



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CÁNCER

ÁCIDOS GRASOS DE LA DIETA Y METÁSTASIS: IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CONTRA LAS CÉLULAS INICIADORAS DE LA METÁSTASIS

Dr. Salvador Aznar Benitah

IRBB Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Dr. Ivo Gut

CRG Centre de Regulació Genòmica

1. Resultados

En este proyecto propusimos estudiar el mecanismo de acción de las células iniciadoras de la metástasis. Estudios previos de nuestro laboratorio demostraron que estas células dependen del metabolismo de las grasas para ejercer su función prometastásica. Propusimos dos objetivos globales, que formulamos de la manera siguiente:

- (1) ¿Cuáles son los cambios transcripcionales que los ácidos grasos prometastásicos provocan específicamente en las células madre metastásicas y el nicho metastásico?
- (2) ¿Cuáles son las consecuencias de la memoria epigenética prometastásica a largo plazo de las células iniciadoras de metástasis en el desarrollo tumoral? ¿Estos mecanismos y cambios se pueden prevenir o revertir?

Gracias a este proyecto, hemos identificado los principales ácidos grasos de nuestra dieta que activan las células metastásicas, tales como el ácido palmítico. Hemos descubierto que la exposición del tumor a niveles elevados de este ácido graso establece una memoria epigenética. Es decir, una vez que las células tumorales han sido estimuladas con ácido palmítico, se vuelven mucho más sensibles a este ácido graso, lo que aumenta de forma muy significativa su potencial metastásico. Hemos descubierto el mecanismo epigenético preciso que establece y mantiene esta memoria, a través de modificaciones postranscripcionales en histonas específicas. Además, hemos identificado la proteína responsable de esta modificación epigenética, lo cual nos está permitiendo desarrollar nuevas terapias para borrar dicha memoria prometastásica.

Por último, hemos identificado que las células neuronales y gliales del tumor desempeñan un papel esencial en su progresión metastásica. Hemos estudiado las poblaciones gliales que están asociadas al tumor y las rutas de señalización que activan su actividad prometastásica. Una de estas rutas promueve la secreción de una matriz extracelular específica que permite que las células metastásicas migren fuera del tumor y puedan invadir otros órganos. Hemos demostrado que la inhibición de la secreción de esta matriz extracelular previene la progresión metastásica del tumor. Estos estudios se han realizado en carcinomas orales y en melanoma.

Asimismo, hemos estudiado el estroma inmune que se genera específicamente en las lesiones metastásicas. Mediante estudios de transcriptoma célula a célula (*single-cell RNA-sequencing*) y estudios de metaboloma y lipidoma, hemos identificado que ciertas poblaciones de neutrófilos y macrófagos tienen una reprogramación metabólica que promueve el estado inmunosupresor de las metástasis. Estamos realizando los ensayos funcionales para verificar si con la inhibición de este estado metabólico asociado a la metástasis somos capaces de modular el potencial metastásico del tumor.

Además, hemos identificado el palmitoiloma de las células metastásicas y una de las proteínas implicadas en dicha palmitoilación, la proteína DHHC14. Estamos en el proceso de desarrollar fármacos que inhiban esta proteína y de estudiar su potencial terapéutico antimetastásico.

2. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Con este proyecto hemos identificado una memoria epigenética prometastásica inducida por ciertos ácidos grasos muy comunes en nuestra dieta, tales como el ácido palmítico. Este estudio nos ha permitido identificar los mecanismos epigenéticos que promueven la agresividad de las células metastásicas. Gracias a este trabajo hemos identificado una histona metiltransferasa, Set1a, cuya inhibición borra esta memoria epigenética prometastásica y, consiguientemente, reduce de forma muy significativa el potencial metastásico en carcinomas escamosos orales y en melanoma. En colaboración con el profesor Ali Shilatifard (Northwestern University, Chicago) hemos desarrollado un inhibidor específico de Set1a que estamos estudiando en el contexto de su actividad antimetastásica. Estamos en el proceso de realizar los ensayos preclínicos que nos indicarán su potencial en la clínica.

Además, hemos identificado el palmitoiloma de las células metastásicas y una de las proteínas implicadas en dicha palmitoilación, la proteína DHHC14. Acabamos de obtener una ayuda ERC-Proof of Concept para desarrollar fármacos que inhiban esta proteína y estudiar su potencial terapéutico antimetastásico.

3. Bibliografía científica generada

Redondo-Muñoz M, Rodríguez-Baena F, Aldaz P, *et al.*, **Benitah SA**,* Arozarena I.*
Metabolic rewiring induced by ranolazine improves melanoma responses to targeted therapy and immunotherapy.
Nature Metabolism 2023.

* Autores de correspondencia.

Delaunay S, Pascual G, *et al.*, **Benitah SA**,* Frye M.*
Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis.
Nature 2022.

* Autores de correspondencia.

Pascual G, Domínguez D, Elosúa-Bayes M, *et al.*, **Benitah SA**.
Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory via Schwann cells.
Nature 2021.

Pascual G, Majem B, **Benitah SA**.
Targeting lipid metabolism in cancer metastasis.
Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2024.

Martin-Perez M, Urdirroz-Urricelqui U, Bigas C, **Benitah SA**.
The role of lipids in cancer progression and metastasis.
Cell Metabolism 2022.

Cable J, Rathmell JC, Pearce EL, Ho PC, Haigis MC, *et al.*, Amit I, **Benitah SA**, Jones RG, Reina-Campos M, Torres SV, Beyaz S, Brennan D, O'Neill LAJ, Perry RJ, Brenner D.
Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer-a Keystone Symposia report.
Ann N Y Acad Sci 2023.

Lorenzo-Martín LF, Menacho-Márquez M, Fernández-Parejo N, Rodríguez-Fdez S, Pascual G, Abad A, Crespo P, Dosil M, **Benitah SA**, Bustelo XR.
The Rho guanosine nucleotide exchange factors Vav2 and Vav3 modulate epidermal stem cell function.

Oncogene 2022.

Choi JE, Sebastian C, *et al.*, **Benitah SA**, Agar NYR, Hacoheh N, Mostoslavsky R.
A unique subset of glycolytic tumour-propagating cells drives squamous cell carcinoma.
Nat Metabolism 2021.

Lorenzo-Martín LF, Fernández-Parejo N, *et al.*, Rodrigo JP, **Benitah SA**, Cuadrado M,
Bustelo XR.

VAV2 signaling promotes regenerative proliferation in both cutaneous and head and neck squamous cell carcinoma.

Nat Commun 2020.

Miguel Martin-Perez, Uxue Urdirroz-Urricelqui, Claudia Bigas, **Benitah SA**.

Lipid metabolism in metastasis and therapy.

Current Opinion in Systems Biology 2021.