

El papel de las mitocondrias en la inhibición de las células madre de glioblastoma

Carlos A. Clemente¹, Francisco Quiñonero^{2,3}, Laura Cabeza^{2,3}, Kevin Doello^{2,3,4}, Mercedes Peña^{2,3}, Javier Moreno², Gloria Perazzoli^{2,3}, Cristina Mesas^{2,3}

1 Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 18016 Granada, Spain

2 Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, Spain

3 Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18012 Granada, Spain

4 Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain

*Autor de Correspondencia: Dra. Gloria Perazzoli. gperazzoli@ ugr.es. Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, Spain

Resumen

El glioblastoma multiforme representa el tumor cerebral primario más común y agresivo, asociado con una alta tasa de mortalidad y una supervivencia de entre 9 y 12 meses después del diagnóstico. Debido a las limitaciones del tratamiento actual que involucra cirugía, radioterapia y quimioterapia, hoy en día, se han desarrollado muchos agentes farmacológicos específicos con el objetivo de mejorar las terapias actuales, uno de ellos es la temozolamida que provoca una mejora en la calidad de vida del paciente, aunque su efectividad es limitada. Este escenario ha planteado que nuevos estudios se centren en el metabolismo en búsqueda de una terapia alternativa para eliminar las células madre de glioblastoma capaces de sobrevivir en estado de hipoxia, lo que les hace resistentes a las terapias actuales. La mitocondria, principal orgánulo del metabolismo, es el más importante para la supervivencia, estrechamente ligado con la dinámica mitocondrial, mitofagia y la cadena respiratoria de electrones (OXPHOS). Este trabajo se centra en aquellas estrategias derivadas de la mitocondria relacionada con las células madre de glioblastoma, destacando las estreptograminas, quinupristina/dalfopristina que se unen a la síntesis de polipéptidos lo que provoca la pérdida del potencial clonogénico, la detención del ciclo celular y la muerte por apoptosis de las células madre de glioblastoma.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme, OXPHOS, metabolismo, célula madre de glioblastoma, hipoxia, estreptograminas, quinupristina, dalfopristina.

1. GLIOBLASTOMA MULTIFORME

El glioblastoma multiforme (GBM) representa el tumor cerebral primario más común y agresivo, situado en el grado cuatro de tumores del sistema nervioso (Perrin et al., 2019). Este tipo tumoral se caracteriza por una alta tendencia a la necrosis, una proliferación rápida y una alta mortalidad (Bonet et al., 2021). El GBM presenta una incidencia mundial anual de 3/100.000, y una prevalencia de 1/100.000 (IARC., 2022). En España, en torno a 1.500 personas padecen GBM. La tasa de mortalidad es muy elevada, considerándose uno de los tumores con peor pronóstico, estimando la supervivencia entorno los nueve y doce meses tras el diagnóstico, según el estado y el tipo de terapia que reciben los pacientes, con una tasa de supervivencia de un tres por ciento cinco años tras el diagnóstico (Dong et al., 2021). El GBM, no tiene un origen definido, aunque las anomalías génicas más frecuentes son amplificación del gen EGFR (7p12), mutación del gen TP53 (17p13.1) y pérdida del cromosoma 10 (De Vleeschouwer., 2017). Además, se diferencia de otros tipos de neoplasias malignas en que la metástasis extra neural no es común (Sighel et al., 2021). El tratamiento actual del GBM consiste en radioterapia y quimioterapia seguida de cirugía. Se pretende reducir el tamaño del tumor y después, quitarlo sin dañar áreas cerebrales. Actualmente este tipo de terapias no son totalmente efectivas, ocasionando recidivas del tumor (Denise et al., 2021). Se han desarrollado muchos agentes farmacológicos específicos con el objetivo de mejorar las terapias actuales (Ledur et al., 2017). Uno de ellos es la temozolamida (TMZ), la cual se distribuye a través del torrente sanguíneo por el organismo y atraviesa la barrera hematoencefálica. Este fármaco actúa en zonas con un pH más básico, lo que coincide con las masas tumorales, allí da lugar al metabolito activo, 3-metil-(triazen-1-il) imidazol-4-carboxamida (Iranmanesh et al., 2021). Este metabolito activo induce la detención del ciclo celular en

G2/M y eventualmente conduce a la apoptosis (Lee., 2016). Aunque la efectividad de la TMZ es limitada en este tipo tumoral, provoca una mejora en la calidad de vida del paciente (Otaño., 2019). La efectividad del tratamiento con TMZ está relacionado con la resistencia que ejerce el tumor. Esta oposición esta mediada por varias vías y mecanismos entre las que se incluyen, la expresión de la proteína metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT), ARN largos no codificantes como lncRNA TP73-AS1, un aumento de la angiogénesis, resistencia a la apoptosis y agentes inductores de la apoptosis, mutación del ADN mitocondrial y las células madre de glioblastoma (GSC) (Iranmanesh et al., 2021) en las que centraremos este trabajo.

