



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

ÀCIDS GRASSOS DE LA DIETA I METÀSTASI: IDENTIFICACIÓ DE NOVES ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES CONTRA LES CÈL·LULES INICIADORES DE LA METÀSTASI

Dr. Salvador Aznar Benitah

IRBB Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Dr. Ivo Gut

CRG Centre de Regulació Genòmica

1. Resultats

En aquest projecte vam proposar estudiar el mecanisme d'acció de les cèl·lules iniciadores de la metàstasi. Estudis previs del nostre laboratori havien demostrat que aquestes cèl·lules depenen del metabolisme dels greixos per exercir la seva funció prometastàtica. Gràcies a aquest projecte, hem identificat els principals àcids grassos de la nostra dieta que activen les cèl·lules metastàtiques, com ara l'àcid palmític. Vam proposar dos objectius globals, que vam formular de la manera següent:

- (1) Quins són els canvis transcripcionals que els àcids grassos prometastàtics provoquen específicament a les cèl·lules mare metastàtiques i al nínxol metastàtic?
- (2) Quines són les conseqüències de la memòria epigenètica prometastàtica a llarg termini de les cèl·lules iniciadores de la metàstasi en el desenvolupament tumoral? Es poden prevenir o revertir aquestes mecanismes i canvis?

Hem descobert que l'exposició del tumor a nivells elevats d'aquest àcid gras estableix una memòria epigenètica. És a dir, una vegada que les cèl·lules tumorals han estat estimulades amb àcid palmític, es tornen molt més sensibles a aquest àcid gras, cosa que fa augmentar de manera molt significativa el seu potencial metastàtic. Hem descobert el mecanisme epigenètic precís que estableix i manté aquesta memòria, a través de modificacions posttranscripcionals en histones específiques. A més, hem identificat la proteïna responsable d'aquesta modificació epigenètica, la qual cosa ens permet desenvolupar noves teràpies per esborrar aquesta memòria prometastàtica.

Finalment, hem identificat que les cèl·lules neuronals i glials del tumor tenen un paper essencial en la seva progressió metastàtica. Hem estudiat les poblacions glials que estan associades al tumor i les rutes de senyalització que activen la seva activitat prometastàtica. Una d'aquestes rutes promou la secreció d'una matriu extracel·lular específica que permet que les cèl·lules metastàtiques migrin fora del tumor i puguin envair altres òrgans. Hem demostrat que la inhibició de la secreció d'aquesta matriu extracel·lular prevé la progressió metastàtica del tumor. Aquests estudis s'han fet en carcinomes orals i en melanoma.

Així mateix, hem estudiat l'estroma immune que es genera específicament en les lesions metastàtiques. Mitjançant estudis de transcriptoma cèl·lula a cèl·lula (*single-cell RNA-sequencing*) i estudis de metaboloma i lipidoma, hem identificat que certes

poblacions de neutròfils i macròfags tenen una reprogramació metabòlica que promou l'estat immunosupressor de les metàstasis. Estem fent els assajos funcionals per verificar si amb la inhibició d'aquest estat metabòlic associat a la metàstasi som capaços de modular el potencial metastàtic del tumor.

A més, hem identificat el palmitoiloma de les cèl·lules metastàtiques i una de les proteïnes implicades en aquesta palmitoilació, la proteïna DHHC14. Estem en el procés de desenvolupar fàrmacs que inhibeixin aquesta proteïna i d'estudiar el seu potencial terapèutic antimetastàtic.

2. Rellevància i possibles implicacions futures

Amb aquest projecte hem identificat una memòria epigenètica prometastàtica induïda per certs àcids grassos molt comuns en la nostra dieta, com ara l'àcid palmític. Aquest estudi ens ha permès identificar els mecanismes epigenètics que promouen l'agressivitat de les cèl·lules metastàtiques. Gràcies a aquest treball hem identificat una histona metiltransferasa, Set1a, la inhibició de la qual redueix de forma molt significativa el potencial metastàtic en carcinomes escamosos orals i en melanoma. En col·laboració amb el professor Ali Shilatifard (Northwestern University, Chicago) hem desenvolupat un inhibidor específic de Set1a que estem estudiant en el context de la seva activitat antimetastàtica. Actualment estem en el procés de fer els assajos preclínic que ens han d'indicar el seu potencial en la clínica.

A més, hem identificat el palmitoiloma de les cèl·lules metastàtiques i una de les proteïnes implicades en aquesta palmitoilació, la proteïna DHHC14. Acabem d'obtenir una ajuda ERC-Proof of Concept per desenvolupar fàrmacs que inhibeixin aquesta proteïna i estudiar-ne el potencial terapèutic antimetastàtic.

4. Bibliografia 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.

* Autors de correspondència.

Delaunay S, Pascual G, *et al.*, **Benitah SA**,* Frye M.*

Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis.

Nature 2022.

* Autors de correspondència.

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.