

El metabolismo en la diana contra el cáncer

Imanol Arozarena Martinicorena.

Investigador principal, Unidad de
Señalización en Cáncer.



► Navarrabiomed
► Fundación Miguel Servet

Contacto:

iarozarm@navarra.es



La mitad de los hombres y un tercio de las mujeres españolas sufrirímos algún tipo de cáncer a lo largo de nuestras vidas. Esa palabra, antaño ocultada e incluso estigmatizada, por suerte está ahora en boca de todas y todos, aunque todavía produzca un lógico temor en pacientes, familiares y sociedad en general.

El mundo de la oncología ha experimentado cambios drásticos en las últimas décadas, con la aparición de terapias innovadoras, avances en la detección precoz de tumores, optimización de técnicas quirúrgicas, y muchos otros logros que han hecho que cánceres que antaño eran letales, ahora sea posible curarlos, cronificarlos o, al menos, ofrecer esperanza al paciente. Estos avances han sido posibles gracias a la investigación y a la existencia de un buen sistema público de salud.

Sin embargo, la realidad también nos sitúa en un escenario en el que muchos tipos de cáncer se siguen detectando demasiado tarde, la eficacia terapéutica está estancada desde hace décadas o, simplemente, no sabemos lo suficiente de su naturaleza y progresión. Ante estos retos la investigación biomédica es crucial para entender, identificar, tratar, y por qué no, curar cánceres que ahora mismo están huérfanos de un manejo clínico eficaz.

La investigación en cáncer incluye la investigación básica, más enfocada al estudio de los mecanismos fundamentales de la enfermedad; la investigación clínica, centrada en el paciente; y la investigación traslacional que busca servir de puente entre ambas, con un enfoque más aplicado que la investigación básica, pero centrado en aproximaciones experimentales, modelos de estudio que no llegan a ser directamente identificables con la investigación clínica.



Experimento de proliferación con células tumorales de cáncer de piel tipo melanoma tratadas con quimioterapia.

“La lucha contra el cáncer requiere atacar no sólo las mutaciones genéticas, sino también los mecanismos metabólicos que sostienen su supervivencia y diseminación”

*Equipo de la Unidad de Señalización en cáncer.
Sentadas: Paula Barrios y Ane Valero. De pie:
Marta Redondo, Ana Pariente, Ana Olías e
Imanol Arozarena.*



DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Metabolismo tumoral: un viejo conocido de la lucha contra el cáncer

