**Describen los mecanismos por los que la ventilación mecánica puede estimular las células tumorales en cáncer de pulmón y favorecer las metástasis**

* **Un estudio desarrollado por investigadores del CIBERES y del ISPA muestra, en modelos celulares *in vitro* e *in vivo* de cáncer de pulmón, cómo el estrés mecánico del ventilador induce una alteración en la transcripción genética de las células cancerosas, especialmente en la ruta de síntesis del colesterol, que favorece la invasividad**
* **Un fármaco usado para tratar la hipercolesterolemia podría contribuir a disminuir esta diseminación tumoral**

**Madrid, 23 de diciembre de 2021.-** La ventilación mecánica puede estimular las células tumorales en cáncer de pulmón e inducir cambios en la transcripción genética de las mismas que alteran sus características y facilitan su diseminación y las metástasis a distancia de la neoplasia de origen. Esta es la principal conclusión de un estudio desarrollado por investigadores del CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), el Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), la Universidad de Oviedo y el Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, que ha publicado en la revista *European Respiratory Journal*, en el que se describe los mecanismos implicados en esta mayor agresividad de las células tumorales tras la ventilación y que puede suponer un gran impacto en la práctica clínica relacionada con el manejo de estos pacientes oncológicos.

En la misma investigación, liderada por Inés López Alonso y Guillermo Muñiz Albaiceta, este equipo de científicos ha demostrado la utilidad de Alirocumab, un fármaco utilizado en la actualidad para el tratamiento de la hipercolesterolemia, para disminuir este tipo de diseminación tumoral.

**Ventilación mecánica, necesaria tras la cirugía en muchos pacientes**

El cáncer de pulmón primario representa un 11,6% del total de casos de cáncer. La supervivencia de los pacientes con estas neoplasias depende en gran medida de la ausencia de metástasis a distancia, ya que la única terapia curativa es la resección quirúrgica de los tumores localizados, que se lleva a cabo hasta en un 40% de los pacientes y requiere ventilación mecánica.

Es conocido que el estiramiento mecánico de las células cancerosas puede alterar su capacidad de invasión. En este sentido, durante la ventilación mecánica las células pulmonares están sometidas a un mayor estrés mecánico, pero no se habían explorado hasta el momento las consecuencias de la ventilación sobre los tumores pulmonares.

Teniendo en cuenta este contexto, el objetivo de este nuevo trabajo se centró en caracterizar la influencia de la ventilación mecánica en el comportamiento de los tumores pulmonares, para comprobar si el estiramiento mecánico causado por el ventilador podría dar como resultado un tipo más agresivo de células cancerosas. Para ello, el equipo de investigadores estudió modelos celulares *in vitro* e *in vivo* de cáncer de pulmón y metástasis.

**Ventilación mecánica: 5 veces más riesgo de metástasis**

Los resultados obtenidos mostraron cómo incluso un periodo corto de ventilación mecánica en pulmones con cáncer puede posteriormente favorecer la aparición de metástasis distantes. De hecho, los pacientes que han sido sometidos a ventilación mecánica “tienen una probabilidad de desarrollar metástasis casi 5 veces mayor que los que no han sido conectados a un ventilador”, explica la Dra. López Alonso.

Este aumento en la diseminación metastásica está dirigido por cambios en la respuesta de las células cancerígenas al estrés mecánico que induce el ventilador. La transducción de esta señal mecánica, denominada mecanotransducción, induce una alteración de la transcripción génica, promoviendo cambios en los mecanismos celulares que en último término favorecen la supervivencia tumoral.

“Entre los mecanismos alterados destaca la ruta de síntesis de colesterol, implicada en cambios en las propiedades físicas de la célula ya que el porcentaje de esta molécula es determinante de la rigidez de las membranas”, señala Guillermo Muñiz. “Las membranas blandas facilitan la movilidad y la migración celular, lo que hace que el metabolismo del colesterol sea clave en la invasividad de las células cancerosas”, detallan los investigadores.

**Un fármaco para el colesterol, nueva estrategia terapéutica**

Partiendo de estos hallazgos, el equipo de científicos también ha puesto a prueba una nueva estrategia terapéutica que podría ser útil para frenar esta diseminación tumoral. En el mismo trabajo, han demostrado en un modelo *in vivo* que un tratamiento con Alirocumab, un fármaco utilizado para tratar hipercolesterolemias, reduce la capacidad de las células cancerígenas para metastatizar. Este fármaco bloquea la proteína PCSK9, encargada del reciclaje del receptor de colesterol LDLR, lo cual induce cambios en el contenido celular de colesterol y con ello de las propiedades mecánicas celulares.

“Nuestro trabajo presenta por tanto dos novedades principales: por un lado, demuestra el impacto que tiene incluso un periodo corto de ventilación en el desenlace de estos pacientes, con gran repercusión en la práctica clínica; y por otro, muestra el potencial que tiene el Alirocumab para modular la respuesta metastásica de las células tumorales alterando sus propiedades mecánicas, abriendo un campo de estudio con gran potencial de transferibilidad al paciente”, subrayan los coordinadores de esta investigación.

“Este trabajo, que tiene un carácter multi e interdisciplinar, ha sido posible gracias al trabajo de los investigadores básicos del grupo liderado por el Dr. Albaiceta, encargados de los modelos celulares, animales y los estudios bioinformáticos; pero también gracias al trabajo del personal clínico que desarrolló el estudio retrospectivo en el que se sustenta el proyecto”, afirma la Dra. López Alonso. Además, ha colaborado en el mismo el grupo del CIBERES liderado por Ramón Farré de la Universidad de Barcelona, quienes se han encargado de caracterizar la respuesta biofísica de las células cancerígenas al estrés mecánico.

**Artículo de referencia:**

López-Alonso I, López-Martínez C, Martín-Vicente P, Amado-Rodríguez L, González-López A, Mayordomo-Colunga J, Del Busto C, Bernal M, Crespo I, Astudillo A, Arias-Guillén M, Fueyo A, Almendros I, Otero J, Sanz-Fraile H, Farré R, Albaiceta GM. Mechanical ventilation promotes lung tumor spread by modulation of cholesterol cell content. Eur Respir J. 2021 Dec 9:2101470. doi: 10.1183/13993003.01470-2021. Epub ahead of print. PMID: 34887328.

**Sobre el CIBERES**

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y cofinanciado con fondos FEDER. El CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) tiene como finalidad fomentar y facilitar la investigación de las enfermedades respiratorias por medio de la investigación de excelencia y su traslación rápida y segura a la práctica clínica. Creado en 2007, el CIBERES reúne actualmente a cerca de 400 investigadores de 9 comunidades autónomas que trabajan conjuntamente en 3 Programas Científicos, que integran las siguientes líneas de investigación: cáncer de pulmón, apneas del sueño, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, asma, lesión pulmonar aguda, tuberculosis, neumonías, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y nuevas dianas terapéuticas.