

Un científico español descubre los genes de la metástasis del cáncer de mama

Cuatro genes son los principales responsables de que el cáncer de mama se extienda al pulmón. Un equipo de científicos dirigido por el español Joan Massagué ha descubierto el proceso, conocido como metástasis, que lleva a que un cáncer de mama se traslade al pulmón y crezca en él. Este hallazgo permitirá iniciar ensayos clínicos con pacientes de cáncer que tengan las mutaciones genéticas favorables para este proceso. En la actualidad existen ya dos fármacos, en fase de experimentación, que desactivan el fenómeno descubierto por Massagué.

El 90% de las muertes de cáncer se produce por metástasis. En España se diagnostican cada año 16.000 casos de cáncer de mama. **Página 38**

El científico Joan Massagué descubre la clave de la metástasis de cáncer al pulmón

Cuatro genes se coordinan para facilitar la diseminación de un tumor desde la mama

XAVIER PUJOL GEBELLÍ, **Barcelona**
 Para que surja una metástasis, la diseminación de un cáncer, una célula tumoral debe realizar un largo y peligroso viaje y tiene que hacerlo en unas condiciones precisas

para que su misión última, la formación de un nuevo tumor en un órgano distante, tenga éxito. Esas condiciones, de acuerdo con los resultados de un estudio sobre el cáncer de mama liderado por Joan Massagué, de-

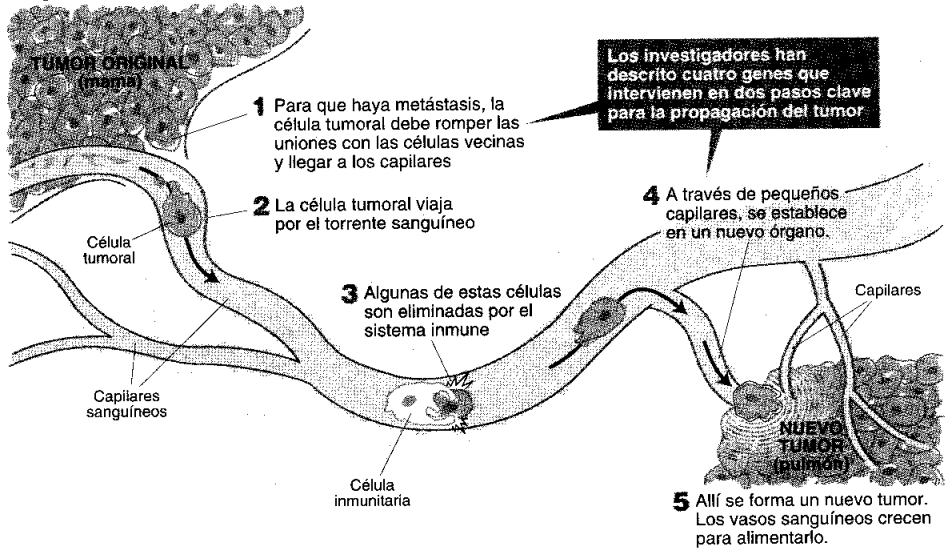
penden de la activación anómala de unos pocos genes. Gracias a ellos se forman nuevos capilares por donde escapa la célula tumoral del tumor primario y se abre paso hasta alcanzar el pulmón.

El equipo del investigador español Joan Massagué, director del programa de Biología y Genética del Cáncer en el prestigioso Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC) y director adjunto del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB), ha identificado hasta la fecha un paquete de 18 genes fuertemente implicados en la aparición de metástasis. De todos ellos, según su nuevo trabajo, la acción conjunta de tan sólo cuatro provoca al menos dos fenómenos esenciales para que las metástasis tengan lugar. Por un lado, la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del propio tumor y, del otro, la perforación de los pequeños capilares que proporcionan alimento y oxígeno a un órgano determinado. En el estudio de Massagué, que hoy publica la revista *Nature*, los órganos afectados son las mamas y los pulmones.

Los cuatro genes estudiados dan lugar a la formación de sendas proteínas "bien conocidas", describía ayer Massagué en conversación telefónica. Se trata de la epirregulina, COX2 y de dos variantes de metaloproteasas que la célula excreta en su espacio exterior. De estas proteínas era conocida su implicación en procesos inflamatorios y su presencia en procesos tumorales, pero se ignoraba el papel esencial que juegan en la diseminación de tumores y, aún más, que se precisara de la actividad conjunta de todas ellas. "Es como una caja de herramientas", ilustra Massagué. "Para hacer un agujero en la pared necesitas una escarpija y un martillo, pero ambos deben usarse conjuntamente".

