



RECULL DE PREMSA

Nous avenços del doctor Massagué en el càncer de mama

3 d'abril de 2008

[Consulta El Butlletí de l'IEC](#)



Massagué identifica nuevas dianas para frenar la metástasis

El estudio revela cómo el cáncer de mama logra expandirse al pulmón

MÓNICA L. FERRADO
Barcelona

Cuando en el cáncer de mama hay metástasis y el tumor invade otros órganos, en el 20% de los casos alcanza primero al pulmón. Se podría frenar gracias a una nueva diana terapéutica que ha identificado el equipo de investigadores que dirige Joan Massagué en el Sloan Kettering Center de Nueva York y en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB), según los resultados que hoy publica la revista *Cell*. La clave está en una citoquina, la TGF- β . El trabajo aporta nuevos datos para el diseño de fármacos que impidan la metástasis. "Si actuásemos sobre esta citoquina, seríamos capaces de bloquear la capacidad de las células tumorales de extenderse al pulmón", afirma Roger Gomis, investigador del IRB y uno de los autores del trabajo.

Esta citoquina actúa en todo el organismo y, en condiciones normales, se encarga de controlar el crecimiento de las células. Por ejemplo, en las heridas les

ordena cuándo dividirse para regenerar el tejido. Deja de actuar cuando la herida ya se ha cerrado para que así las células paren.

Sin embargo, en el cáncer de mama algunas mutaciones genéticas en las células malignas, identificadas por Massagué en estudios anteriores, *pervierten* el comportamiento de la TGF- β , la convierten en su aliada y se aprovechan de su función señalizadora para multiplicarse y expandirse. Su presencia también promueve la producción de otra citoquina, la angiopoietina-L4, que dirige a las células cancerígenas hacia el pulmón.

En el estudio se han analizado 384 muestras de tumor. El equipo de Massagué trabaja para identificar nuevas dianas implicadas en la metástasis. Si después de extirpar un tumor primario, se pudiese concretar hacia qué órgano puede extenderse, se podrían aplicar tratamientos más focalizados y efectivos para prevenir la metástasis. De hecho, "la TGF- β es una molécula más, con la que algunos laboratorios ya están trabajando para diseñar



Roger Gomis, del IRB, y Cristina Nadal, del Hospital Clínic. / C. SECANELLA

fármacos", explicó Cristina Nadal, investigadora del Hospital Clínic-IDIBAPS de Barcelona, que también ha participado en el estudio. De acuerdo con declaraciones de Massagué en un comunicado difundido por la revista

Cell, el estudio pone de relieve que "el microambiente de un tumor no son sólo las células cancerígenas", y añade: "Las células cancerígenas contienen instrucciones que les van a servir a largo plazo".



Cáncer

Massagué detecta otra diana contra la metástasis

El equipo que dirige Joan Massagué en el Sloan Kettering Center de Nueva York y en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) acaba de identificar cómo un cáncer de mama se acaba extendiendo y provocando metástasis en el pulmón, según publica hoy *Cell*. La clave está en una citoquina, la TGF β , una proteína que controla la división normal de las células. Cuando los tumores malignos tienen ciertas mutaciones, las células cancerígenas logran "pervertir" su funcionamiento, y utilizarla para multiplicarse y llegar al pulmón. El mismo equipo descubrió en enero la intervención de los microARN en el proceso de metástasis.— M. L. F.



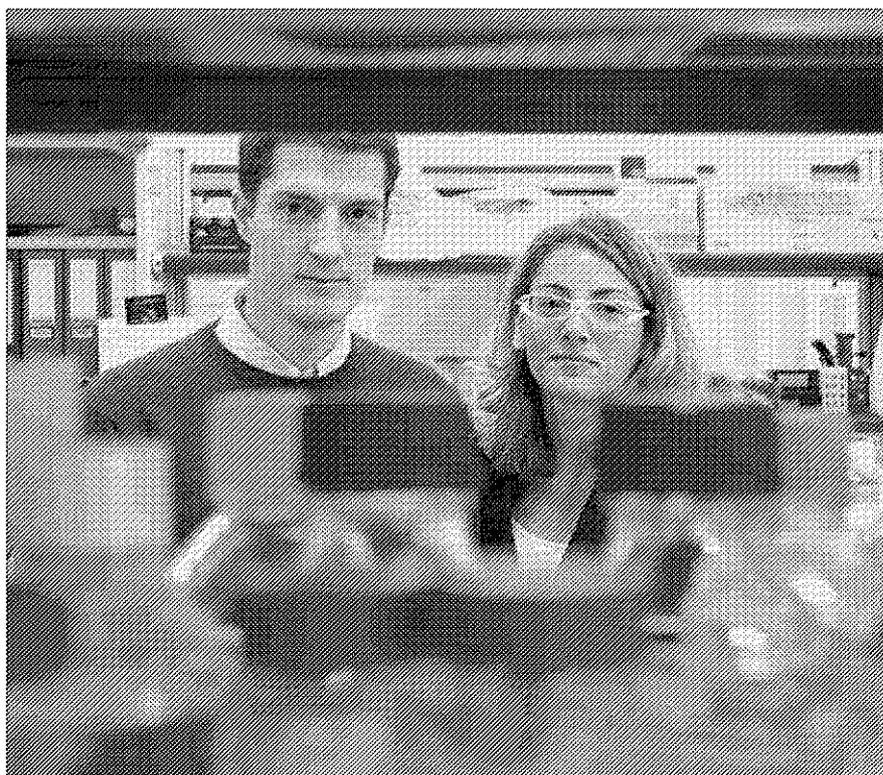
Troben un dels mecanismes de propagació del càncer de pit

SALUT

Marta Clércoles
BARCELONA

En un de cada quatre casos de càncer de mama es produeix una metastasi al pulmó. Les cèl·lules canceroses surten del tumor primari i es desplacen pel torrent sanguini fins a arribar als pulmons i envair-los. Molts processos bioquímics estan implicats en el procés de propagació del càncer i conèixer-los significa obrir noves vies per investigar fàrmacs orientats a aturar les metastasis. És en aquest context que cal emmarcar l'estudi que han dut a terme científics de Barcelona i Nova York i que ha permès identificar com les cèl·lules canceroses dels tumors de mama són capaces d'aprofitar-se en benefici propi de l'acció d'una proteïna que, en circumstàncies normals, regula la proliferació cel·lular.

