

Proyecto Fondecyt explorará el fenómeno

CÉLULAS QUE CICATRIZAN HERIDAS ACELERAN LA METÁSTASIS EN CÁNCER

- *Investigadores del ICBM de la Universidad de Chile estudian cómo los macrófagos cambian su fenotipo protector por uno que promueve la migración celular en el cáncer.*
- *Responsables de fagocitar bacterias cuando los humanos sufren daños en sus tejidos, estas células son una de las poblaciones más numerosas en un tumor.*
- *"Aún necesitamos entender mejor el desarrollo de la metástasis", explica el Dr. Andrew Quest, investigador del Instituto de Ciencias Biomédicas, quien espera aportar evidencia para el desarrollo de terapias que combatan la reincidencia tumoral.*

Un equipo de investigadores del Instituto de Ciencias Biomédicas, ICBM, liderado por el Dr. Andrew Quest, explorará el rol de los macrófagos, las células responsables de activar una respuesta inmune ante las heridas, en el desarrollo del cáncer.

De manera opuesta a su función protectora en el proceso de regeneración de un tejido, esta población celular modifica su fenotipo y promueve la propagación de un tumor. A través de un proyecto Fondecyt recién adjudicado, el laboratorio dirigido por el Dr. Quest estudiará cómo ocurre este fenómeno.

"Aún necesitamos entender mejor el desarrollo de la metástasis, que es finalmente lo que provoca la muerte de la gran mayoría de los pacientes con cáncer", explica el académico de la Facultad de Medicina de la U. de Chile, y quien durante la última década ha llevado a cabo estudios para comprender los mecanismos vinculados con la propagación de la enfermedad y su tránsito hacia una fase irreversible.

Los macrófagos se encargan de fagocitar las bacterias y facilitar la regeneración del tejido sin que se produzcan infecciones. Este perfil proinflamatorio de los macrófagos es favorable para el organismo y se denominan macrófagos de fenotipo M1. En el ámbito tumoral, estos macrófagos M1 cambian para favorecer la metástasis.

Este fenómeno, aparentemente contradictorio, será estudiado por el equipo del Dr. Quest, cuya línea de investigación reciente se ha enfocado en una proteína llamada Caveolina 1 y que tendría un rol preponderante en los procesos que llevan a la conversión de los macrófagos de un fenotipo pro inflamatorio a uno que podría influir en la propagación del cáncer.

«Aquel nuevo perfil se conoce como fenotipo M2. Proponemos que su reprogramación está definida por la acción de la Caveolina 1 presente en vesículas extracelulares», indica el Dr. Quest.

De héroes a villanos

El científico expone que su laboratorio se ha enfocado recientemente en comprender la función de la Caveolina 1 en cáncer. Tras diversas investigaciones, han logrado determinar que, en ausencia de otra molécula complementaria, la Caveolina 1 promueve características malignas dentro de la célula tumoral: migración, invasión y, en definitiva, metástasis.

“La Caveolina 1 no solo juega un papel dentro de la célula tumoral, sino también es capaz de promover la formación de vesículas extracelulares y cambiar su contenido de proteínas, y de esta manera transferir las características malignas de las células cancerígenas a otras”, expone el Dr. Quest.

“Hemos logrado documentar este comportamiento en varias publicaciones durante los últimos años”.

Se trata de una dinámica de reprogramación fenotípica, una comunicación entre la célula y la proteína Caveolina 1 que es mediada por estas vesículas, también conocidas como exosomas, otro blanco de estudio del equipo del Dr. Quest. Según el investigador del ICBM, esto es fundamental en el contexto del crecimiento de un tumor, compuesto por múltiples poblaciones de células.

“Las células tumorales son entre sí muy heterogéneas, y hay algunas que son más malas que otras. Estas reprograman a las que son menos malas cuando está presente la Caveolina 1. Esto lo vimos específicamente en cáncer de mama, donde la metástasis se trasladaba a otros órganos, como los pulmones y los huesos. En este nuevo proyecto intentaremos ir un paso más allá”.

Para ello, su atención se traslada ahora a los macrófagos, una célula que se caracteriza por ingresar a las heridas para promover un proceso inflamatorio de carácter preventivo: atraen otras células del sistema inmune que evitan las infecciones.