La acción conjunta de estas cuatro proteínas provoca, según se ha visto en experimentos realizados en 738 tumores de mama humanos inducidos a ratones, la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor, fenómeno conocido como angiogénesis. Gracias a estos nuevos vasos, el tumor se nutre de oxígeno

El proceso de metástasis en cáncer



Fuente: The New York Times y elaboración propia.

H. LONGÁS / EL PAÍS

EL VIAJE DEL CÁNCER

- La acción conjunta de las cuatro proteínas provoca, según se ha visto en experimentos realizados en 738 tumores de mama humanos inducidos a ratones, la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor
- Los vasos son porosos. A través de los poros escapan las células tumorales hacia el torrente sanguíneo desde donde vuelven a salir en el pulmón
- Cuando llega a un nuevo órgano, la célula anida. Las proteínas crean nuevos capilares y se produce un nuevo cáncer

no y alimentos adicionales, factor que favorece su crecimiento. Pero estos vasos presentan algo así como una imperfección, son porosos. A través de los poros escapan las células tumorales hacia el torrente sanguíneo. "Sabíamos que por cada centímetro cúbico de un tumor agresivo [tamaño equivalente a un garbanzo] puede llegar a escaparse hasta un millón de células malignas", señala Massagué. Lo que no se sabía era exactamente cómo ni cuáles eran los genes y proteínas implicados.

También se sabía que, una vez alcanzado el torrente sanguíneo, las células tumorales deben estar "suficientemente preparadas" para resistir la embestida del sistema natural de defensas y, en un momento dado, salirse del sistema circulatorio para anidar en un órgano distante. El trabajo publicado por Massagué explica cómo la célula maligna se sale de los capilares que alimentan a los pulmones y propone claves para entender su resistencia en un medio tan hostil como la sangre.

De nuevo, es la acción conjunta de las cuatro proteínas lo que permite que una célula cancerosa se abra paso literalmente entre las células que forman la pared de un minúsculo capilar. Y lo que se ha visto es que lo hacen casi como resbalando entre las sustancias que cementan las células del capilar.

En otro trabajo, publicado en la revista *PNAS*, Massagué y científicos de otras instituciones y países exploran el papel de todo el grupo de 18 genes, que denominan la firma de la metástasis, en el crecimiento del tumor de mama y su extensión a los pulmones.

En el estudio de estos 18 genes, de los cuales el científico español vaticina que "más de la mitad podrían tener un papel "relevante", participará el investigador Roger Gomis, actualmente miembro del Laboratorio de Metástasis que el propio Massagué impulsa en el IRB de Barcelona. Gomis, junto con Cristina Nadal, ha participado en el trabajo que se refleja en el artículo publicado en *Nature*.

Una terapia genética experimental «casi» detiene la metástasis del cáncer de mama

Agencias

MADRID- El científico español Joan Massagué y su equipo de investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York desvelan esta semana en «Nature» los resultados de un nuevo trabajo sobre la metástasis del cáncer, o cómo esta enfermedad se extiende desde su lugar de origen a otros órganos.

El estudio muestra cómo cuatro genes actúan para fomentar el aporte sanguíneo que recibe el cáncer de mama y con ello su crecimiento, además de dotar a las células cancerígenas de su capacidad para alcanzar la circulación sanguínea y penetrar en los pulmones, donde desarrollan nuevos tumores.

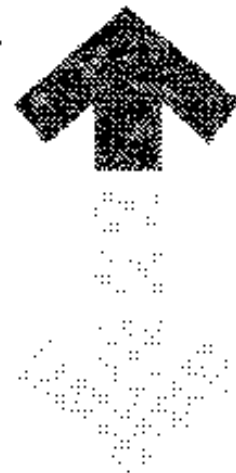
El descubrimiento no sólo ayuda a explicar cómo se produce la metástasis, sino que además apunta a nuevas dianas farmacológicas. Según los investigadores, la desactivación de estos cuatro genes individualmente ralentiza el crecimiento y metástasis del cáncer.

Massagué y su equipo descubrieron en una investigación anterior 18 genes que poseen una actividad anormal asociada a la capacidad del cáncer de mama para extenderse. El estudio actual se centra en cuatro de ellos, que en personas sanas intervienen en el crecimiento y remodelación de los vasos sanguíneos.

Los investigadores utilizaron ARN de interferencia para silenciar combinaciones de estos genes en

las células de cáncer de mama humano que se habían extendido a los pulmones y tras ello evaluaron estas células en ratones de laboratorio.