1.1. CÉLULAS MADRE DE GLIOBLASTOMA

Las GSC consisten en una pequeña subpoblación de células madre que confieren recurrencia tumoral, es decir, producen células tumorales, necesarias para el mantenimiento, crecimiento e invasión (Hira et al., 2018).

1.1.1. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y GENÉTICAS DE GSC

Las GSC pueden sobrevivir a un extenso periodo de quimiorradioterapia, pero también pueden promover la resistencia a la radioterapia, que, a su vez, promueve su capacidad de reparación del ADN (Iranmanesh et al., 2021). Después de la quimioterapia, las GSC latentes que expresan la enzima GDP1 localizadas, principalmente en los márgenes del tumor, pueden provocar una recurrencia. Además, la radiación aumenta la probabilidad de recurrencia del tumor ya que las mutaciones del ADN se transmiten a las células tumorales, haciéndolas resistentes al tratamiento (Ruso et al., 2019). Las GSC se distinguen de las células madre neurales por sus características moleculares, genéticas y metabólicas (Crunkhorn., 2019).

Las GSC tienen unos biomarcadores moleculares de superficie específicos, los principales son CD49f+, CD133+, EGFR+, pudiendo usarse como factor de pronóstico (Iranmanesh et al., 2021). Los análisis transcriptómicos de muestras de GBM recurrentes y recién diagnosticados han demostrado que las GSC, ubicadas en diferentes regiones del tumor, se caracterizan por diferentes grados de troncalidad y patrón de expresión génica (Lasorella et al., 2021). Uno de los factores significativos que contribuyen al aumento de la tumorigenicidad de las GSC es su capacidad de autorrenovarse, destacando la expresión del gen del factor de transcripción 2 (SOX2) de la caja SRY (Guo et al., 2021).

1.1.2. CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS

Las GSC tienen menos mitocondrias, siendo menos maduras y relativamente inactivas en comparación con las células diferenciadas. La poca cantidad de mitocondrias tiene por consecuencia una menor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), y, por lo tanto, un peor mantenimiento de la quiescencia de las células madre y el potencial de autorrenovación (Perrin et al., 2019). Las alteraciones metabólicas son evidentes en las GSC. Mientras que las células diferenciadas a menudo se caracterizan por un mayor uso de la glucosa y un cambio metabólico a la glucólisis aeróbica (fenotipo de Warburg) que es una consecuencia directa de la adaptación metabólica para aumentar la tasa de producción de biomasa en las células que proliferan rápidamente, produciendo lactato (Perrin et al., 2019), estudios recientes sugieren que las GSC inactivas dependen en gran medida de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) que proporciona la mayor parte de la energía útil a las células del cuerpo. Los defectos en su funcionamiento generan las enfermedades de la cadena respiratoria (Pardo., 2021). Las GSC en proliferación pueden cambiar de ruta metabólica, utilizando tanto la vía glucolítica

como la oxidativa. Esto depende de la concentración de oxígeno y la disponibilidad de nutrientes (Xie et al., 2022). De esta forma presentan características metabólicas intermedias para adaptar su metabolismo de acuerdo con las diferentes condiciones (Lasorella et al., 2021). Los principales cambios en el metabolismo mitocondrial de las células de glioma consisten en alteraciones en OXPHOS, además, presentan cambios metabólicos secundarios relacionados con el ciclo de los ácidos tricarbónicos (TCA), el potencial de membrana y la dinámica mitocondrial (Wu et al., 2021).

Las GSC inactivadas exhiben una glucólisis y un consumo de oxígeno más bajo y un espacio extracelular mucho más ácido en comparación con las células GBM diferenciadas (Perrin et al., 2019), además expresan una mayor cantidad de moléculas reguladoras de la fase G0/G1, como la ciclina D1, en los niveles transcripcionales y traduccional (Li et al., 2019).

1.2. MICROAMBIENTE TUMORAL

El GBM presenta dos nichos principales, perivascular e hipóxico (Perrin et al., 2019). Las células tumorales en expansión residen en la parte periférica y vascularizada del tumor, mientras que las células madre cancerosas se han encontrado principalmente en el núcleo hipóxico, y muestran una baja tasa de proliferación en reposo (Virtuoso et al., 2021). Estas GSC representan una pequeña minoría de células de la masa tumoral (Sesiones et al., 2021). Las NSC se encuentran en la zona subventricular y el hipocampo (Xie et al., 2022). Además, se encuentran formando el tejido neuroectodérmico, astrocitos, neuronas, microglía, células endoteliales componentes vasculares y la matriz extracelular. Todos estos elementos constituyen la heterogeneidad intratumoral (Perrin et al., 2019).