L'estudi, liderat per Joan Massagué des del Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre de Nova York i publicat a la revista *Cell*, ha comptat amb la col·laboració de Roger Gomis, de l'Institut de Recerca Bio-



Els investigadors Roger Gomis i Cristina Nadal als laboratoris de l'IRB ■ PERE VIRGILI

mèdica de Barcelona (IRB), i de Cristina Nadal, de l'Hospital Clínic-IDIBAPS. A partir de l'anàlisi de mostres de teixit de pacients amb metastasi de càncer de mama al pulmó, els investigadors van observar que les

cèl·lules tumorals eren capaces d'altetar l'acció de la citoquina TGF β (Transforming Growth Factor- β). Aquesta proteïna produeix una hormona que, en circumstàncies normals, és la responsable d'aturar la di-

visió cel·lular quan una ferida s'ha acabat de cicatritzar.

Però, quan existeix un tumor de mama, les cèl·lules malignes no respecten aquest senyal, motiu pel qual es continuen

replicant i van fent més gran el tumor. No satisfetes amb això, aquestes cèl·lules tumorals també aprenen a fer servir l'acció de la TGF β en benefici propi per colonitzar el pulmó. Els investigadors van comprovar a través d'experiments amb ratolins que aquesta citoquina promou que les cèl·lules canceroses del tumor primari produeixin una segona citoquina, l'Angiopoietina-L-4, que millora l'habilitat del tumor per fugir als pulmons a través del torrent sanguini.

Les cèl·lules tumorals utilitzen l'angiopoietina-L-4 per trencar els capil·lars pulmonars, a través dels quals entren finalment al teixit pulmonar. Com que les citoquines actuen fora de les cèl·lules, els científics consideren que són bones candidates per dissenyar fàrmacs que bloquegin la seva activitat.

De fet, ja hi ha companyies farmacèutiques que disposen d'alguns compostos que bloquegen l'acció de la proteïna TGF β . El problema a l'hora de dissenyar un fàrmac que es pugui comercialitzar és la dificultat de trobar la dosi exacta per tal de no afectar funcions d'aquesta citoquina que si que són necessàries per a l'organisme, per exemple, en el cas de la cicatrització de ferides.

Els científics investiguen ara si altres tumors diferents del de mama fan servir el mateix mecanisme per fer metastasi. ■



EL SEMÁFORO

Joan Massagué

INVESTIGADOR DEL CÁNCER

● Massagué ha identificado dos proteínas clave que permiten a los cánceres de mama extenderse a los pulmones. La investigación supone un avance hacia el desarrollo de tratamientos individualizados para cada paciente. **PÁGINA 32**



Antoni Gomà

PRES. COMISIÓ PRUEBAS CANGUR

● Más de 24.000 alumnos de 3.º de ESO a 2.º de bachillerato de Catalunya, Comunidad Valenciana, Baleares y Andorra participaron en las pruebas Cangur, concurso que quiere estimular el aprendizaje de las matemáticas. **PÁGINA 34**



Juan Rosell

PRESIDENTE DE FOMENT

● Después de más de tres años de enfrentamientos y en un gesto que busca la normalización de las relaciones entre Foment del Treball y la CEOE, Juan Rosell se reincorporará a la cúpula directiva de la patronal española. **PÁGINA 66**



Miquel Roca

PRESIDENTE DE ROCA JUNYENT

● El despacho Roca Junyent, presidido por Miquel Roca, facturó 36,3 millones de euros en el ejercicio 2007, un 13% más que en el año anterior. La firma tiene oficinas en Barcelona, Madrid, Palma, Girona, Lleida y Shanghai. **PÁGINA 75**



Francesc Baltasar

CONSELLER DE MEDI AMBIENT

● Sorprende que el conseller de Medi Ambient, Francesc Baltasar (59), insistiera ayer en el trasvase del Segre después de que el presidente Zapatero, que tiene las competencias para autorizarlo o no, dejara claro que no se hará. **PÁGINA 17**





Joan Massagué estrecha el cerco a las metástasis del cáncer de mama

Identificadas dos proteínas clave para que el mal se extienda a los pulmones



ROSER VIALONGA / AERIVIO

Colaboración con Barcelona. El equipo de Massagué (izquierda) en EE.UU. colabora con Roger Gomis, del Institut de Recerca Biomèdica (derecha), y Cristina Nadal, del Clínic

JOSEP CORBELLA
Barcelona

En una investigación que supone un paso más hacia el objetivo de ofrecer terapias individualizadas a las personas con cáncer para mejorar la eficacia de los tratamientos y limitar sus efectos secundarios, un equipo científico dirigido por Joan Massagué ha identificado dos proteínas que permiten a los cánceres de mama extenderse a los pulmones.

El avance, que se presenta hoy en la revista científica *Cell*, se traducirá en una mejora en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama a medio plazo. Concretamente, permitirá identificar a aquellas que corren más riesgo de metástasis pulmonares y decidir la estrategia terapéutica en función de este riesgo. Por ejemplo, en mujeres a las que se ha ex-

El principio de una gran amistad

«La investigación sobre metástasis que se presenta hoy es la primera gran colaboración del laboratorio de Joan Massagué en EE.UU. con el hospital Clínic (donde Cristina Nadal se ha encargado de preparar muestras de pacientes) y con el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (donde Roger Gomis ha aportado métodos para analizar células metastásicas). Como en *Casablanca*, explica Gomis, "esperamos que sea el principio de una gran colaboración".