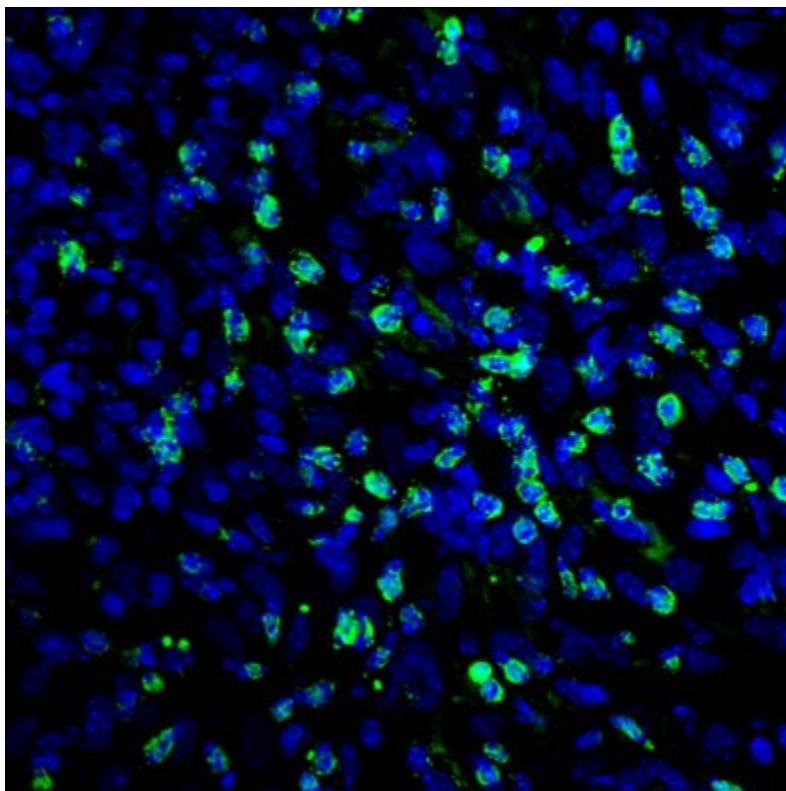
El primer indicio de que el metabolismo tumoral es distinto al del tejido normal se remonta a hace un siglo, cuando el bioquímico alemán Otto Warburg observó que, comparado con las células normales, las células tumorales consumen glucosa de manera acelerada incluso en presencia de oxígeno, produciendo grandes cantidades de ácido láctico con una eficacia energética muy baja. Este comportamiento contrasta con el metabolismo de las células normales, que priorizan la fosforilación oxidativa en las mitocondrias para generar energía de forma mucho más eficiente. Este fenómeno, conocido como glucólisis aeróbica o "Efecto Warburg", es la base de aplicaciones médicas clave como, por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones (PET) que utiliza análogos de glucosa marcados para detectar tumores por su alto consumo de glucosa. Aunque sigue siendo un pilar clave para entender la biología tumoral, la propuesta del premio Nobel de 1931 ha sido matizada y a la vez ampliada, gracias a la investigación biomédica, y ahora sabemos que el metabolismo tumoral es extremadamente flexible, abarcando no sólo el uso de glucosa, sino también aminoácidos, ácidos grasos y otros lípidos, nucleótidos y multitud de otros metabolitos.

Esta versatilidad permite a la célula tumoral adaptarse a situaciones micro-ambientales cambiantes (falta de nutrientes, hipoxia), lo que aumenta las posibilidades de aparición de metastásis en órganos vitales como el cerebro, el hígado o pulmones. Además, ahora sabemos que un metabolismo flexible permite al tumor reprimir la actividad antitumoral del sistema inmune y limita la respuesta a terapias antineoplásicas. Es decir, la plasticidad metabólica de la célula tumoral está directamente implicada en la progresión de la enfermedad oncológica y en el bienestar y supervivencia de los y las pacientes de cáncer. Por ello, la lucha contra el cáncer requiere atacar no sólo las mutaciones genéticas, sino también los mecanismos metabólicos que sostienen su supervivencia y diseminación.

Tres tumores, un enfoque científico transversal

Desde su establecimiento en Navarrabio-med en 2016, la investigación realizada por la Unidad de investigación en Señalización en Cáncer ha ido progresando desde un enfoque básico a uno traslacional. Nuestro objetivo es entender y explotar terapéuticamente los mecanismos de adaptación metabólica que permiten a las células tumorales sobrevivir a los tratamientos antitumorales utilizados en la práctica clínica.

Nos centramos en tres tipos tumorales: cáncer de piel tipo melanoma, tumores cerebrales tipo glioblastoma, y, más recientemente, cáncer de mama triple negativo metastásico. El hilo conductor que conecta nuestra investigación con estos tres tumores es la importancia que el metabolismo en general y el lipídico en particular tienen para su crecimiento, diseminación y respuesta a terapias.



El tratamiento con ranolazina aumenta la cantidad de linfocitos antitumorales que infiltran el tumor y favorecen la acción de la inmunoterapia. Se muestra en verde la tinción de los linfocitos antitumorales tipo NK y en azul, las células tumorales.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Cáncer de piel tipo melanoma

Nuestra trayectoria estudiando el melanoma cutáneo se remonta a 2006. En concreto, fue en este año cuando inicié mi carrera profesional en el Instituto de Investigación del Cáncer de Londres, donde tres años antes se habían descubierto la existencia de mutaciones activadoras en el oncogén BRAF, presentes en un 50% de los melanomas.