1.3. RELACIÓN DE LA MITOCONDRIA Y EL GBM

1.3.1. DINÁMICA MITOCONDRIAL

Las mitocondrias son orgánulos dinámicos críticos para una amplia gama de funciones metabólicas esenciales (Zhang et al., 2021). Estas, están conectadas por una red dinámica que puede sufrir alteraciones estructurales en un proceso denominando dinámica mitocondrial, equilibradas por dos fases altamente reguladas, la fisión y la fusión mitocondrial (Wu et al., 2021). La fusión mitocondrial une fragmentos mitocondriales más cortos en estructuras más grandes e interconectadas, equilibrándose con la fisión, donde se reducen las redes mitocondriales largas en partículas más pequeñas (El-Hattab et al., 2018). La dinámica mitocondrial es importante para regular el destino celular postmitótico (Wu et al., 2021). Se ha demostrado que poco después de la mitosis de las células madre neuronales, las células hijas que experimentan y muestran fusión mitocondrial mantienen sus propiedades de autorrenovación y aquellas con fisión mitocondrial se diferencian en neuronas (Iranmanesh et al., 2021). Las células carentes de ADN mitocondrial experimentan una reducción drástica del potencial tumorigénico y tienden a adquirir ADN mitocondrial de las células normales vecinas para volver a ese potencial (Mair et al., 2019). Existen tres proteínas que regulan el proceso de fusión: mitofusina-1 (MFN1), mitofusina-2 (MFN2) y atrofia óptica 1 (OPA1) (Liu et al., 2020). El proceso de fisión mitocondrial está regulado por una proteína similar a la dinamina-1 (DRP1) y la proteína de fisión mitocondrial 1 (FIS1) (El-Hattab et al., 2018). La dinámica mitocondrial se correlaciona estrechamente con la actividad de OXPHOS y el potencial de membrana mitocondrial (Kriel et al., 2018). La fusión requiere OXPHOS activo y de un potencial elevado, mientras que la fisión es inducida por un potencial de membrana mitocondrial desigual y OXPHOS no funciona (Kuznetsov et al., 2021). En el caso de las células cancerosas presentan mitocondrias altamente fragmentadas, las cuales dependen de la glucólisis aeróbica

para la producción de energía (Liu et al., 2020). Estas tasas elevadas de glucólisis, incluso en presencia de oxígeno, permiten el uso de intermediarios glucolíticos en el metabolismo anabólico para impulsar el crecimiento y la proliferación de células a través de una mayor síntesis de componentes básicos esenciales, como nucleótidos y lípidos (Xie et al., 2022). En respuesta a cambios ambientales como la hipoxia las GSC experimentan una transición de estado, adaptándose gracias a la plasticidad tumoral intrínseca (Virtuoso et al., 2021). Por lo tanto, el ambiente determina cómo se comportan. La plasticidad también puede ser responsable de la reprogramación de GSC y células de GBM diferenciadas para desdiferenciarse (Nefitel et al., 2019).

1.3.2. MITOFAGIA

La mitofagia es un tipo de autofagia encargada de degradar las mitocondrias que han sido marcadas por receptores de mitofagia (Yan et al., 2018). El receptor de mitofagia, NIX está regulado al alza en las GSC que residen en el nicho del tumor hipóxico. La eliminación de NIX en las GSC disminuye la expresión de los marcadores de tallo CD133, SOX2 y Oct4, atenuando la viabilidad de GSC (Praharaj et al., 2021). Además, la eliminación de NIX aumenta la supervivencia en comparación con el control en un modelo de xenoinjerto (Sesiones et al., 2021). El promotor de NIX contiene elementos tanto de respuesta antioxidante como de respuesta a la hipoxia, lo que provoca una regulación ascendente de NIX en presencia de hipoxia o niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (Sesiones et al., 2021). En la hipoxia, hay una disminución dependiente del tiempo en la masa mitocondrial en las GSC tras el tratamiento con hipoxia, que se previene con la eliminación de NIX (Jung et al., 2019). A su vez, NIX estimula la vía mTOR, lo que conduce a la estimulación de la señalización de hipoxia, que, a su vez, se ha demostrado que regula al alza la expresión del gen de resistencia a múltiples marcados (Jung et al.,

2019).

El control de calidad mitocondrial mediado por mitofagia parece dictar la resistencia a los medicamentos en las GSC (Yan et al., 2018). La mitofagia está ligada al estado hipóxico en GBM que provoca la reprogramación de las mitocondrias en las células cancerosas para adaptarse a un microambiente desfavorable (Han et al., 2021). Se cree que las GSC son responsables de la iniciación, recurrencia, metástasis y resistencia terapéutica del tumor (Hira et al., 2021). Esta relación de las mitocondrias con el cáncer, en concreto con el GBM y las GSC, ha llevado a pensar que puede existir una terapia más efectiva en la eliminación de las GSC inactivadas y por tanto conseguir que el GBM tenga más probabilidades de curación. A continuación se recapitula las propuestas más actuales desde el punto de vista mitocondrial y GSC.