«Descubrimos que, al eliminar estos genes de las células tumorales metastásicas agresivas, disminuía tanto su capacidad para producir grandes tumores en las glándulas mamarias de los ratones como su habilidad para liberar células de estos tumores a la circulación», explica Massagué. «Lo más destacable es que, mientras que silenciar estos genes de forma individual se mostró eficaz, el silenciamiento de los cuatro casi eliminó por completo el crecimiento y expansión del tumor», asegura el investigador catalán.



Joan **Massagué**
Investigador del càncer

Vèncer el càncer de mama està més a prop després dels últims avanços obtinguts per l'equip d'investigadors que dirigeix Massagué a Nova York i Barcelona, avalats per la comunitat científica mundial.

Joan Massagué descobreix una combinació de fàrmacs que podria frenar la metàstasi

AGÈNCIES / Madrid

● El científic català Joan Massagué i l'equip que dirigeix al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York han descobert quatre gens que faciliten l'extensió del càncer de mama al pulmó i han proposat algunes combinacions de fàrmacs per fer-hi front. Els resultats de la investigació, que es publiquen aquesta setma-

na a la revista *Nature*, no solament ajuden a conèixer com es produeix la metàstasi del càncer de mama sinó que obren la porta al seu tractament amb la combinació de diferents fàrmacs. Actualment ja existeixen línies d'investigació que analitzen com es pot aturar amb tractaments terapèutics l'extensió del càncer de mama a altres òrgans.

Massagué torna a abordar en aquest estudi la metàstasi, la principal causa de mortalitat entre els pacients de càncer. Aquest cop ha demostrat que els quatre gens actuen conjuntament per aportar sang al càncer de mama i potenciar així el seu creixement. A més, afavoreixen la capacitat de les cèl·lules cancerígenes d'arribar als teixits pulmonars i provocar

l'aparició d'un nou tumor. Segons conclou la investigació científica, la desactivació dels quatre gens de manera individual n'alenteix el creixement, però si es bloquegen els quatre s'atura el procés. En aquest sentit, Massagué ategia ahir: «Silenciar els gens de manera individual és eficaç, però si se silencien tots quatre, gairebé s'elimina del tot el creixe-

ment i l'expansió del tumor.» L'equip que dirigeix Massagué va fer diferents proves al laboratori amb ratolins per veure l'efecte de les diferents combinacions de fàrmacs.

A banda de Massagué, han participat en l'estudi els investigadors Roger Gomis, de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, i Cristina Nadal, de l'Hospital Clínic.

COSES de la VIDA

21.499 immigrants traslladats de les Canàries a la Península l'any 2006

3.353 acollits per comunitats autònomes

18.146 acollits per diverses ONG



Importants avanços mèdics

Massagué descobreix com el càncer de mama s'estén al pulmó

Quatre gens que treballen en equip afavoreixen el desenvolupament del tumor i la posterior metastasi // Dos fàrmacs que hi ha al mercat per a altres malalties s'han revelat altament eficaços

IDOYA NOAIN # NOVA YORK
ANTONIO MADRIDEJOS # BARCELONA

Funcionen com una autèntica banda: quatre gens implicats en el càncer de mama treballen en equip per afavorir el creixement dels tumors i facilitar-ne la penetració i consolidació als pulmons, que és la metastasi més comuna i una de les més perilloses. I per acabar amb ells també s'ha de lluitar en bloc. EREG, COX2, MMP1 i MMP2 són uns vells coneguts dels investigadors en oncologia, però ara l'equip de Joan Massagué a Nova York ha descobert com es comporten, de què són capaços i, possiblement el més impactant, com inhibir el seu desenvolupament: amb una combinació de fàrmacs que està disponible al mercat per a altres malalties. Els detalls de la investigació es publiquen a la revista *Nature*.

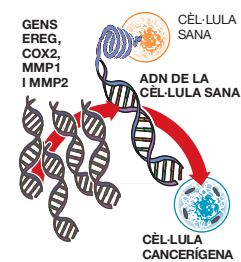
«La desactivació dels quatre gens de forma individual desacelera el creixement i la metastasi del càncer, però el bloqueig de tots al mateix temps posseeix efectes molt més importants», insisteix en una entrevista l'investigador català, president del programa de Biologia i Genètica del Càncer del Centre Sloan-Kettering. La metastasi és la causa principal de mortalitat entre els pacients de càncer.