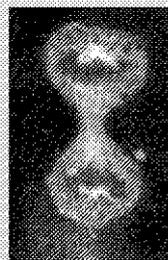
tirado un tumor con riesgo alto de metástasis, se podría prolongar la quimioterapia tras la cirugía para extremar las precauciones ante una posible recaída.

A más largo plazo, la investigación puede estimular el desarrollo de fármacos que contrarresten las proteínas identificadas por el equipo de Massagué y, de este modo, eviten que los cánceres de mama se extiendan a los pulmones. "Varias compañías están trabajando ya en esta línea", declara el investigador catalán del hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York, quien advierte que las proteínas que han identificado están alteradas en uno de cada seis cánceres de mama. Son una minoría, pero "son cánceres de especial mal pronóstico", señala Massagué.

El equipo científico, en el que también participan investigadores del Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona y del hospital Clínic, estudiará ahora si estas mismas proteínas están involucradas en cánceres de otros órganos que se extienden a los pulmones - como los de colon, vejiga

La evolución de la enfermedad

1. Un tumor se forma cuando un grupo de células empieza a crecer sin control
2. Las células cancerosas (en la imagen) evolucionan a medida que el tumor crece: la actividad de algunos de sus genes se modifica por selección natural



3. Los científicos han descubierto que, en uno de cada seis cánceres de mama, se modifica la actividad de dos proteínas llamadas TGF beta y Angptl4
4. Gracias a estas proteínas, las células cancerosas adquieren la capacidad de infiltrarse en el pulmón y formar metástasis allí

UTILIDAD DEL DESCUBRIMIENTO

Pronóstico

Analizar si estas proteínas están alteradas en un tumor de mama para ver si hay riesgo alto de extenderse a los pulmones. En estos casos, los médicos pueden optar por tratamientos agresivos para evitar o retrasar la extensión de la enfermedad

Nuevas terapias

Fármacos que contrarresten estas proteínas pueden evitar en el futuro que algunos cánceres -probablemente no sólo de mama- se extiendan a los pulmones

o melanomas o en los propios tumores pulmonares-. "Esta es nuestra hipótesis y creemos que nuestros resultados serán útiles no sólo frente a cánceres de mama sino también frente a otros tipos de tumores", informa Roger Gomis, del IRB.

Las metástasis, recuerda Massagué, causan el 90% de las muertes por cáncer. Por esta razón, inició en el 2003 una línea de trabajo para atajar las metástasis. "El objetivo es que el cáncer se convierta en una enfermedad que podamos controlar como se controlan hoy día las infecciones", que antes causaban un gran número de muertes y hoy se controlan en la gran mayoría de casos con antibióticos y otros fármacos, explica el investigador. Esta línea de trabajo ha fructificado ya en el descubrimiento de varios genes involucrados en las metástasis.

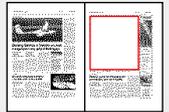
Según los resultados de la nueva investigación que se presenta hoy en *Cell*, las células tumorales evolucionan a medida que la enfermedad progresa y algunas de ellas adquieren la habilidad de beneficiarse de una proteína llamada TGF beta. Se trata de una proteína natural del cuerpo humano que, en una persona sana, regula la multiplicación de las células. Pero en el 40% de los cánceres de mama, las células tumorales corrompen la TGF beta y se aprovechan de ella para proliferar. Y en aproximadamente el 40% de estas, el TGF beta activa otra proteína llamada Tipo Angiopotentina 4 (o Angptl4, según sus iniciales en inglés).

INVESTIGACIÓN CON POTENCIAL
Los resultados pueden ser útiles contra otros cánceres que van a los pulmones

PROYECTO METÁSTASIS
Las metástasis son la causa de cerca del 90% de las muertes de cáncer

Este es el momento crítico -y "biológicamente fascinante", según Massagué- en que una célula tumoral adquiere la capacidad de anidar en los pulmones. La Angptl4 tiene la perversa habilidad de infiltrarse como un topo en los pulmones: se cuela entre las células de los capilares sanguíneos que irrigan los pulmones. De este modo, consigue que las células cancerosas que han escapado del tumor de mama y viajan por la sangre en busca de nuevos órganos que colonizar encuentren una rendija para introducirse en los pulmones.

A partir de este descubrimiento, tanto fármacos que inhiban la actividad de la proteína TGF beta como fármacos que inhiban la Angptl4 podrían evitar las metástasis pulmonares, explica Cristina Nadal. Hay ya fármacos experimentales contra la TGF beta aunque, al tratarse de una proteína que actúa de manera beneficiosa en múltiples órganos, falta investigar en qué casos sus efectos secundarios son tolerables justifican su utilización. La Angptl4, que no parece ser una proteína tan crítica en el correcto funcionamiento del organismo, puede ofrecer una alternativa con menos efectos secundarios.●



Trobat el procés que causa les metàstasis del càncer de mama

Investigadors dels EUA mostren com les cèl·lules tumorals arriben al pulmó

En l'estudi, que ha coordinat Massagué, hi han participat dos centres de Barcelona

EL PERIÒDICO
BARCELONA

Un equip d'investigadors dels EUA ha identificat el procés pel qual les cèl·lules d'un càncer de mama utilitzen les molècules anomenades citocines, que normalment exerceixen d'enllaç intercel·lular, per reproduir-se i estendre el tumor al pulmó, i donar lloc així a les metàstasis. L'estudi -coordinat al Centre de Càncer Sloan Kettering de Nova York (EUA) pel biòleg espanyol Joan Massagué- ha comptat amb la col·laboració del doctor Roger Gomis, de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRBB).

La investigació, en la qual també ha participat l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IIBaps) de Barcelona, ha demostrat que les cèl·lules tumorals utilitzen una citocina, l'hormona denominada TGFβ, per crear les metàstasis. Aquest procés d'expansió cancerosa és la causa del 90% de les morts d'origen oncològic.