2. MECANISMOS DE INHIBICIÓN DE GSC

2.1. ISOCITRATO DESHIDROGENASA 1 (IDH1)

La enzima IDH1, localizada en el retículo endoplasmático, citoplasma y peroxisomas, se ha utilizado para buscar alternativas a la terapia del GBM, utilizando una mutación de la enzima, para determinar si las GSC inactivas pueden tratarse terapéuticamente de manera efectiva y específica con estresores metabólicos o inhibidores que afecten al metabolismo energético en las mitocondrias (Garrett et al., 2021). Para ello, se comparan las dos enzimas, sin mutación y con mutación buscando un cambio en el metabolismo celular, conociendo que IDH1wt convierte isocitrato y el NADP⁺ en alfa-cetoglutarato y NADPH, mientras que la IDH1mut convierte a alfa-cetoglutarato y NADPH en el oncometabolito D-2-hidroxi-glutarato y NADP⁺ (Van Noorden et al., 2021). Comparándose las dos enzimas, según Van Noorden y colaboradores, las células de glioblastoma diferenciadas con IDH1 mutado son más pequeñas que las que

tienen IDH1wt y por lo tanto más vulnerables. Actualmente se están realizando ensayos clínicos de fase 1B/II.

2.2. PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMP)

Las GSC utilizan varios mecanismos específicos para preservar las propiedades de las células madre, uno de ellos es el bloqueo de la función de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP). (Jin et al., 2021). Un mecanismo conocido es la secreción de gremlin1 por las GSC, un antagonista de la proteína morfogénica que inhibe su señalización conservando así las propiedades de las células madre, como la capacidad de autorrenovación. (Jin et al., 2021). Esta secreción se produce en respuesta a la actividad anti-GSC de BMP. El estudio de Choudhuri et al. (2020), ha trabajado en analizar la base estructural de las interacciones de BMP2 y gremlin1, encontrado posibles mutaciones clave que desestabilicen estos complejos, lo que puede prevenir el desarrollo del GBM. Una mutación importante se produce en los residuos de histidina o triptófano, dando lugar unos valores de energía de desestabilización más altos, y consiguiendo que no sea eficaz la unión de BMP2 y gremlin1 (Choudhuri et al., 2020). Estos aminoácidos se pueden utilizar para generar fármacos que inhiban a las GSC.

2.3. GOSIPOL Y FENFORMINA

Otra vía para inhibir a las GSC es mediante gopipol y fenformina. Esta terapia disminuye la expresión de genes asociados con la troncalidad, la transición mesenquimatosas y la invasión en GBM (Park et al., 2018) La inhibición de este tipo de genes reduce significativamente los niveles de ATP e inhiben a la enzima Aldehído deshidrogenasa (ALDH) (González., 2018). La inhibición de ALDH produce que el aldehído no se convierta en ácido carboxílico y por tanto el NAD⁺ no pase a NADH, por lo que este NADH no puede ir a la mitocondria e intercambiar los electrones en el complejo 1

mitocondrial. La falta de electrones en el complejo 1 se suma a la inhibición de OXPHOS por Fenformina. La eficacia in vivo confirma respuestas terapéuticas notables al tratamiento combinado con gosipol y fenformina (Park et al., 2018).

2.4. INHIBICIÓN DE LA HIPOXIA

La inhibición de OXPHOS está relacionado con la hipoxia, la cual mantiene y regula las características y el estado indiferenciado en células madre neurales, hematopoyéticas y GSC. En condiciones de hipoxia, el número de GSC en la fase G0 aumenta, se inducen células tumorales diferenciadas a GSC (Chedeville y Madureira., 2021). Cuando las células se encuentran indiferenciadas, hay una proteína que se mantiene activa, IMP2. Esta proteína se une al RNAm del complejo IV de la cadena respiratoria, garantizando el mantenimiento de OXPHOS al entregar RNA que codifican subunidades de la cadena respiratoria a las mitocondrias y contribuir al ensamblaje del complejo I y el complejo IV (Dahlem et al., 2019). El estudio de Dai. (2020) afirma que la sobreexpresión de IMP2 está relacionada con numerosas formas de carcinogénesis y supervivencia corta del paciente. La vida del paciente podría alargarse inhibiendo IMP2, de acuerdo con los descubrimientos en ratones donde un déficit de IMP2 les hace más resistentes al tumor y, por lo tanto, inhibiéndose OXPHOS. En estudios in vivo con ratones IMP2 deficiente también se ha demostrado que tienen una mejor tolerancia a la glucosa y mejores rasgos metabólicos (Dai., 2020). Estudios recientes indican que la falta de glucosa puede inducir a las células tumorales GBM resistentes a entrar en reposo, y cambiar de la vía glucolítica a la oxidativa lo que lleva a una mayor resistencia a la quimioterapia (Kamradt et al., 2021). Una manera de salir del estado de reposo es inhibiendo la ciclina D1, que regula la progresión del ciclo celular a través de la fase G1, pudiendo inducir a las líneas celulares de glioblastoma a detener el ciclo celular (Jaiswal et al., 2022). Si la ciclina D1

no se inhibe, hay un complejo proteico formado por cuatro subunidades, denominado GINS, cuya expresión es importante para iniciar la replicación y progresión del ADN al actuar como una helicasa (Iranmanesh et al., 2021). La función helicasa produce la determinación del fenotipo que tendrá la GSC inactivada cuando prolifere, por tanto, los GSC inactivos muestran niveles reducidos de GINS, involucrado en la reactivación (Iranmanesh et al., 2021).