VASOS SANGUINIS // Massagué i el seu equip van descobrir en una investigació anterior un total de 18 gens que tenen una activitat anormal que està associada a la capacitat que té el càncer de mama per estendre's. L'estudi actual s'ha centrat en els esmentats EREG, MMP1, MMP2 i COX2, que codifiquen unes proteïnes anomenades epiregulina, COX2 i metaloproteïnases de matriu 1 i 2, conegudes també perquè intervenen en el creixement i la formació dels vasos sanguinis.

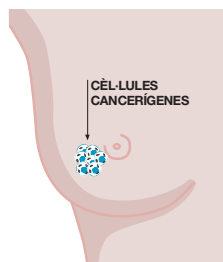
Els assajos es van fer amb rosegadors, «però no van ser els tumors d'un ratolí, sinó d'un humà trasplantats a un ratolí, que és un pas imprescindible», diu el científic. Les anàlisis portades a terme van revelar d'una banda que la desactivació dels quatre gens reduïa l'entramat de vasos sanguinis que és típic dels tumors, els treia força. I, d'altra banda, que els vasos sanguinis tumorals que sí que aconseguïen formar-se deixaven que menys cèl·lules cancerígenes fluïssin cap als pulmons i

UNA METÀSTASI MOLT COMUNA

1 Quatre gens actuen sobre les cèl·lules i n'alteren l'ADN



2 Les mutacions resultants impulsen la formació del càncer de mama i la seva consolidació



3 Les cèl·lules cancerígenes es propaguen per la sang i ataquen els pulmons

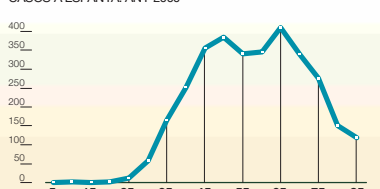


Si s'ataca un gen concret, els efectes són limitats. S'ha de lluitar contra tots quatre alhora

Incidència del càncer de mama PER CADA 100.000 HABITANTS

FRANÇA	91,9
REGNE UNIT	87,2
ALEMANYA	79,8
ITÀLIA	74,4
PORTUGAL	55,5
GRÈCIA	51,6
ESPANYA	50,9

Distribució per grups d'edat CASOS A ESPANYA, ANY 2000



Font: Associació Espanyola contra el Càncer

EL PERIÓDICO



►► Joan Massagué.

es reduïa la capacitat de metastasi. Massagué explica que l'estudi té implicacions per a dues comunitats diferents: la científica i la societat en general. Per a la primera, l'article «representa una evidència addicional del fet que el procés de metastasi

firmants

CATALANS DE TORNADA

Entre els coautors de la investigació figuren dos investigadors catalans més que treballaven a l'equip de Joan Massagué, a l'Sloan Kettering Cancer Center, i que han tornat no fa gaire a Barcelona. Es tracta de la metge Cristina Nadal, actualment a l'Hospital Clínic, i el bioquímic Roger Gomis, que dirigeix el jove Laboratori de Metàstasi Tumoral de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRBB), al Parc Científic. «El 2005 vam identificar els gens —diu Gomis—. Ara veiem què fan. És com obrir una porta i ara consolidar l'edifici».

si —que és la part més greu però també desconeguda de la biologia dels tumors— pot ser analitzat i entès. No és impossible penetrar-hi. Per als pacients de càncer, el descobriment «mostra que és possible derivar idees molt concretes sobre com poder aplicar teràpies».

Massagué diu que un dels aspectes més destacats de la seva investigació ha estat justament la comprovació del fet que «les cèl·lules que generen metastasi es poden aturar fins i tot amb medicaments que ja existeixen». En el moment en què els investigadors identifiquen un nou gen, una nova diana contra la qual desenvolupar teràpies, el procés de desenvolupament d'aquestes teràpies significa sempre «esperar un període de 10 a 15 anys de proves, de desenvolupament, i en molts casos de fracàs». En aquest cas, no obstant, el seu equip hi ha treballat

Passa a la pàgina següent

PROGRÉS CIENTÍFIC

Una teràpia amb cèl·lules mare permet a diabètics deixar la insulina

EL PERIÓDICO
WASHINGTON

Només és un primer pas, però molt encoratjador. Un grup de 13 pacients brasilers amb diabetis del tipus 1 han passat tres anys sense haver d'injectar-se insulina gràcies a un tractament amb les seves pròpies cèl·lules mare hematopoètiques (precursors de la sang). La teràpia, que ha estat divulgada per la revista *Journal of the American Medical Association*, es va aplicar a una quinzena de persones d'entre 12 i 31 anys i només dues han hagut de continuar medificant-se, mentre que la resta manté un nivell adequat de sucre a la sang.