L'hormona TGFβ està present en tot l'organisme i té la funció de controlar i suprimir el desenvolupament cel·lular, va explicar ahir Gomis. Entre les seves funcions es troba, per exemple, evitar la proliferació cel·lular quan una ferida sagnant ja està tancada. A través de comptes informàtics, els investiga-



► Roger Gomis, de l'IRBB, observa el treball de Cristina Nadal, de l'IIBaps, ahir a Barcelona.

el futur

FÀRMACS MOLT PRECISOS

Algunes companyies farmacèutiques ja han adquirit compostos, en fase d'experimentació, que podrien interceptar l'acció de la citocina TGFβ o angiopoietina, amb els quals, si es confirma la seva influència en l'aparició de metàstasis, seria possible neutralitzar el procés. L'objectiu és tractar d'aquesta manera tant el càncer de mama com el melanoma i altres tipus de tumors malignes.

dors van observar que gairebé la meitat dels càncers de mama tenien activades les TGFβ i van comprovar que, en aquests casos, els tumors implicats eren més agressius i creaven més metàstasis de pulmó.

MILLOREN L'HABILITAT # Aplicant aquesta troballa en ratolins de laboratori, els científics van comprovar que les cèl·lules del càncer de mama produïen una segona citocina, denominada angiopoietina-L1, que millora l'habilitat del tumor per escampar-se cap als pulmons a través de les vies sanguínies.

Les conclusions de la investigació, que avui publica la revista *Cell*, demostren que les cèl·lules tumorals utilitzen l'angiopoietina per trencar els fins capil·lars pulmonars, i això facilita la invasió completa del tel-

xit d'aquests òrgans. Per als autors era fonamental comprovar els efectes de la TGFβ no només a través de l'anàlisi del genoma obtingut de centenars de malalts, sinó també amb cèl·lules vives de persones afectades per càncer de mama.

«Els experiments amb cèl·lules obtingudes de pacients van acabar de confirmar la mecànica que ja havíem observat en centenars de mostres tumorals congelades», va explicar Gomis. «El nostre estudi demostra que la TGFβ realitza la capacitat de les metàstasis dels tumors de mama i revela com les cèl·lules canceroses aprenen a aprofitar-se de les citocines», va explicar Massagué. La participació dels científics de Barcelona va facilitar l'estudi amb mostres de malalts en estat molt avançat de càncer. ■



Descobreixen el procés que fa que el càncer de mama passi al pulmó

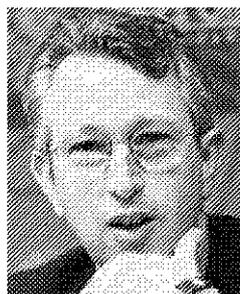
L'estudi, liderat per Joan Massagué, es va publicar ahir a la revista «Cell»

EL PUNT / Barcelona

● Un equip d'investigadors de Barcelona i Nova York, liderats per Joan Massagué, ha identificat el procés a través del qual les cèl·lules del tumor de mama es reproduïxen i s'estenen al pulmó. El descobriment és un pas més per prevenir i evitar aquesta metàstasi.

Els investigadors han determinat com les cèl·lules del càncer de mama utilitzen un determinat tipus de molècula, denominada TGFB, per promoure la metàstasi i passar al pulmó. Roger Gomis va explicar ahir a Barcelona que l'hormona TGFB és present en tot l'organisme i té la funció de controlar i suprimir el desenvolupament cel·lular, evitant així, per exemple, que les cèl·lules continuïn reproduint-se quan una ferida sagnant ja està tancada. L'estudi ha revelat, no obstant això, que les cèl·lules cancerígenes són capaces de «pervertir» i aprofitar les funcions d'aquesta molècula «senyalitzadora» —citocina— en benefici propi i posar-les a treballar a favor del tumor en comptes d'eliminar-lo, desenvolupant així la metàstasi. A més, s'ha observat que la molècula TGFB promou que les cèl·lules canceroses produeixin una segona citocina que millora l'habilitat del tumor per fugir cap als pulmons. L'estudi, que ahir es va publicar a la prestigiosa revista *Cell*, ha estat dirigit per Joan Massagué des del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York, en

EL PERSONATGE



JOAN MASSAGUÉ

INVESTIGADOR DEL MEMORIAL SLOAN KETTERING CENTER DE NOVA YORK

El seu equip ha descobert el procés de metàstasi del tumor de mama cap als pulmons

col·laboració amb Roger Gomis, de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB), del qual Massagué és director adjunt, i Cristina Nadal, del Clínic. Aquest pas s'afegeix al que el mateix Massagué va fer al gener en descobrir les molècules que són capaces de frenar el procés de metàstasi del càncer de mama al de pulmó. Aquest procés causa la mort cada any de 5.000 persones a l'Estat espanyol.



Joan Massagué. Su equipo de investigadores ha identificado el proceso mediante el cual las células del tumor de mama se reproducen y extienden al pulmón

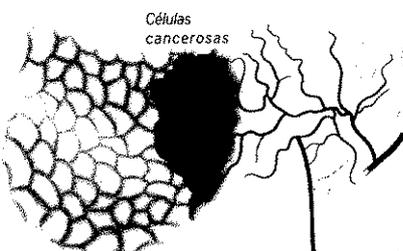
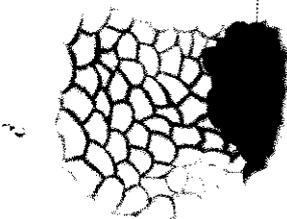


METÁSTASIS DEL CÁNCER DE MAMA EN EL PULMÓN

1 Progresión tumoral

Numerosos genes, algunos ya identificados, junto con la hormona citoquina intervienen en la transmisión de órdenes a las células cancerosas para la progresión del tumor