2.5. ANTIBIÓTICO BACTERIANO QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA (Q/D)

Actualmente el estudio de Sighel et al. (2021) ha identificado el antibiótico bacteriano quinupristina/dalfopristina (Q/D) como un supresor eficaz del crecimiento de GSC.

Las estreptograminas Q/D es la combinación más potente que conduce a una inhibición significativa del crecimiento de las GSC, uniéndose a la síntesis de polipéptidos desregulando OXPHOS, lo que provoca la pérdida del potencial clonogénico, la detención del ciclo celular y la muerte por apoptosis (Sighel., 2018). Las estreptograminas Q/D están aprobadas por la administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas persistentes y podría reutilizarse para otros usos, como la inhibición mitocondrial en GBM enfocado a las GSC quiescentes (Sighel et al., 2021). El tratamiento del GBM con Q/D está respaldado por el hecho de que el rango de GI50 valores obtenidos in vitro coincide con los valores de concentración en sangre alcanzables en individuos adultos tratados con Q/D para infecciones bacterianas, para confirmar estos resultados in vivo serán necesarios más estudios que determinen si estas concentraciones son suficientes para ejercer los efectos deseados sobre los tumores. Se explora la posibilidad de reutilizar Q/D para GBM al demostrar que Q/D se dirige preferentemente a las GSC en lugar de astrocitos o fibroblastos primarios, lo

que sugiere una ventana terapéutica según el estudio de Sighel. (2018). Las GSC son más sensibles a Q/D en comparación con su progenie diferenciada, lo que revela una orientación preferencial de GSC para Q/D. Importante para la terapia GBM es que Q/D pueda ejercer sus efectos citotóxicos e inhibir la traducción mitocondrial en condiciones hipóxicas. Además, debido a que los fármacos dirigidos a los complejos OXPHOS alivian o incluso erradican la hipoxia tumoral, se podría tener un efecto importante antitumoral indirecto en GBM (Sighel et al., 2021). Q/D podría tener un efecto importante al promover la oxigenación y regular negativamente la neoangiogenesis (Sighel., 2018). No se encontró ninguna correlación entre la sensibilidad y las características moleculares de las células o las características clínicas variables de los individuos, lo que sugiere que Q/D podría usarse ampliamente en personas con GMB (Sighel et al., 2021).

3. ESTUDIOS CLÍNICOS

Actualmente se han realizado varios estudios clínicos cuya finalidad es la inhibición de la glucólisis tumoral y OXPHOS.

El grupo de investigación de Indraccolo analizó si ciertos biomarcadores in situ relacionados con el metabolismo podrían predecir el beneficio del regorafenib en el ensayo aleatorizado de fase 2 de REGOMA. Se investigó la expresión en secciones de glioblastoma (GBM) del transportador monocarboxilato 1 y 4 (MCT1 y MCT4), asociado con OXPHOS y glucólisis, respectivamente, AMPK fosforilada (pAMPK) y acetil – CoA carboxilasa fosforilada (pACC). El estado de cada biomarcador se asoció con criterios de valoración clínicos, incluida la supervivencia general (SG). Entre noviembre de 2015 y febrero de 2017, se inscribieron 119 pacientes (n = 59 regorafenib y n = 60 lomustina). El análisis de biomarcadores se realizó en 84 pacientes (71%), incluidos 42 pacientes de regorafenib y 42 pacientes de lomustina. Entre todos los

marcadores analizados, solo pACC mostró valor predictivo en términos de SG. De hecho, la mediana de SG fue de 9,3 meses [intervalo de confianza (IC) del 95 %, 5,6-13,2] para regorafenib y de 5,5 meses (IC del 95 %, 4,2-6,6) para lomustina para pacientes pACC positivos. El estudio clínico encontró que la activación de la vía AMPK está asociada con el beneficio clínico del tratamiento con regorafenib en GBM (Indraccolo et al., 2020). Por otra parte, el estudio de Wick et al. (2017) ha tratado de combinar lomustina con bevacizumab, medicamento aprobado para el tratamiento de pacientes con GBM progresivo. Los datos que obtuvieron en la fase 2 sugirieron que la adición de los dos medicamentos podría mejorar la supervivencia general. Se intentó determinar si la combinación daría como resultado una supervivencia general más prolongada que la lomustina sola entre los pacientes en la primera progresión del glioblastoma. Se asignaron aleatoriamente a los pacientes con progresión después de la quimiorradiación en una proporción de 2:1 para recibir lomustina más bevacizumab (grupo de combinación, 288 pacientes) o lomustina sola (grupo de monoterapia, 149 pacientes). Se evaluó el estado de metilación del promotor O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). La calidad de vida relacionada con la salud y la función neurocognitiva se evaluaron al inicio del estudio y cada 12 semanas. El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia general. Finalmente, el tratamiento con lomustina más bevacizumab no confirmó una ventaja de supervivencia sobre el tratamiento con lomustina sola en pacientes con glioblastoma progresivo.