Els pacients fa tres anys que no s'injecten i el seu nivell de sucre és correcte

Encara que aquesta és la primera vegada en la història de la diabetis tipus 1 que els pacients continuen sense tractament de cap mena el mateix informe sobre aquest treball reconeix que aquest no significa un guarniment per a la malaltia. No obstant, com va indicar ahir Jay Skyler, de l'Institut d'Investigació de la Diabetis a la Universitat de Miami, els resultats de les proves ajudaran a estimular la investigació de nous mètodes que podrien frenar i revertir la malaltia.

MÉS PACIENTS // Els científics advertixen que aquest tractament només és un indicatiu, i que per això és necessari efectuar més investigacions, incloent-hi l'ús de grups de control i un nombre més gran de pacients.

Es calcula que la diabetis tipus 1 afecta entre 1 i 14 milions de persones, en la seva majoria nens i adolescents. ■



Ve de la pàgina anterior

amb medicaments –un antiinflamatori i un altre medicament aplicat al càncer de colòn– que ja són al mercat. «Ara tenim raó per aplicar-los de manera combinada en aquells càncers de mama que tinguin un risc elevat de reproduir-se al pulmó, un risc que també és mesurable i predecible», segons les seves paraules.

Perquè aquestes mateixes proves es puguin realitzar en humans, encara passarà un temps, tot i que Massagué confia que no sigui gaire: «Un parell d'anys» de proves amb «uns quants centenars de pacients», que relativament és molt poc temps en el món clínic. «Com que es tracta de medicaments que ja estan aprovats i molt lleus pel que fa a efectes secundaris, ja estem ficats en discussions avançades amb els nostres

L'investigador català confia a començar aviat els assajos amb malalts

col·legues científics clínics per dissenyar les proves en pacients adequades. És una cosa immediata, però no tan senzilla com sembla», insisteix l'investigador.

La qüestió, segons analitza, és que, «per sortir per als pacients amb càncer de mama ara, hi ha moltes coses que es poden fer». La quimioteràpia, per exemple, està dissenyada per combatre el risc de metastasi de cèl·lules que ja s'havien disseminat quan el pacient va passar pel quiròfan i se li va extreure el tumor inicial de mama.

Ara, a aquests pacients «no se'ls pot treure la medicació que tenen per veure si aquesta combinació va a millor». I en això estan treballant el seu equip i els científics clínics: «A dissenyar de quina manera es podria, sense interferir amb els beneficis que ja obté el pacient de les medicacions existents, provar addicionalment la nova combinació».

COL-LECTIUS

Els familiars que cuidin discapacitats cobraran 487 €

► El Govern i les autonomies cofinançaran l'ajuda mensual

► La quantia de la prestació variarà segons el grau de dependència

ANTONIO M. YAGÜE
MADRID

La llei de dependència comença a prendre forma. El ministre de Treball i Afers Socials, Jesús Caldera, va anunciar ahir que la setmana que ve proposarà a les comunitats autònomes que els familiars que cuiden a casa persones amb una gran discapacitat –unes 200.000 a Espanya– rebuin una prestació de fins a 487 euros mensuals, si els serveis socials ho consideren oportú. A aquesta quantitat s'hi sumaran els costos de cotització a la Seguretat Social i formació (74 euros), que seran obligatoris i aniran a càrrec de l'Estat.

Segons el *Llibre blanc de la discapacitat*, elaborat pel departament que dirigeix Caldera, el 83% de les persones que cuiden actualment grans discapacitats són dones (filles, germanes, mares i dones) i tenen una edat mitjana de 53 anys.

COMPATIBLE // Caldera va precisar que aquesta ajuda, que serà cofinançada pel Govern central i les autonomies, s'aplicarà als casos de més discapacitat i que requereix



► El ministre d'Afers Socials, Jesús Caldera, saluda una discapacitada, ahir, a Barcelona.

reixin més hores d'atenció. La quantitat definitiva que rebrà cada cuidador estarà en funció del grau de dependència. Aquesta prestació social serà doble en el cas que es cuidin dos malalts i compatible amb el cobrament d'una pensió si els cuidadors estan jubilats.

A més, l'Executiu proposarà una inversió addicional mitjana de 1.014 euros mensuals per persona en prestacions socials per a l'atenció de grans discapacitats aquest any. L'Administració central i les autonomies aportaran cada una la meitat, és a dir, 507 euros.

Treball preveu centrar les seves actuacions aquest any en els grans discapacitats, malalts o vells que requereixen ajuda diverses vegades al dia per a les necessitats més bàsiques o que fins i tot necessiten la presència constant d'un cuidador.