El melanoma se origina a partir de los melanocitos localizados en la epidermis, encargados de producir melanina y proteger nuestra piel de la radiación ultravioleta solar. Si bien los casos de melanomas son minoritarios, causan más del 80% de las muertes debidas al cáncer de piel. Esto es debido a su inherente capacidad de metastatizar en órganos vitales como pulmón, hígado o cerebro, entre otros. Aunque un cáncer letal, el melanoma metastásico es hoy un ejemplo de éxito debido a las buenas respuestas clínica observadas con terapias dirigidas contra BRAF, así como inmunoterapias basadas en anticuerpos bloqueantes de los puntos de control inmune PD-1/PD-L1. No obstante, el 50% de los pacientes presentan resistencia innata o adquirida a estas terapias por lo que urge buscar nuevas estrategias para mejorar la respuesta clínica de estos pacientes.

De vuelta en Pamplona, y una vez conformado el equipo de la Unidad de Señalización en Cáncer en Navarrabiomed, comenzamos a estudiar cómo el metabolismo lipídico, especialmente la oxidación de ácidos grasos influía en las dos mayores causas de muerte por melanoma: la formación de metástasis hematógenas y la resistencia a terapias. Esta investigación ha sido desarrollada en Navarrabiomed gracias al apoyo y financiación del Instituto de Salud Carlos III y del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. En este contexto, conseguimos descubrir el potencial de reposicionar la ranolazina, fármaco aprobado para el tratamiento de la angina crónica, como agente anti-neoplásico. El reposicionamiento de fármacos es una estrategia que busca nuevas aplicaciones terapéuticas para medicamentos ya existentes, aprobados o incluso retirados, para aplicarlas de forma acelerada. Cabe señalar



Los doctores Marta Redondo e Imanol Arozarena en el laboratorio analizan los resultados de un experimento con células de cáncer de mama.

que el desarrollo tradicional de un fármaco nuevo requiere entre 10 y 17 años, con costes de cientos de millones de euros y una tasa de fracaso del 90-96%. El reposicionamiento de fármacos aprovecha estudios previos de seguridad, formulación y farmacocinética para acortar este proceso a 3-12 años.

Gracias a la actividad bloqueante del metabolismo de los ácidos grasos, hemos podido mostrar que la ranolazina tiene potencial para reducir la capacidad del melanoma de producir metástasis en hígado. Además, en un estudio publicado en 2023 en la revista *Nature Metabolism* mostramos el potencial clínico que el reposicionamiento de la ranolazina podría tener para mejorar las respuestas del melanoma cutáneo a terapias dirigidas y a inmunoterapia. Nuestra investigación se centra ahora en entender en detalle el mecanismo de acción de este fármaco, cómo reorganiza el metabolismo, tanto en el tumor como en el sistema inmune, para determinar si la ranolazina podría ser efectiva para mejorar la respuesta a inmunoterapia en pacientes con metástasis hepáticas, una necesidad clínica vital en melanoma y otros tipos de cáncer donde las metástasis hepáticas son difíciles de controlar con inmunoterapia.



DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

De la piel al cerebro

La alta incidencia de metástasis cerebrales en pacientes de melanoma nos hizo interesarnos en el glioblastoma, el tipo de tumor cerebral maligno más común y uno de esos cánceres de baja incidencia y gran mortalidad en los que apenas se ha avanzado en los últimos 20 años. Al tratarse de un tumor indolente, los y las pacientes sienten los primeros síntomas cuando la enfermedad está muy avanzada. Al surgir en el cerebro, prácticamente es imposible realizar una resección quirúrgica completa, más aún tratándose de tumores muy infiltrantes, de crecimiento difuso. La radioterapia y quimioterapia son las opciones actuales, pero por desgracia las recaídas son inevitables y las perspectivas de estos pacientes son muy duras y complejas.