4. CONCLUSIONES

Es necesario encontrar nuevos tratamientos frente a GBM ya que el tratamiento actual presenta una escasa supervivencia. Actualmente, uno de los nuevos tratamientos es el basado en GSC, ya que existe una relación en la viabilidad de GSC y la

producción de células tumorales de glioblastoma, a menor GSC menor células tumorales se producen. La inhibición de OXPHOS es una de las vías más prometedoras para inhibir a las GSC y conseguir aumentar la esperanza de vida. Existen diversas propuestas para la inhibición de OXPHOS, siendo los fármacos bacterianos, quinupristina/dalfopristina el principal tratamiento en vías de investigación para su inhibición. Sin embargo, son necesario más estudios para poder dilucidar las estrategias terapéuticas mediante GSC y sus resultados en el ámbito clínico.

AGRADECIMIENTOS

A. F.Q. agradecen las beca FPU2019 (FPU19/04112) del Ministerio de Educación y Formación Profesional (España) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (España). Esta investigación ha sido financiada en parte por el programa FEDER de la Junta de Andalucía (A-CTS-666-UGR20, P20_00540, B-CTS-122-UGR20 y PYC20-RE-035 UGR) y el Instituto de Salud Carlos III (PI19/01478-FEDER).

REFERENCIAS

Bonet, L. G. G., Piqueras-Sánchez, C., et al. (2021). Glioblastomas de larga supervivencia: un análisis sistemático de la literatura a propósito de un caso. *Neurocirugía*. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2021.05.002>

Chedeville, A. L., & Madureira, P. A. (2021). El papel de la hipoxia en la resistencia a la radioterapia del glioblastoma. *Cánceres*, 13 (3), 542. <https://doi.org/10.3390/cancers13030542>

Chinopoulos, C., & Seyfried, T. N. (2018). Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation as Energy Source for Glioblastoma: Review and Hypothesis. *ASN neuro*, 10, 1759091418818261. <https://doi.org/10.1177/1759091418818261>

Choudhuri, K., & Mishra, S. (2020). Structural basis of BMP-2 and BMP-7 interactions with antagonists Gremlin-1 and

Noggin in Glioblastoma tumors. *Journal of computational chemistry*, 41(30), 2544–2561. <https://doi.org/10.1002/jcc.26407>

Comelli, M., Pretis, I., Buso, A., et al. (2018). Metabolismo energético mitocondrial y señalización en líneas celulares de glioblastoma humano con diferentes estados del gen PTEN. *J Bioenerg Biomembr* 50, 33–52. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9737-5>

Crunkhorn, S. (2019). Orientación del metabolismo de las células cancerosas en el glioblastoma. *Nat Rev Cáncer*, 19, (250). <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0139-3>

Dahlem, C., Barghash, A., et al. (2019). The Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA Binding Protein IMP2/IGF2BP2 is Overexpressed and Correlates with Poor Survival in Pancreatic Cancer. *International journal of molecular sciences*, 20 (13), 3204. <https://doi.org/10.3390/ijms20133204>

Dai, N. (2020). The diverse functions of IMP2/IGF2BP2 in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 31(9), 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.05.007>

De Vleeschouwer, S. (Ed.). (2017). Glioblastoma. 10.15586/codón.glioblastoma.2017

Dong, Q., Li, Q., et al. (2021). La biocanina A inhibe el crecimiento del glioblastoma al restringir la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial. *Fronteras en oncología*, 11, 2101. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.652008>

Duan, K., Liu, Z. J., et al. (2018). Lactic acid induces lactate transport and glycolysis/OXPHOS interconversion in glioblastoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 503(2), 888–894. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.092>

El-Hattab, A. W., Suleiman, J., et al. (2018). Mitochondrial dynamics: Biological roles, molecular machinery, and related diseases. *Molecular genetics and metabolism*, 125(4), 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.003>

Garrett, M., Fujii, Y., et al. (2021). Emerging Roles of Wild-type and Mutant

IDH1 in Growth, Metabolism and Therapeutics of Glioma. In W. Debinski (Ed.), Gliomas. 10.36255/exonpublications.gliomas.2021.chapter4

González Ramírez, M. (2018). Metabolismo del cáncer como diana terapéutica. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla.

Guo, M., Goudarzi, K. M., Abedi, S., et al. (2021). SFRP2 induces a mesenchymal subtype transition by suppression of SOX2 in glioblastoma. *Oncogene*, 40(32), 5066–5080. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01825-2>

Han, R., Liang, J. & Zhou, B. (2021). Disfunción metabólica de la glucosa en enfermedades neurodegenerativas: nuevos conocimientos sobre el mecanismo y el potencial de la hipoxia como terapia prospectiva dirigida a la reprogramación metabólica. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22 (11), 5887. <https://doi.org/10.3390/ijms22115887>

Hira, VV, Molenaar, RJ, Breznik, B., et al. (2021). Detección inmunohistoquímica de células madre neurales y células madre de glioblastoma en la zona subventricular de pacientes con glioblastoma. *Diario de Histoquímica y Citoquímica*, 69 (5), 349-364. <https://doi.org/10.1369/0022155421994679>

Hira, VV, Wormer, JR, Kakar, H., et al. (2018). Los nichos de células madre del glioblastoma periarteriolar expresan proteínas de nicho de células madre hematopoyéticas de la médula ósea. *Diario de Histoquímica y Citoquímica*, 66 (3), 155-173. <https://doi.org/10.1369/0022155417749174>.