AVALUACIONS // En anys successius, els cuidadors de discapacitats amb una dependència mitjana podran reclamar els mateixos drets fins a completar, el 2015, el quadro de prestacions i beneficiaris del nou Sistema de Promoció de l'Autonomia i Atenció a la Dependència.

Caldera va avançar que les persones discapacitades podran sol·licitar les properes setmanes als serveis socials de cada comunitat una avaluació del seu nivell de dependència, d'acord amb el barem nacional acordat pel Govern i les autonomies. A cada ciutadà que ho sol·liciti se li assignarà una puntuació de fins a 100 punts, en funció de la seva situació particular. L'avaluació farà especial rellevància en les discapacitats intel·lectuals i mentals de cada persona. Amb aquest diagnòstic es podrà conèixer l'import de la quantia a percebre.

MAGNERS LLEGA A BARCELONA

Magners, la mejor sidra irlandesa, llega a Barcelona, originalmente servida en un gran vaso con muchos cubitos de hielo. Esta sidra Premium ha cosechado un éxito enorme en su presentación en Londres, donde ahora es una de las copas favoritas y un símbolo de distinción. Magners, la bebida favorita de la verde Irlanda, y hasta ahora uno de los secretos mejores guardados de la isla, se lanza ahora en Barcelona después de hacer escala en Londres, donde ha tenido una fabulosa acogida y se ha convertido en una de las bebidas más solicitadas en bares, pubs y restaurantes a lo largo del último año –de cada cinco bebidas alcohólicas embotelladas servidas en Londres una es Magners– y sus ventas superan al conjunto de ventas de las cinco cervezas embotelladas más solicitadas.

Magners, todo el sabor de Irlanda en un vaso
www.magners.com/spain



vullsercomunicador.com

Periodisme, Comunicació Audiovisual, Publicitat i Relacions Públiques

Vols ser un professional de prestigi, format per professionals de prestigi?
Vols treballar quan acabis la carrera?
Vols tenir una formació tutoritzada, amb grups reduïts, estades a empreses, amb forta implantació de l'anglès i ús intensiu de la tecnologia?

Portes obertes i conferència informativa:
dissabte 14 d'abril de 2007 a les 11.00h

Lloc: C. Vallbona, 23 - 08001 Barcelona.
Tel. 93 253 31 08 Fax 93 253 31 23
A/e: info@vullsercomunicador.com
www.vullsercomunicador.com



Facultat de Comunicació Blanquerna
Universitat Ramon Llull

airbag

Els diumenges, amb EL PERIÓDICO,
el suplement del motor

El español Joan Massagué identifica cuatro genes que facilitan el paso del cáncer al pulmón

Científicos del Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) dirigidos por el español Joan Massagué han demostrado cómo cuatro genes facilitan la formación de nuevos vasos sanguíneos tumorales, la liberación de células cancerígenas en la corriente sanguínea y la penetración de células tumorales en el pulmón.

Los biólogos han identificado un grupo de genes expresados en humanos en células cancerígenas de mama que actúan juntas alterando la red de vasos sanguíneos en el sitio mismo del tumor primario, según un artículo publicado en el último número de la revista Nature . Los científicos demostraron además que el citado grupo de genes favorece asimismo la expansión del cáncer a los pulmones, según se desprende de las conclusiones del estudio liderado por el catalán Massagué, director del programa de Genética y Biología del Cáncer en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (Nueva York).

La metástasis, que es la principal causa de mortalidad de los pacientes con cáncer, implica numerosas funciones biológicas que colectivamente permiten a las células cancerígenas de un sitio primario expandirse y alcanzar a los distintos órganos. Las conclusiones obtenidas a partir de este estudio en el que fueron estudiados los genes EREG, COX2, MMP1 y MMP2 podrían ayudar a los científicos a explicar cómo metastatiza el cáncer. El combinado de fármacos dirigidos a una o más proteínas codificadas por esos genes podrían resultar efectivos para el tratamiento de cánceres de mama metastásicos.

