

Joan Massagué descubre un mecanismo genético que domestica las células cancerosas e impide que se extiendan a otros órganos

Freno a las metástasis

JOSEP CORBELLÀ
Barcelona

En una investigación que puede ayudar a mejorar los tratamientos contra el cáncer y a identificar a aquellos pacientes que tienen tumores más agresivos, un equipo científico dirigido por Joan Massagué ha descubierto un mecanismo genético capaz de domesticar las células cancerosas.

Cuando este mecanismo falla, las células adquieren la capacidad de colonizar otros tejidos y formar metástasis, que es lo que en último término causa la mayoría de las muertes por cáncer. Pero si se consigue restaurar este mecanismo, según ha descubierto el equipo de Massagué en el hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York (EE.UU.), las células cancerosas se apaciguan y las perspectivas de curación aumentan.

La investigación, que se presenta hoy en la revista científica *Nature*, se ha limitado por ahora a cánceres de mama y a su capacidad de extenderse a huesos y pulmones. Pero los científicos sospechan que el mismo mecanismo —llamado interferencia del ARN— está involucrado en las metástasis de otros tipos de cáncer. “Es lo que estamos investigando en estos momentos. Empezaremos por examinar los cánceres de colon, de pulmón y los sarcomas”, ha declarado Joan Massagué por correo electrónico.

La investigación se ha realizado con ratones en los que se habían implantado células cancerosas humanas, un método habitual en los estudios sobre el cáncer. Sus resultados se consideran extrapolables a lo que ocurre en casos de cáncer en personas. Estos resultados, esperan los científicos, serán útiles para mejorar el pronóstico de los pacientes —es decir, para saber si un tumor será más o menos agresivo tras realizar una biopsia—, así como para desarrollar nuevos fármacos para controlar las células cancerosas.

El equipo de Massagué se ha centrado en unas pequeñas hebras de material genético llamadas micro ARN —o miRNAs— que actúan en todas las células del cuerpo humano. Estas hebras,

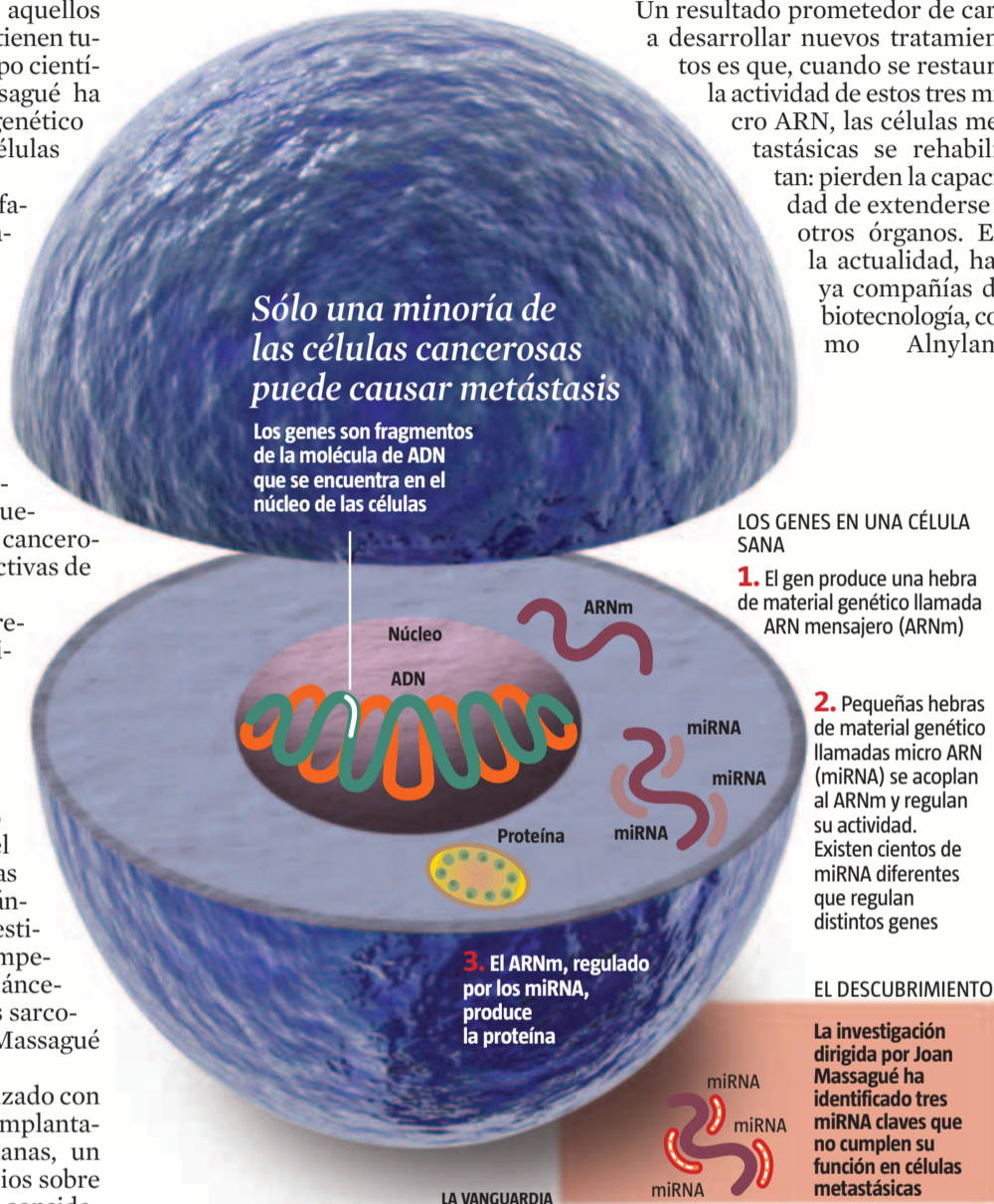
El avance ayudará a mejorar las terapias y a identificar a los pacientes con tumores más agresivos

descubiertas recientemente, regulan la actividad de los genes y son esenciales para el buen funcionamiento de las células. La mayor parte de los estudios sobre el origen del cáncer realizados desde el descubrimiento de los primeros genes de la enfermedad hace 30 años se han basado en genes concretos. Pero en los tres últimos años los micro ARN se han revelado como interruptores maestros que regulan la actividad de múltiples genes descubiertos en las tres décadas anteriores.