Células cancerosas



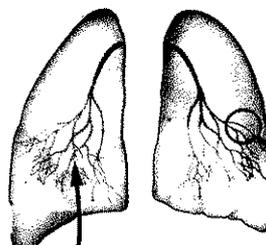
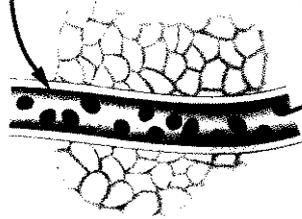
Células cancerosas

2 Angiogénesis

También facilitan la formación de vasos sanguíneos, a partir de las propias células cancerosas, 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

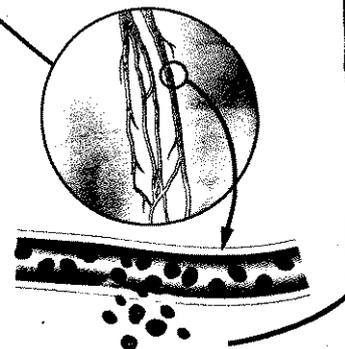


4 Acceso al pulmón

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

5 Extravasación

Algunos genes facilitan la fijación de las células tumorales en las paredes de los vasos, y otra hormona, la angiopoietina, les empuja a romper los capilares y salir al exterior



Massagué da un nuevo paso para descifrar los mecanismos de la metástasis tumoral

Uno de sus equipos de investigación **identifica dos hormonas claves en la propagación del cáncer de mama al pulmón**

S. BASCO

MADRID. Una muy alta proporción de las muertes atribuidas al cáncer —los científicos calculan que rondaría el 90% en determinados tipos de tumores— se producen, finalmente, a causa de la metástasis o emigración de las células cancerosas a otros órganos o tejidos distintos de aquel en que surgió el tumor original. Conocer y controlar los mecanismos que rigen esta propagación resulta, pues, fundamental en la lucha contra la enfermedad, y el científico barcelonés Joan Massagué, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nueva York, y director del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, ha invertido varios años de su vida en descifrar el secreto.

Un equipo de siete investigadores dirigido por Massagué, trabajando durante los últimos tres años en Barcelona y Nueva York, ha dado a luz un nuevo y brillante trabajo en el campo de la metástasis. Sus conclusiones, publicadas hoy por la revista especializada «Cell», muestran cómo las células de los tumores de mama se comunican mediante la hormona conocida como TGFβ, para desencadenar y dirigir su

propagación hacia órganos específicos, en este caso el pulmón, que colonizan hasta provocar la muerte.

La investigación se ha centrado en la citoquina TGFβ (Transforming Growth Factor β), debido a que esta hormona, entre otras funciones, dirige el movimiento y el crecimiento celular.

Favorecer el tumor

En condiciones normales, la TGFβ se encarga de impedir el desarrollo de los tumores, pero ya estudios anteriores habían demostrado que las células cancerosas «se apropian» y «se benefician» de esta citoquina pa-

ra que trabaje en favor del tumor en vez de suprimirlo. Ahora, el equipo dirigido por Massagué ha descubierto que la TGFβ producida dentro del tumor original de mama promueve la dispersión de las células cancerosas hacia los pulmones, y las habilita para colonizar el tejido pulmonar.

Mientras se produce esta dispersión, en el tumor primario, en la mama, la TGFβ estimula que las propias células cancerosas produzcan una segunda citoquina, la angiopoietina-1. Su misión es complementaria en el proceso de la metástasis: cuando las células tumorales navegan por la san-



Joan Massagué

gre hasta fijarse en las paredes de los capilares del pulmón, es la angiopoietina la encargada de facilitarles la rotura de los capilares para que invadan el tejido pulmonar.

En el equipo capitaneado por el científico español han participado, desde Barcelona, los investigadores Daniel Gomis, del Instituto de Investigación Biomédica (IRB), del que Massagué es director, y Cristina Nadal, del Hospital Clínico-IDIBAPS.

Sacar provecho

El propio Massagué, por medio de una nota de prensa, explicaba ayer cómo «esta investigación demuestra que la TGFβ potencia la capacidad de metástasis de los tumores de mama en el ser humano, y revela mediante qué mecanismos las células tumorales aprenden a sacar provecho de las citoquinas, que acaban trabajando para ellas al asegurar la propagación del cáncer de mama».

El pasado año —el 12 de abril de 2007, como informó ese día ABC—, otro equipo dirigido por Massagué publicaba en la revista «Nature» las conclusiones de una investigación igualmente relevante: entre otros genes aún por identificar, cuatro en concreto, la epirregulina (EREG), la ciclooxigenasa-2 (COX2) y dos metaloproteinasas (MMP1 y MMP2) intervienen en la progresión del cáncer de mama y en su pro-

Las mutaciones de ADN mitocondrial, un factor más

Determinadas mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) están también implicadas en la metástasis. Así lo ha comprobado un equipo de investigadores de la Universidad de Tsukuba (Japón), dirigido por el doctor Kaori Ishikawa, que publicaba ayer sus conclusiones en «Science Express».

Los científicos japoneses aislaron dos grupos de líneas celulares tumorales de ratón, con una alta o baja propensión a la metástasis

respectivamente, e intercambiaron el ADNmt de las células. Las células trasplantadas adquirieron el potencial de producir metástasis de las células donantes del ADNmt. En una línea de células tumorales examinada en detalle, el ADNmt que confería altas posibilidades de desencadenar metástasis albergaba mutaciones en un gen que codifica un complejo de enzimas, el «complejo respiratorio 1».

Según los investigadores, estas mutaciones condujeron a una superproducción de especies de oxígeno reactivo (EOR), que a su vez provocaba un exceso descontrolado en la expresión de genes que participan en la metástasis.



6 Metástasis

Una vez las células tumorales en el pulmón, los genes identificados por Massagué las reactivan dando lugar a nuevos focos cancerosos

© ABC

pagación a los pulmones. Los hombres de Massagué han puesto cerco a la metástasis y cada día conocen mejor sus artilugios.