METÁSTASIS DEL CÁNCER DE MAMA EN EL PULMÓN

1 Progresión tumoral

Los cuatro genes identificados, junto con muchos otros, intervienen en la transmisión de órdenes a las células cancerígenas para la progresión del tumor

Células cancerígenas

Células cancerígenas

2 Angiogénesis

También facilitan la formación de vasos sanguíneos, a partir de las propias células cancerígenas, para el aporte de nutrientes y oxígeno al tumor a través del torrente sanguíneo

3 Intravasación

Las células tumorales acceden al torrente sanguíneo a través de los capilares formados por la angiogénesis

4 Acceso al pulmón

El sistema vascular sirve como vía por la que las células cancerígenas se trasladan de unos órganos a otros

5 Extravasación

Los genes identificados en el estudio facilitan la fijación de las células tumorales en las paredes de los vasos, y su posterior salida de las venas

Identifican genes «multifuncionales» que intervienen en el cáncer y en su metástasis

Un equipo codirigido por Joan Massagué halla el nexo genético entre la función de «progresión tumoral» y la «metastásica», lo que «abre nuevas vías para la diagnosis y el tratamiento»

S. BASCO

MADRID. Una muy alta proporción de las muertes atribuidas al cáncer se producen, finalmente, a consecuencia de la metástasis o propagación de las células cancerosas a otros órganos o tejidos distintos, incluso distantes, de aquel en el que surgió el tumor original.

Son muy numerosos los genes hasta ahora identificados en el desarrollo de los diferentes tumores; otros muchos genes parecen dedicarse específicamente a la diseminación de las células cancerosas por órganos distintos al originalmente afectado. Pero un equipo científico encabezado por Gaurav P. Gupta y por el español Joan Massagué, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nueva York, ha identificado un grupo de cuatro genes «multifuncionales» que parecen intervenir simultáneamente en ambos procesos.

Este equipo de biólogos ha identificado, mediante técnicas farmacológicas y de manipulación genética aplicadas a las células de un cáncer de mama, un grupo de genes —epirregulina (EREG), ciclooxigenasa-2 (COX2) y dos metaloprotei-

nasas (MMP1 y MMP2)— que trabajan en la angiogénesis o formación de los vasos sanguíneos que aportan los nutrientes y el oxígeno necesarios para la formación y el crecimiento del tumor, pero que al mismo tiempo promueven la extensión del cáncer a los pulmones.

Todo tipo de metástasis

Este descubrimiento, publicado hoy en la revista «Nature», ayudaría a explicar los mecanismos por los que se produce la metástasis del cáncer de mama en el pulmón —probablemente también ilustraría todo

tipo de metástasis—, al tiempo que apunta posibles dianas para el tratamiento terapéutico del mal.

Gupta, Massagué y sus colegas ponen de manifiesto en su estudio la «firma genética», es decir, los mecanismos por los cuales estos cuatro genes intervienen en la formación y el crecimiento del tumor original, situado en la mama; cooperan después para promover la angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos capilares a partir del tumor; trabajan más tarde en la liberación de células cancerosas —intra-

La angiogénesis, puerta abierta a la metástasis

Los tumores que concluyen en metástasis «emigran» desde su punto de origen hasta órganos distantes a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático. Así, los órganos más afectados por las metástasis tumorales suelen ser el hígado y el pulmón, ya que el sistema venoso transporta todo el caudal sanguíneo hasta ellos para su purificación y oxigenación.

El mecanismo por el cual el tumor se incorpora al torrente sanguíneo es la angiogé-

nesis, es decir, la formación de vasos capilares a partir de células del propio tumor, activadas por algunos genes. Dichos capilares incorporan el oxígeno y los nutrientes aportados por la sangre a las células cancerosas, para lo cual se unen a los vasos sanguíneos próximos.

Una vez establecido el enlace entre el tumor y el sistema vascular, las células tumorales tienen vía libre para incorporarse al torrente sanguíneo —intravasación— y viajar hasta órganos distantes. Su desembarco en el punto elegido —extravasación— completa el viaje de las células afectadas, que generan un nuevo foco de cáncer. La metástasis está servida.

La firma genética

Para distinguir si los cuatro genes identificados actuaban en la metástasis en los pulmones, o si eran simplemente marcadores, los científicos probaron la sobreactivación o la supresión de la actividad de estos genes en las células cancerosas, y hallaron que las diferentes combinaciones de dichos genes afectaban a la capacidad metastásica del cáncer.

Al analizar las firmas genéticas de los tumores extirpados en 82 pacientes, descubrieron que aquellos cuyos tumores se habían extendido al pulmón mostraban la firma genética característica de la metástasis pulmonar que ya habían identificado en sus estudios anteriores.

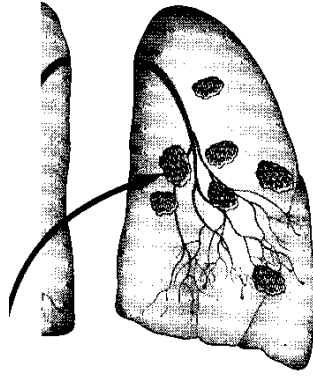
vasación— en el torrente sanguíneo; luego en su salida del mismo —extravasación— a través de los vasos pulmonares, con la consiguiente invasión o penetración de las células tumorales en los pulmones, y finalmente, en la extensión o metástasis del cáncer en el pulmón.

