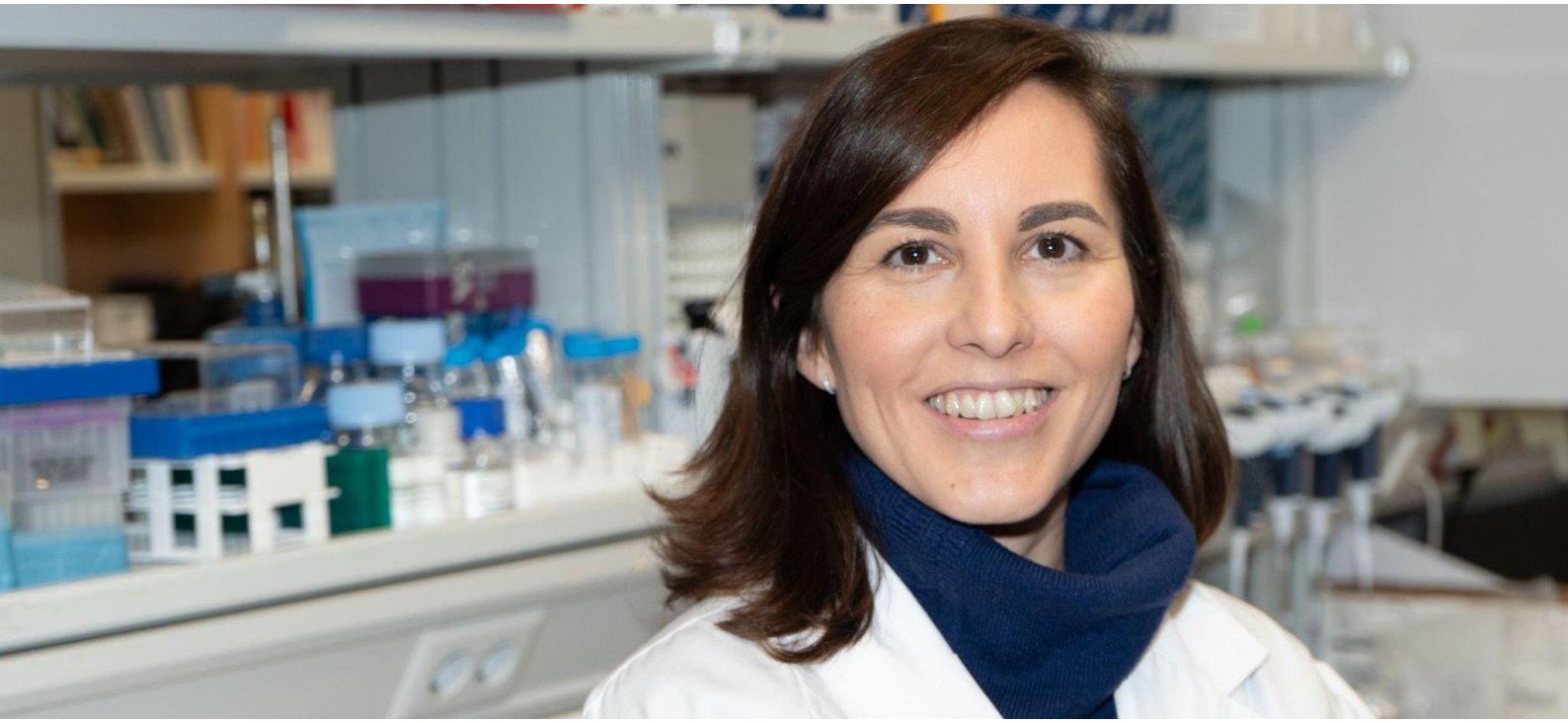
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metabolismo en Linfomas

Programa CRIS de Líder Emergente 2025



Investigadora Principal: Dra. Ana Ortega
Institución: Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-CSIC), Madrid

Introducción

El linfoma difuso de células B grandes es el tipo más frecuente de linfoma en adultos. Pero bajo ese nombre se esconde una realidad complicada: no es una sola enfermedad, sino muchas. Existen distintos subtipos con alteraciones genéticas diferentes, comportamientos clínicos distintos y respuestas al tratamiento muy variables

Uno de los subtipos más agresivos se caracteriza por alteraciones simultáneas en dos genes, MYC y BCL2. Estos linfomas avanzan rápido, responden mal a la quimioterapia convencional y tienen pocas opciones terapéuticas eficaces.