El trabajo de los investigadores se centra ahora en determinar si las citoquinas TGF β y angiopoietina actúan de la misma manera en otros tipos de tumores diferentes del de mama, así como en la búsqueda de un método para interceptar la acción de estas hormonas, y con ello prevenir o entorpecer la metástasis en pacientes de cáncer.

Dianas terapéuticas

Son muchos los tumores primarios que se extienden al pulmón desde otros órganos, como es el caso de los cánceres de colon e hígado, o el melanoma, por lo que existe un gran interés en identificar dianas terapéuticas, y posteriormente fármacos con los que inhibir la acción «pervertida» de las hormonas que catalizan, en cada caso, la metástasis.

«Queremos saber si otros tipos de tumor utilizan la misma vía o mecanismos diferentes para promover la metástasis», señalaba Gomis ayer desde Barcelona. Por el momento, esta última investigación aporta «una diana más a tener en cuenta para intentar prevenir la metástasis pulmonar».

Queda claro, en cualquier caso, que la metástasis se desencadena por el mal funcionamiento de múltiples factores de forma simultánea. Y aún hay mucho camino por recorrer.



Massagué halla nuevas dianas contra el cáncer

El científico español descubre una hormona clave en la metástasis de tumores de mama

MARÍA VALERIO

MADRID.- Las metástasis no se producen *al tuntún*, o tan aleatoriamente como a veces podría pensarse. Este viaje de las células tumorales a otros órganos del cuerpo humano, un fenómeno responsable del 90% de las muertes por cáncer, está estrictamente dirigido por complejos mecanismos celulares. Sólo ahora, y después de décadas de investigaciones, parecen vislumbrarse algunas de las claves que permitirían frenar este proceso.

La última evidencia sobre las metástasis del cáncer de mama a los pulmones de nuevo lleva la firma del científico español Joan Massagué, responsable del Programa de Biología y Genética del Cáncer del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (EEUU) y director adjunto del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB). Este centro ha colaborado precisamente en la investigación que esta semana publica la revista *Cell*.

Primero en ratones, y posteriormente verificándolo con 13 líneas celulares y con muestras de 384 pacientes con cáncer de mama en fases muy avanzadas (mayoritariamente mujeres), el equipo hispano-estadounidense

(financiado en parte por la Fundación BBVA) comprobó el papel maligno que puede llegar a desempeñar una hormona aparentemente *buena*.

Se trata de TGF-beta (siglas que en inglés corresponden a Transforming Growth Factor-beta), una citoquina que, entre otras funciones, regula el crecimiento y el movimiento celular (se encarga, por ejemplo, de que las células que acuden a cicatrizar una herida dejen de proliferar). En condiciones normales, esta hormona debería controlar el mecanismo de supresión tumoral, pero sin embargo, todo indica que las células malignas son capaces de *pervertirla* y utilizarla en su propio beneficio para causar las metástasis.

El próximo objetivo de estos investigadores es comprobar si otros tipos de cáncer también se *aprovechan* de las citoquinas para expandirse. Además, pretenden demostrar si es posible interferir en el proceso desde fuera, mediante fármacos que frenen las metástasis.

////////////////////////////////////

 elmundo.es

/// **Vídeo:**

Sepa más sobre la metástasis.



CARAS DE LA NOTICIA



Jorge Jordana

«Cortina de humo» del Gobierno por la subida de los alimentos

El secretario general de la Federación de Industrias de la Alimentación y Bebidas dijo que la Comisión Nacional de la Competencia «no ha actuado con la debida independencia» al abrir expediente a su organización por propiciar las alzas de los precios. Para Jordana, esta medida es una «cortina de humo» para ocultar la inacción de los poderes públicos.



Joan Massagué

Descubre cómo el tumor de mama se expande al pulmón

Un equipo de investigadores de Nueva York y Barcelona, liderado por el español, ha identificado el proceso mediante el cual las células de tumor de mama se reproducen y extienden al pulmón, «pervirtiendo» una hormona cuya función básica es bloquear la división celular. El estudio ha sido dirigido por Joan Massagué en colaboración con Roger Gomis.



Hein Verbruggen

El COI compara la situación del Tíbet con el País Vasco

El Comité Olímpico Internacional, por medio del presidente de la Comisión de Coordinación, negó que tenga algún tipo influencia sobre la situación política de los países organizadores y comparó la situación de los derechos humanos en China respecto al Tíbet con realidades como Guantánamo en EE UU o el País Vasco en España.



Luis Aragonés

Próximo participante de «Tengo una pregunta para usted»

Luis Aragonés será el nuevo invitado del programa «Tengo una pregunta para usted» de TVE. El máximo responsable de la selección española de fútbol responderá el próximo 15 de abril en directo a las preguntas de 60 ciudadanos. Se convertirá de este modo en el primer invitado al programa ajeno a la política, abriendo una nueva vía dentro del formato.



Ángela Vallvey

Amplio eco de su columna sobre el nacionalismo

Numerosos lectores se han dirigido a nuestro diario para felicitar a Ángela Vallvey por su columna de ayer, «Prosperidad». La escritora analizó en su artículo la evolución de las distintas autonomías del país en estos años de democracia y concluyó que «quizás el nacionalismo no sea el mejor ingrediente para la prosperidad».



M. Beitialarrangoitia

La Audiencia reabre la causa contra la alcaldesa de Hernani

La Sala de lo Penal de la Audiencia Nacional ordenó la reapertura del procedimiento contra la alcaldesa por ANV de Hernani, Mariam Beitialarrangoitia, acusada de un delito de enaltecimiento del terrorismo por el apoyo prestado a los autores del atentado de la T-4. La Sala considera que el archivo de la causa acordado por el juez Pedraz fue «prematureo».