Este grupo de cuatro genes, cuya firma genética ha sido definida por los investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center como «programa de remodelación vascular multifuncional», adoptaría así una doble tarea: por una parte, la propia de los genes «de progresión tumoral», y además, la específica de los genes «metastásicos».

Abordaje precoz

Massagué ha mostrado su esperanza en que este descubrimiento proporcione a los especialistas «un nuevo conjunto de herramientas moleculares para mejorar el análisis de las biopsias, así como para facilitar un diagnóstico y un tratamiento precoces» para aquellos tumores de mama que probablemente se extenderán con metástasis en el pulmón.

Según el también director del Departamento de Biología y Genética del Cáncer de este centro neoyorquino, «los genes identificados producen proteínas que podrían situarse a la cabeza de las dianas terapéuticas más buscadas para frenar



6 Metástasis

Una vez las células tumorales en el pulmón, los cuatro genes en cuestión las reactivan dando lugar a nuevos focos cancerosos

© ABC

la metástasis». En otras palabras, resultaría factible hallar combinados de fármacos dirigidos contra algunas de las proteínas codificadas por esos genes, que resultasen efectivos en el tratamiento de cánceres metastásicos.

En la realización práctica del trabajo, los investigadores empezaron por inyectar en ratones células cultivadas procedentes del pulmón de una paciente con cáncer de mama metastásico. Después estudiaron la actividad de los genes de las células utilizando microchips de ADN, revelando así una firma de metástasis de genes cuya actividad sólo distinguía aquellas células que se extendían al pulmón.

Un paso más allá

En la actualidad, los estudios de este equipo de biólogos se dirigen un paso más allá: tratan de comprender el valor predictivo y el funcionamiento de cada uno de los cuatro genes metastásicos identificados.

Massagué considera que «conocer el órgano en el que la metástasis podría producirse permitiría un seguimiento más eficaz del paciente, después de la eliminación del tumor primario». En este sentido, el científico catalán estima que «esta técnica de aislamiento de las células metastásicas y la identificación de sus firmas genéticas características puede extrapolarse fácilmente a la metástasis del cáncer de mama a otros órganos, así como a metástasis en otros tumores».

Massagué halla cuatro genes que provocan metástasis

MARÍA VALERIO

MADRID.- Los estudios del equipo que dirige el español Joan Massagué siguen dando sus frutos, y la revista *Nature* publica hoy sus últimos avances en el conocimiento de los genes que intervienen en la expansión del cáncer de mama a los pulmones, la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer.

En 2005, Massagué, director del Programa de Genética y Biología del Cáncer del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, y su equipo identificaron un grupo de 18 genes fundamentales para comprender el mecanismo por el que las células malignas *viajan* desde el tumor primario, en la mama, hasta los pulmones.

Sus últimas investigaciones, en las que ha colaborado Cristina Nadal, oncóloga del Instituto Hemato-Oncológico del Hospital Clínic de Barcelona, han permitido profundizar en los cuatro genes más importantes de este proceso. «Se trata de un paso más para comprender los secretos de las metástasis», señala Massagué a EL MUNDO desde Nueva York.

En un trabajo realizado en ratones y células procedentes de tumores, el equipo de Massagué descubrió que los cuatro genes (EREG, COX2, MMP1 y MMP2) son capaces de modificar la red de vasos sanguíneos del tumor original, facilitando la liberación de células malignas al torrente sanguíneo y permitiendo que éstas lleguen hasta los capilares pulmonares. «Estos genes no sólo permiten el crecimiento del tumor primario», explica Nadal, «sino que facilitan la implantación de las células malignas en el pulmón».

Efecto terapéutico

Es factible pensar que ciertas combinaciones de fármacos dirigidos a actuar sobre los cuatro genes puedan tener efecto terapéutico sobre las metástasis. «Aunque la acción individual sobre cada uno de estos [genes] mediadores fue insuficiente para prevenir la diseminación de las células cancerígenas», explican, «su inhibición combinada logró profundas reducciones en la secuencia de la progresión metastásica».

Los siguientes pasos de este equipo les llevará a indagar el papel de los otros 14 genes descubiertos en 2005, así como su implicación en la aparición de metástasis en otros órganos diferentes al pulmón, como los huesos y el cerebro.