En los últimos años se ha investigado mucho sobre las alteraciones que impulsan estos tumores, pero aún falta mucho conocimiento sobre otro aspecto clave: cómo estas células tumorales obtienen

energía para crecer. Las células tumorales reprograman su metabolismo para sobrevivir, pero esa adaptación puede aprovecharse para desarrollar nuevos tratamientos específicos.

El proyecto

El proyecto de la Dra. Ana Ortega parte de esta idea: si entendemos con precisión cómo se reorganiza el metabolismo en cada subtipo de linfoma, podremos identificar puntos débiles específicos y diseñar tratamientos dirigidos más eficaces.
El proyecto se articula en tres grandes objetivos:

1. Identificar vulnerabilidades en el metabolismo de los linfomas

El equipo ha observado que en los subtipos de linfomas más agresivos están especialmente activadas ciertas rutas relacionadas con el metabolismo de las mitocondrias (las fábricas de energía de las células) y la producción de bloques básicos para fabricar ADN.
Si una célula tumoral depende de una vía concreta para sobrevivir, bloquear esa vía puede hacerla colapsar.
El proyecto estudiará:

- Muestras de pacientes.
- Líneas celulares bien caracterizadas.
- Modelos de laboratorio avanzados que reproducen fielmente estos linfomas

Además, se probarán inhibidores específicos de rutas metabólicas, solos o en combinación con fármacos ya utilizados, con el fin de determinar la eficacia anti-tumoral de bloquear determinadas rutas que estas células usar para la obtención de energía

2. Entender cómo las alteraciones en el ADN reprograman el metabolismo

Una de las observaciones más interesantes en las que se basa el proyecto es que las alteraciones en un gen concreto, *KMT2D*, parecen alterar el funcionamiento de las mitocondrias, reduciendo su actividad.
Esto sugiere algo fascinante desde el punto de vista biológico: una alteración puede modificar la respiración mitocondrial y forzar a la célula a depender de otras rutas metabólicas para sobrevivir. Es decir, la célula cambia de fuente de energía, pero al hacerlo podría volverse más vulnerable en otro punto.
Si se identifican nuevas dependencias metabólicas en estos tumores, podrían convertirse en nuevas dianas terapéuticas, hacia las que dirigir potenciales nuevos tratamientos.

3. Analizar el metabolismo de otros subtipos agresivos

El proyecto aborda otros subgrupos de linfomas de mal pronóstico, para identificar alteraciones esenciales en cada subtipo. La lógica es que si cada subtipo tiene alteraciones genéticas distintas, es muy probable que también tenga modificaciones metabólicas distintas. Y conocer esto puede marcar la diferencia entre un tratamiento genérico y uno verdaderamente personalizado.

Este proyecto no busca solo añadir otra capa descriptiva, sino construir un mapa funcional del

metabolismo en distintos subtipos de linfoma. El objetivo final es identificar puntos débiles específicos que permitan:

- Diseñar terapias dirigidas más precisas.
- Reducir tratamientos ineficaces.
- Disminuir toxicidad innecesaria.
- Mejorar el pronóstico en subtipos con pocas opciones.

En resumen, esta investigación propone pasar de clasificar los linfomas por sus alteraciones genéticas a entender cómo viven, cómo producen energía y de qué dependen realmente. Y en cáncer, saber de qué depende una célula tumoral suele ser el primer paso para dejarla sin opciones.