SALUT

Un estudi identifica dianes terapèutiques per frenar la metàstasi de càncer de mama

El treball permet saber el funcionament de la dispersió de cèl·lules tumorals per l'organisme

Europa Press/Efe/DdeG, Barcelona
Un treball d'investigadors de centres d'investigació de Nova York i Barcelona van revelar com les cèl·lules de tumor de mama utilitzen una hormona per enviar cèl·lules tumorals cap a òrgans específics. Aquest descobriment aporta nova llum sobre el funcionament de la dispersió de cèl·lules tumorals per l'organisme, la metàstasi, i suposa una nova diana terapèutica per combatre aquesta patologia.

L'estudi va estar liderat per Joan Massagué en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en col·laboració amb Roger Gomis, de l'Institut d'Investigació Biomèdica (IRB Barcelona), del qual Masagué és director adjunt, i Cristina Nadal, de l'Hospital Clínic-Idibaps. L'article es publica avui a la revista científica *Cell*.

El nou estudi es va centrar en l'hormona o citocina TGFB (Transforming Growth Factor Beta). Les citocines són hormones que, entre d'altres funcions, dirigeixen el moviment i creixement cel·lular. Normalment, aquesta hormona suprimeix el desenvolupament dels tumors, però ja en estudis anteriors s'havia mostrat que les cèl·lules tumorals «s'apropien» d'ella per treballar a favor del tumor en lloc de suprimir-lo.

En aquest estudi, els investigadors liderats per Massagué van comprovar que l'hormona TGFB produïda dins del tumor original de mama promou la disseminació de les cèl·lules tumorals

als pulmons i les habilita per envair teixit. En el tumor primari, TGFB estimula que les cèl·lules canceroses produeixin Angiopoietina L-4, una altra citocina.

Els resultats de l'estudi demostren que quan les cèl·lules tumorals passen a la sang i s'allotgen en els capil·lars del pulmó, utilitzen Angiopoietina per trencar els capil·lars i envair el teixit pulmonar.

El científic Joan Massagué, en un escrit, va assenyalar que l'estudi demostra que aquesta hormona «*realça la capacitat de metàstasi dels tumors de mama en éssers humans i revela com les cèl·lules tumorals aprenen a*

treure profit de les citocines, que acaben treballant per assegurar la propagació del càncer de mama».

Exemple amb un semàfor vermell

En roda de premsa, l'investigador Roger Gomis, del IRB Barcelona, va exemplificar el procés com si les cèl·lules es comportessin com davant un semàfor en vermell: «*Primer, no respecten el senyal, i després, l'utilitzen en el seu propi benefici*» per desenvolupar la metàstasi. Per la seva banda, Cristina Nadal, del Clínic, va remarcar que el problema és quan «*es perverteix*» la funció reparadora de l'hormona i facilita la metàstasi.

Identifiquen ADN associat al càncer de bufeta

Un grup internacional d'investigadors va constatar per primera vegada la relació existent entre la metil·lació de l'ADN, utilitzat com a marcador, i el risc de patir càncer de bufeta urinària, va informar l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar) de Barcelona. Aquest estudi forma part del projecte EPICUR/Spanish Bladder Cancer Study, que des de 2003 té com a objectiu millorar el coneixement de les causes (genètiques i ambientals), prevenció, establiment del pronòstic i tractament del càncer de bufeta.

Els autors de l'estudi, que van publicar, al mes març, l'estudi en l'edició digital de la prestigiosa

revista *Lancet Oncology*, van afirmar que aquesta aportació no només ha de servir com a marcador de risc de patir càncer de bufeta, sinó que, probablement, serà igual de valuós en la detecció d'altres tipus de càncer.

El projecte EPICUR està coordinat en l'àmbit espanyol per Manolis Kogevinas i Núria Malats, del Centre d'Investigació en Epidemiologia Ambiental i de l'IMIM-Hospital del Mar de Barcelona, i Francisco Real, també de l'IMIM-Hospital del Mar i de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona. Concretament, en aquesta ocasió l'anàlisi s'ha coordinat des del CREAL/IMIM-Hospital del Mar i el National Cancer Institute dels Estats Units.

El Clínic IRB Barcelona van aportar i van analitzar, respectivament, diverses mostres vives de malalts amb un estat avançat de càncer, que van permetre confirmar prediccions realitzades a partir de centenars de mostres de tumor congelades. En total, van analitzar unes 384 mostres de tumor.

Els següents passos dels investigadors estan destinats a determinar si TGFB i Angiopoietina també estan actives en altres tipus de tumors, i buscar la manera d'interferir en l'acció d'aquestes molècules per prevenir i tractar la metàstasi en pacients de càncer. Com les citocines actuen fora de les cèl·lules són candidates excel·lents per dissenyar fàrmacs que bloquegin la seva activitat.

Els nous descobriments incrementen l'evidència que la metàstasi es produeixen pel mal funcionament de múltiples factors a la vegada. Els investigadors estan identificant els principals factors de metàstasi a fi de tenir el número més alt possible de dianes terapèutiques per on atacar. Algunes companyies farmacèutiques ja disposen de compostos en fase clínica que bloquegen l'acció de TGFB com fàrmacs candidats contra càncer de mama, melanomes i altres tipus de càncer.

Nadal va afegir que la investigació es dirigirà ara cap a veure si el càncer de mama quan es dirigeix a altres òrgans segueix el mateix procediment de «*perversió*» d'aquesta hormona.



Paso clave en la metástasis del cáncer de mama

SALUD

■ Un equipo liderado por Joan Massagué identifica cómo las células tumorales se expanden.

Barcelona

Un equipo de investigadores de Nueva York y Barcelona, liderado por el catalán Joan Massagué, ha identificado el proceso mediante el cual las células de tumor de mama se reproducen y extienden al pulmón, "pervirtiendo" una hormona cuya función básica es, precisamente, bloquear la división celular.