Por todo ello, esta línea de investigación no tendría sentido sin la intensa colaboración que hemos desarrollado con el equipo médico del comité de Neuro-Oncología del Hospital Universitario de Navarra. La interacción con investigadores e investigadoras clínicos de los servicios de Radio-Física, Oncología-Radioterápica, Oncología Médica, Neurocirugía y Anatomía Patológica nos ayuda a entender mejor cuáles son los retos tanto de los pacientes como de los profesionales que los tratan.

Asimismo, formamos parte de un consorcio de Radiobiomedicina de Navarra, donde convergemos grupos de investigación básica, traslacional y clínica de Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada y Clínica Universidad de Navarra –todos ellos centros adscritos al Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA)– donde aunamos esfuerzos para mejorar la eficacia de la radioterapia en distintos tipos de cáncer. Gracias a la financiación del Gobierno de Navarra, Instituto de Salud Carlos III y la Asociación Española contra el

Cáncer hemos estudiado cómo la flexibilidad metabólica otorga a las células madre de glioblastoma la capacidad de resistir al efecto antitumoral de la radioterapia. Esto nos ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas que son accionables con fármacos que están siendo testados en ensayos clínicos de fase temprana. Nuestro objetivo actual es repositionar estos fármacos en combinación con radioterapia en un ensayo clínico.

Cada muestra debe estar adecuadamente anotada y archivada.



“Orientamos nuestros esfuerzos a entender cómo la versatilidad del metabolismo tumoral sirve de herramienta al cáncer para limitar el efecto de las terapias”

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Cáncer de mama: desde las pacientes para las pacientes

Estas dos líneas de investigación se han ido retroalimentando y han permitido aplicar algunos de los conceptos aprendidos a una tercera línea de investigación que nació hace sólo tres años, gracias a la confianza que SARAY, Asociación Navarra de Cáncer de Mama, puso en nuestro trabajo. La ya demostrada importancia del metabolismo lipídico para la capacidad de diseminación de estos tumores nos llevó a aplicar lo aprendido en melanoma y glioblastoma a cáncer de mama triple negativo

metastásico (TNBC, del inglés). De la mano de la Dra. Paula Aldaz, investigadora de la Unidad de Señalización en Cáncer, decidimos estudiar si la reprogramación metabólica podría ser utilizada para mejorar la respuesta a inmunoterapias en TNBC. El TNBC es un tipo de cáncer de mama para el que no existen terapias dirigidas que bloquen eficazmente las vías centrales de crecimiento del tumor. Igualmente, muestran una gran propensión a diseminarse y formar metástasis en hueso, pulmón, hígado o cerebro, en cuyo caso la supervivencia de las pacientes se ve reducida drásticamente.

Al apoyo de SARAY, se unieron después entidades como zzi, desde Leitza, e iniciativas particulares como la de Mónica Lozano y su campaña de "Llaveros solidarios". Gracias a todas ellas y al Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, estamos trabajando en generar la evidencia preclínica necesaria para poder reposicionar la ranolazina en combinación con inmunoterapia y quimioterapia para prevenir la aparición de metástasis en pacientes con cáncer de mama.

Los avances obtenidos en la detección y manejo del cáncer nos animan a continuar



Ane Valero y Paula Barrios desarrollan sus proyectos de investigación predoctoral en la Unidad de Señalización en Cáncer.

investigando y produciendo un mayor conocimiento científico que dilucide cómo se desencadena y progresá cada cáncer, cómo afecta a cada persona, a hombres, mujeres, niñas o ancianos. Nuestra apuesta en Navarrabiomed es clara y orientamos nuestros esfuerzos a entender cómo la versatilidad del metabolismo tumoral sirve de herramienta al cáncer para limitar el efecto de las terapias. Identificando y atacando esa adaptabilidad intentaremos llevar nuestros resultados a la práctica clínica para que repercutan en una medicina de precisión que ofrezca diagnósticos más tempranos, precisos y tratamientos cada vez más personalizados. El apoyo de los y las pacientes, las instituciones y un abordaje multidisciplinar junto a profesionales de la salud, facilitará este objetivo común.