En un tumor, los macrófagos son una de las poblaciones más numerosas. Sin embargo, allí su labor preventiva se convierte en algo diametralmente opuesto. La célula cancerígena es capaz de reprogramar a los macrófagos a un fenotipo distinto, el M2. Después de modificar su perfil, lo que hacen es incluso promover la producción de factores que favorecen la formación de vasos sanguíneos para el crecimiento del tumor, contribuyendo de esta manera a resolver el desafío energético en su interior por la falta de irrigación sanguínea.

Células hambrientas

El Dr. Quest explica que este proceso se da cuando las células tumorales se ven afectadas por la acción de la Caveolina 1, que actúa como regulador del contenido proteico de las vesículas. “El primer objetivo del proyecto es demostrar que estas vesículas o exoxomas, que se producen con Caveolina 1 junto a la acción de otras proteínas, cambian el fenotipo de los macrófagos”.

Lo anterior estaría mediado por lo que los investigadores llaman un “switch o cambio metabólico” en la célula tumoral. “Esto es importante en el desarrollo de un tumor. Las células que allí existen están tratando de crecer lo más rápidamente posible, lo que lleva a que existan problemas en la llegada de nutrientes y oxígeno, pues un tumor no tiene irrigación sanguínea inicialmente”.

Debido a este desafío energético, se produce una reprogramación en el metabolismo de la célula, pues debido a que se reduce la producción de ATP (la gasolina de la célula), éstas comienzan a utilizar glucosa para generar lactato. Este proceso conocido como glicólisis genera un tipo de metabolismo diferente, que es clave para la proliferación.

“Las células lo que quieren es comer mucho, crecer, dividirse y expandirse cada vez más. La glicólisis favorece este proceso”, explica el investigador del ICBM.

“Al ocurrir este fenómeno, uno de los elementos que se va acumulando en el tumor es una molécula llamada lactato. Nuestro proyecto de investigación apunta a demostrar que las vesículas que se generan con Caveolina 1, además de la reprogramación metabólica que se genera con la presencia de esta proteína en las células tumorales, junto a la liberación de lactato al medio externo, son capaces de reprogramar el fenotipo de los macrófagos”.

Frenar la reincidencia tumoral

Tras su reprogramación, los macrófagos liberan factores que favorecen el crecimiento dirigido de vasos sanguíneos hacia el tumor. Entonces, los macrófagos contribuyen produciendo factores que favorecen la llegada de más vasos y con eso más nutrientes y oxígeno, en un proceso conocido como angiogénesis.

Esta es una de las formas en que los macrófagos favorecen la proliferación de células cancerígenas y el crecimiento tumoral.

“Esta vasculización del tumor además favorece el proceso de metástasis: esto es fácilmente entendible porque con la llegada de estos vasos sanguíneos, el acceso a la circulación se hace mucho más fácil. De esta manera, las células malignas tienen fácil acceso al sistema circulatorio y pueden diseminarse a todo el cuerpo”, precisa el Dr. Quest.

La investigación se hará estudiando dos líneas celulares distintas, con un alto potencial metastásico: una proviniendo de ratón y la otra de origen humano. El propósito del proyecto es proporcionar evidencia para el desarrollo de potenciales nuevas estrategias terapéuticas en el combate de la metástasis en cáncer.

El académico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile precisa que, entre los objetivos, está el de identificar marcadores en los exosomas con Caveolina 1 que promueven la transición hacia el fenotipo M2 de los macrófagos y su incidencia en el crecimiento tumoral. “Si conocemos los factores que contribuyen a esa transición, será posible desarrollar una terapia”.

“Ciertas moléculas de superficie podrían ser importantes en el destino de los exosomas y estamos apostando a que ellas promuevan la interacción con las células receptoras en este proceso y cambien el comportamiento de estas células. Una potencial terapia apunta a una situación donde se produce una operación para eliminar el tumor. Ahí siempre quedan células cancerígenas, y uno podría tratar con anticuerpos neutralizantes, dirigidas contra las moléculas de la superficie, y así eliminar los exosomas que circulan. Esto podría impedir que se favorezca el desarrollo tumoral y la metástasis. Esa es la idea que hay detrás de nuestro estudio” (Por: Luis Francisco Sandoval. Agencia Inés Llambías Comunicaciones).