El estudio, que publica la prestigiosa revista científica

Cell, ha sido dirigido por Joan Massagué desde el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, en colaboración con Roger Gomis, del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB), del que Massagué es director adjunto, y Cristina Nadal, del Hospital Clínic-Idibaps.

Los investigadores han determinado cómo las células del cáncer de mama utilizan un determinado tipo de molécula, denominada TGF β , para promover la metástasis, es decir la expansión por el organismo de células tumorales, proceso que causa aproximadamente el 90% de las muertes por esta enfermedad.

El joven investigador Roger Gomis explicó ayer que la hormona TGF β está presente en todo el organismo y tiene la

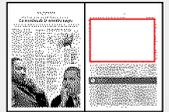
función de controlar y suprimir el desarrollo celular, evitando así, por ejemplo, que las células continúen reproduciéndose cuando una herida sangrante ya está cerrada.

El estudio ha revelado, sin embargo, que las células cancerígenas son capaces de "pervertir" y aprovechar las funciones de esta molécula "señalizadora" (citoquina) en beneficio propio y ponerlas a trabajar en favor del tumor en vez de eliminarlo, desarrollando así la metástasis, informa *Efe*.

Los investigadores han observado además que la molécula TGF β promueve que las células cancerosas produzcan una segunda citoquina, llamada angiopoyetina-14, que mejora la habilidad del tumor para huir hacia los pulmones a través de las vías sanguíneas.



Miembros del equipo científico de Joan Massagué. EFE



EL EQUIPO DE JOAN MASSAGUÉ ABRE UNA VÍA PARA EL CONTROL DE LA EXTENSIÓN TUMORAL

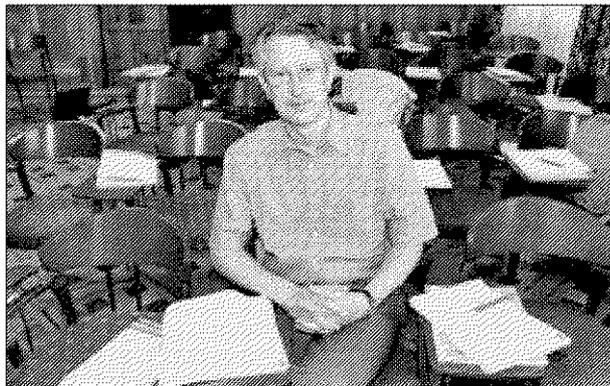
Detectada una pieza clave del puzzle de la metástasis del cáncer de mama al pulmón

Científicos españoles y estadounidenses han concluido un proyecto que plantea nuevas dianas terapéuticas para evitar la diseminación de células tumorales desde la mama al pulmón. El hallazgo se publica hoy en la revista 'Cell'.

C.FONTGIVELL/A.GOMEZ.
Barcelona/Madrid

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo. Cada año fallecen alrededor de 58 millones de personas, de los cuales, 7,6 millones lo hacen por algún tipo de neoplasia, según indica la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los investigadores suelen decir que el cáncer es la enfermedad de los países desarrollados, aunque con la globalización se está extendiendo a prácticamente todas las regiones del planeta.

Ante esta realidad, los principales laboratorios farmacéuticos han empezado a engrosar su cartera de productos en I+D con fármacos antitumorales. Muchos de ellos aún están lejos de ser una realidad, pero en el largo camino que separa el inicio y la conclusión de un proyecto de investigación, informaciones, como el estudio que publica hoy en la



Joan Massagué dirige el departamento de metástasis del cáncer en el Memorial Sloan-Kettering de Nueva York. (Fotografía: J. Fontgivell)

revista *Cell* el equipo de investigadores dirigido por Joan Massagué, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ayudan a arrojar luz sobre las múltiples incógnitas que aún rodean al desarrollo de los tumores.

El trabajo ha encontrado que en el cuerpo humano existe una citocina, la TGFB, que es la encargada de que

La investigación ha durado tres años y medio y se basa en 384 muestras tumorales

las heridas cicatricen y las células paren de dividirse cuando la cicatrización ha concluido. Esta citocina suele suprimir el desarrollo tumoral, pero el equipo de Massagué ha observado que las células malignas son capaces de utilizar las funciones de estas moléculas en favor del crecimiento del cáncer de mama y de su metás-

tasis hacia el pulmón. "Hemos demostrado que la presencia de esta molécula en el tumor es clave en la producción de metástasis", dijo ayer Roger Gomis, del Institut de Recerca Biomèdica, y coautor de la investigación, junto con Cristina Nadal, del Hospital Clínico-Idihaps. Estos descubrimientos permitirán buscar nuevas dianas terapéuticas para evitar las metástasis en cáncer de mama.

Trabajo conjunto

Este hallazgo es un paso más del proyecto de investigación de la metástasis del cáncer de mama que comenzó hace tres años, y en el que participan investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona y el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. El proyecto, financiado de forma parcial

Camino hacia la conquista de la enfermedad

El 90% de las muertes por cáncer se debe a la extensión del tumor a órganos distantes, esto es, a las metástasis. El grupo de Joan Massagué está centrado en el estudio de cómo y por qué las células del tumor de mama adquieren la capacidad de metastatizar. Y en este campo, Massagué se ha convertido en un referente mundial. En abril de 2007, la revista *Nature* publicó el hallazgo de cuatro genes que promueven la metástasis de mama al pulmón, y el pasado mes de enero, la misma revista se hizo eco del descubrimiento de que pequeñas moléculas de ARN suprimen la diseminación del cáncer de mama hacia los huesos y los pulmones. Estos logros llevan a Massagué a afirmar que "conquistaremos el cáncer, como hemos conquistado la infección".

(1,5 millones de euros) por la Fundación BBVA, se basa en 384 muestras tumorales y abre la puerta a investigar otras formas de metástasis del cáncer de mama y de otros cánceres que hacen metástasis al pulmón. Laboratorios como Novartis, Pfizer o GSK han comenzado a desarrollar investigaciones en esta línea.