Indraccolo, S., De Salvo, G. L., et al. (2020). Phosphorylated Acetyl-CoA Carboxylase Is Associated with Clinical Benefit with Regorafenib in Relapsed Glioblastoma: REGOMA Trial Biomarker Analysis. *Clinical cancer research : An official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(17), 4478–4484. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4055>

Iranmanesh, Y., Jiang, B., et al. (2021). El papel de las mitocondrias en el mantenimiento de las células madre cancerosas en el glioblastoma. *Fronteras en Oncología*, 11, 101.

Jaiswal, M., Tripathi, A., et al. (2022). Correlación clínica y función de la expresión de ciclina D1 en pacientes con glioblastoma: un estudio del norte de la India. *Cureus*, 14 (2), e22346. <https://doi.org/10.7759/cureus.22346>

Janiszewska, M., Suvà, M. L., et al. (2012). Imp2 controls oxidative phosphorylation and is crucial for preserving glioblastoma cancer stem cells. *Genes and development*, 26(17), 1926–1944. <https://doi.org/10.1101/gad.188292.112>

Jin, J., Grigore, F., et al. (2021). Vías de señalización de autorrenovación y terapias de diferenciación de células madre de glioblastoma. *Revista internacional de oncología*, 59 (1), 1-11. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5225>

Jung, J., Zhang, Y., Celiku, O., et al. (2019). El NIX mitocondrial promueve la supervivencia del tumor en el nicho hipóxico del glioblastoma. *Investigación del cáncer*, 79 (20), 5218-5232. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0198>

Kamradt, M. L., Jung, J. U., et al. (2021). NIK promotes metabolic adaptation of glioblastoma cells to bioenergetic stress. *Cell death and disease*, 12(3), 271. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03383-z>

Kriel, J., Müller-Nedebock, K., et al. (2018). La modulación coordinada de la autofagia supera la quimiorresistencia del glioblastoma a través de la interrupción de la bioenergética mitocondrial. *Informes científicos*, 8 (1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28590-9>

Kuznetsov, A. V., Javadov, S., Margreiter, R., et al. (2021). Structural and functional remodeling of mitochondria as an adaptive response to energy deprivation. *Biochimica et biophysica acta. Bioenergetics*, 1862(6), 148393. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2021.148393>

- Lasorella, A., & Iavarone, A. (2021). La elaboración de la clasificación del glioblastoma. *Revista británica de cáncer*, 125 (1), 4-6. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00159-4>.
- Ledur, P.F., Onzi, G.R., et al. (2017). Condiciones de cultivo que definen el comportamiento de las células de glioblastoma: ¿cuál es el impacto para los nuevos descubrimientos?. *Oncotarget*, 8 (40), 69185–69197. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20193>
- Lee S. Y. (2016). Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes and diseases*, 3(3), 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.007>
- Li, S., Gao, J., et al. (2019). La ciclina G2 inhibe el efecto Warburg y la progresión tumoral al suprimir la fosforilación de LDHA en el glioma. *Revista internacional de ciencias biológicas*, 15 (3), 544–555. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30297>
- Liu, Y.J., McIntyre, R.L., et al. (2020). Fisión y fusión mitocondrial: un papel dinámico en el envejecimiento y un objetivo potencial para las enfermedades relacionadas con la edad. *Mecanismos de envejecimiento y desarrollo*, 186, 111212. [10.1016/j.recesp.2011.05.018](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.018)
- M. P., Ebert, L. M., et al. (2019). Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments. *Biochemical Society transactions*, 47(2), 625–638. <https://doi.org/10.1042/BST20180444>
- Madrigal de León, L. M. (2020). Evaluación de la terapia con temozolomida, panobinostat y extracto de *Lophophora williamsii* en la inducción de muerte inmunogénica en un modelo murino de glioma (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Mahinfar, P., Mokhtarzadeh, A., et al. (2021). Actividad antiproliferativa de nanopartículas CD44 siRNA-PEI-PEG en glioblastoma: participación de la señalización de AKT. *Investigación en ciencias farmacéuticas*, 17 (1), 78–85. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.329928>
- Mair, R., Mouliere, F., et al. (2019). La medición del ADN del tumor mitocondrial libre de células plasmáticas mejora la detección del glioblastoma en modelos de xenoinjerto ortotópico derivado del paciente. *Investigación del cáncer*, 79 (1), 220–230. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0074>
- Neftel, C., Laffy, J., et al. (2019). Un modelo integrador de estados celulares, plasticidad y genética para el glioblastoma. *Celda*, 178 (4), 835–849. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.024>
- Otaño, L. E. (2019). Determinación del valor pronóstico y predictivo de respuesta a temozolomida de la metilación del promotor de mgmt en pacientes con gliomas de alto grado tratados en el hospital universitario de donost (Doctoral dissertation, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).
- Pardo, P. G. (2021). Mutaciones nucleares que afectan al sistema de fosforilación oxidativa (Doctoral dissertation, Universidad de Zaragoza).
- Park, J., Shim, J. K., et al. (2018). Regulation of bioenergetics through dual inhibition of aldehyde dehydrogenase and mitochondrial complex I suppresses glioblastoma tumorspheres. *Neuro-oncology*, 20(7), 954–965. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox243>
- Pavlova, N., N., et al. (2022). The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell metabolism*, 34(3), 355–377. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.007>
- Perrin, S. L., Samuel, M. S., et al. (2019). Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments. *Biochemical Society transactions*, 47(2), 625–638. <https://doi.org/10.1042/BST20180444>
- Praharaj, P. P., Panigrahi, D. P., et al. (2021). Mitochondrial rewiring through mitophagy and mitochondrial biogenesis in cancer stem cells: A potential target for anti-CSC cancer therapy. *Cancer letters*, 498,

