los pacientes y aumentar su capacidad para tolerar los tratamientos.

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 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 planteará nuevas estrategias terapéuticas para tratar con eficacia tanto la caquexia como la metástasis en sí misma.

Avances recientes

Para poder estudiar adecuadamente la caquexia, los investigadores han desarrollado un modelo experimental de cáncer de cabeza y cuello que reproduce tanto la aparición

de metástasis en el pulmón como el desarrollo de caquexia. Los animales comienzan a perder peso incluso antes de reducir la cantidad de alimento que consumen. La falta de apetito aparece en fases más avanzadas, lo que confirma que la pérdida inicial se debe a una alteración activa del metabolismo y no simplemente a que los animales dejan de comer.

Además, el equipo ha observado una relación directa entre ambos procesos: cuanto mayor es la cantidad de metástasis, más intensa es la caquexia. Los animales pierden más grasa y masa muscular y presentan cambios importantes en órganos como el hígado, que modifica su actividad para liberar nutrientes a la sangre. Estos resultados confirman que el modelo reproduce adecuadamente lo que el equipo quiere estudiar y permiten analizar paso a paso cómo las metástasis afectan al resto del cuerpo.

Las metástasis favorecen la caquexia

Para comprender por qué las metástasis provocan estos cambios, los investigadores compararon la actividad de los genes del tumor original con la de las células que habían llegado al pulmón a hacer metástasis. Así descubrieron que las células metastáticas producen más moléculas que favorecen la inflamación y podrían contribuir a desencadenar la caquexia.

Algunas de estas señales ya se habían relacionado anteriormente con este síndrome, pero el equipo también ha identificado otras moléculas cuyo posible papel en la caquexia no se conocía. Estudiarlas puede ayudar a comprender mejor cómo el tumor ordena al organismo que movilice sus reservas y, en el futuro, podría ayudar a desarrollar tratamientos que interrumpan esa comunicación.

Las metástasis pulmonares también presentan un entorno inmunitario muy inflamatorio. A su alrededor se acumulan neutrófilos y macrófagos, dos tipos de células inmunitarias que, en determinadas circunstancias, pueden dejar de combatir el cáncer y contribuir a su crecimiento. Además, los neutrófilos presentes en las metástasis tienen características diferentes a los que se encuentran en el tumor original, lo que indica que el sistema inmunitario también se transforma a medida que la enfermedad avanza.

Una dependencia creciente de las grasas

Una de las principales diferencias entre el tumor original y las metástasis se encuentra en la forma de obtener energía. Cuando las células tumorales llegan al pulmón, aumentan la actividad de genes que les permiten captar ácidos grasos y colesterol de la sangre. Es decir, las células metastásicas desarrollan una dependencia especialmente intensa de las grasas.

Los estudios realizados hasta ahora indican que el tumor primario utiliza inicialmente pocos ácidos grasos, pero aumenta su consumo a medida que progresa la enfermedad. En las metástasis, esta dependencia aparece de forma mucho más clara: las células captan más triacilglicéridos y colesterol y acumulan una mayor cantidad de estos lípidos.

Las células tumorales necesitan grasas no solo como fuente de energía. También las utilizan para fabricar las membranas y otras estructuras necesarias para dividirse, crecer y formar nuevas metástasis. Por ello, captar grandes cantidades de lípidos puede proporcionarles una ventaja para sobrevivir en otros órganos.

Para conocer con mayor precisión qué grasas utilizan, el equipo está realizando estudios de lipidómica. Esta técnica permite analizar de manera global los diferentes tipos de lípidos presentes en el tumor primario, las metástasis, la sangre y otros tejidos, y observar cómo cambian desde las primeras fases de la caquexia hasta las más avanzadas.

Un flujo de colesterol desde el hígado hasta las metástasis

Los investigadores han encontrado indicios de una comunicación muy clara entre el hígado y las células metastásicas. Desde las primeras etapas de la caquexia aumentan en la sangre el colesterol y los triacilglicéridos, mientras que las reservas de lípidos del hígado disminuyen. Esto sugiere que el órgano está movilizando y exportando parte de sus grasas a la sangre.

Las células metastásicas pueden captar después estos nutrientes y utilizarlos para seguir creciendo. Se produce así una especie de circuito: el hígado libera colesterol y otras grasas a la sangre y las metástasis las recogen, mientras que el organismo pierde progresivamente sus reservas energéticas.

El equipo también está estudiando si el hígado aumenta la fabricación de colesterol para responder a las demandas del tumor. Una de las preguntas que quieren resolver ahora es cómo consigue la metástasis comunicar al hígado que necesita más nutrientes y qué señales utiliza para modificar su metabolismo.

Una pieza esencial en esta comunicación

Dentro de este circuito, los investigadores han identificado una proteína clave, que normalmente participa en el transporte y la distribución del colesterol y otras grasas mediante las lipoproteínas. Dicha proteína parece estar más presente en las células tumorales que en las células sanas. Además, los resultados sugieren que podría ayudar a las células metastásicas a captar, trasladar y distribuir el colesterol en su interior, permitiéndoles aprovechar los lípidos que llegan desde el hígado.

Para estudiar la función de esta proteína, los investigadores la bloquearon en las células tumorales utilizadas en los modelos animales. Como resultado, los animales desarrollaron menos metástasis, perdieron menos grasa y masa muscular y presentaron una caquexia menos intensa. También disminuyó la inflamación asociada a la enfermedad.

Los investigadores realizaron además otro experimento en el que permitieron que el tumor primario creciera con normalidad y silenciaron la proteína posteriormente. De nuevo, al reducir la actividad de esta proteína disminuyeron las metástasis y la caquexia.

Esto refuerza la idea de que dicha proteína desempeña un papel directo en la capacidad de las células metastásicas para crecer y alterar el metabolismo del organismo.

Confirmar los resultados en pacientes

Para comprobar si estos mecanismos también se producen en personas, el equipo está analizando muestras de sangre de más de cien pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La colección incluye pacientes con enfermedad localizada y metastásica, con muestras obtenidas antes, durante y después del tratamiento.

Además de los análisis moleculares y de las grasas presentes en la sangre, los investigadores disponen de información nutricional, medidas de masa muscular y datos sobre la respuesta al tratamiento. Esto permitirá estudiar si los cambios en el colesterol, los triacilglicéridos, y otras señales se relacionan con la aparición de caquexia, la extensión de las metástasis o la evolución clínica.

En conjunto, el proyecto ha identificado un diálogo entre el hígado y las metástasis mediante el cual el organismo moviliza grasas que pueden acabar alimentando al cáncer. Han identificado además una proteína clave en este proceso, que parece desempeñar un doble papel: ayuda a las células metastásicas a gestionar el colesterol en su interior y participa en la comunicación que establecen con el hígado y el resto del organismo.

Aunque estos resultados se encuentran todavía en fase experimental, bloquear este circuito podría abrir una nueva estrategia para actuar simultáneamente sobre dos de los grandes problemas del cáncer avanzado: frenar el crecimiento de las metástasis y evitar el deterioro físico provocado por la caquexia. Avanzar en esta línea podría contribuir a desarrollar tratamientos que no solo controlen mejor la enfermedad, sino que también ayuden a preservar la fuerza, la autonomía y la calidad de vida de los pacientes.