217–228. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.036>

Rusu, P., Shao, C., et al. (2019). GPD1 Specifically Marks Dormant Glioma Stem Cells with a Distinct Metabolic Profile. *Cell stem cell*, 25(2), 241–257.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.06.004>

Sesiones, D. T., & Kashatus, D. F. (2021). Mitochondrial dynamics in cancer stem cells. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 78(8), 3803–3816. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03773-2>

Shi, Y., Lim, S. K., et al. (2019). Gboxin is an oxidative phosphorylation inhibitor that targets glioblastoma. *Nature*, 567(7748), 341–346. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0993-x>

Sighel, D. (2018). Inhibición de la traducción mitocondrial como estrategia novedosa para erradicar las células madre de glioblastoma (Doctoral dissertation, Universidad de Trento).

Sighel, D., Notarangelo, M., et al. (2021). Inhibition of mitochondrial translation suppresses glioblastoma stem cell growth. *Cell reports*, 35(4), 109024. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109024>

Szczepaniak, J., Strojny, B., et al. (2018). Effects of Reduced Graphene Oxides on Apoptosis and Cell Cycle of Glioblastoma Multiforme. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3939. <https://doi.org/10.3390/ijms19123939>

Van Noorden, C.J., Hira, V.V., et al. (2021). Metabolismo energético en células madre de glioblastoma IDH1 de tipo salvaje y mutadas en IDH1: ¿un nuevo objetivo para la terapia?. *Células*, 10 (3), 705. <https://doi.org/10.3390/cells10030705>

Venteicher, A., Tirosh, I., et al. (2017). Desacoplamiento de la genética, los linajes y el microambiente en los gliomas con mutación IDH mediante RNA-seq de una sola célula. *Ciencia*, 355 (6332), eaai8478. [10.1126/ciencia.aai8478](https://doi.org/10.1126/ciencia.aai8478)

Virtuoso, A., Giovannoni, R., et al. (2021). El microambiente del glioblastoma: morfología, metabolismo y firma molecular

de la dinámica glial para descubrir la secuencia de cableado metabólico. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22 (7), 3301. <https://doi.org/10.3390/ijms22073301>

Wick, W., Gorlia, T., et al. (2017). Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*, 377(20), 1954–1963. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358>

Wu, Z., Ho, W.S. & Lu, R. (2021). Apuntando a la fosforilación oxidativa mitocondrial en la terapia de glioblastoma. *Medicina neuromolecular*, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12017-021-08678-8>

Xie, X.P., Laks, D.R., et al. (2022). Las células madre del cáncer de glioblastoma humano en reposo impulsan la iniciación, expansión y recurrencia del tumor después de la quimioterapia. *Célula de desarrollo*, 57 (1), 32-46. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.12.007>

Yan, C., & Li, T. S. (2018). Dual Role of Mitophagy in Cancer Drug Resistance. *Anticancer research*, 38(2), 617–621. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12266>

Yoon, J., Grinchuk, O. V., et al. (2022). E2F and STAT3 provide transcriptional synergy for histone variant H2AZ activation to sustain glioblastoma chromatin accessibility and tumorigenicity. *Cell death and differentiation*, 10.1038/s41418-021-00926-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00926-5>

Zhang, Y., Tan, J., et al. (2021). El efecto de las vesículas extracelulares en la regulación de las mitocondrias bajo hipoxia. *Muerte celular y enfermedad*, 12 (4), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03640-9>

Zhang, Y., Xiao, Y., et al. (2022). Long non-coding RNAs as epigenetic mediator and predictor of glioma progression, invasiveness, and prognosis. *Seminars in cancer biology*, 83, 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.08.016>