Con el objetivo de identificar los interruptores maestros que intervienen en las metástasis, el equipo de Massagué ha comparado la actividad de más de 450 micro ARN entre dos tipos de células: por un lado, células

que causan metástasis; por otro, células cancerosas que no tienen capacidad para invadir otros órganos. A partir de células de más de veinte pacientes con cáncer de mama, se han descubierto tres micro ARN que están inactivos únicamente en las metástasis.

Un resultado prometedor de cara a desarrollar nuevos tratamientos es que, cuando se restaura la actividad de estos tres micro ARN, las células metastásicas se rehabilitan: pierden la capacidad de extenderse a otros órganos. En la actualidad, hay ya compañías de biotecnología, como Alnylam,



PERFIL

Un investigador que piensa como un médico

■ Fue el premio Nobel Harold Varmus quien, en una visita a Barcelona, elogió a Massagué como un investigador preocupado por que su trabajo se traduzca en beneficios para los pacientes. Esta actitud le ha llevado a centrar sus investigaciones en las metástasis, que “causan la mayoría de las muertes por cáncer”, afirma. Nacido en

Barcelona en 1953, tras acabar la carrera emigró a EE.UU., donde dirige el Programa de Biología y Genética del Cáncer del hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York.



que desarrollan fármacos basados en los micro ARN.

Estudios adicionales han revelado cómo actúan estos tres micro ARN: uno potencia la capacidad de multiplicarse de las células, mientras que los otros dos aumentan su capacidad de migrar hacia huesos y pulmones. Por ejemplo, cuando se pierde la actividad un micro ARN llamado miR-335, se activan seis genes que favorecen la migración de las células cancerosas hacia otros órganos.

Finalmente, el análisis de datos genéticos de 368 pacientes con cáncer de mama ha confirmado que aquellas en que estos seis genes estaban alterados tenían cánceres de peor pronóstico que aquellas con los genes bloqueados por los micro ARN.

Pero aún es demasiado pronto para saber qué porcentaje de los cánceres de mama que causan metástasis son atribuibles a esta alteración, advierte Massagué.

Estos resultados, añade, son sólo el principio de una nueva línea de investigación. “Básicamente, hemos abierto una vía hacia estudios más amplios” de la relación entre micro ARN y cáncer, explica el investigador. “Tengo la esperanza de que este trabajo llevará a descubrimientos que serán aún más importantes y útiles para los pacientes que los presentados en esta primera entrega”.

LA CONSULTA



¿Qué beneficios aportará el estudio de las metástasis?

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados. Los esfuerzos en investigación durante estas últimas décadas han permitido importantes avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, varios cánceres todavía se resisten, mostrando respuestas poco duraderas a los más sofisticados tratamientos. Durante este tiempo, la mayoría de los esfuerzos en investigación se han concentrado en conocer su origen y actuar contra el crecimiento del tumor inicial. Por desgracia, la causa final en la mayoría de muertes por esta enfermedad es la metástasis.

La metástasis es el proceso por el cual algunas células escapan del tumor inicial, pasando al torrente circulatorio y de ahí a órganos vitales, donde reproducen el tumor agresivamente hasta acabar con la vida del enfermo. En general, el tumor inicial se esparce invadiendo los nódulos linfáticos próximos. Aquellos tumores más agresivos acceden al torrente circulatorio, que actúa de vehículo para la colonización de tejidos y órganos distantes. Normalmente, este proceso sigue unas pautas concretas para cada tipo de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de mama forma metástasis mayoritariamente en hueso, pulmón, cerebro e hígado; por el contrario, el cáncer de próstata forma metástasis mayoritariamente en hueso.

Comprender los procesos moleculares y celulares que rigen este fatal proceso es de gran importancia para controlar este grave problema de salud. La metástasis es el resultado de dos determinantes fundamentales en la evolución biológica: la variación genética y la presión selectiva. La primera aporta capacidad de crecimiento ilimitado y de adaptación al entorno. Por el contrario, la selectividad tiene su base en la compatibilidad entre las células tumorales y los órganos anfitriones. Para las células tumorales en circulación, el microambiente de los órganos distantes es, sin lugar a dudas, un territorio hostil. Las barreras impuestas por cada órgano son suficientes para impedir el acceso a la mayoría de las células tumorales que reciben.

No obstante, a pesar de las barreras impuestas a la colonización metastásica, ésta acaba ocurriendo y, finalmente, matando al paciente.

Comprender cómo se originan las metástasis, que causan la mayoría de las muertes debidas al cáncer, es esencial para mejorar los tratamientos

Así pues, la colonización metastásica de un órgano en particular representa el resultado final de un proceso evolutivo por el cual células procedentes de un tumor genéticamente diversificado han acumulado una serie de funciones que les permiten vencer las barreras microambientales propias de ese órgano. Por ello, es importante identificar aquellos mecanismos moleculares que controlan esta relación en cada caso particular.

Entender el mecanismo molecular por el cual se produce la metástasis, identificar qué cambios se producen en las células tumorales, qué consecuencias tienen para estas y establecer su especificidad para cada tipo de cáncer es esencial para la posible identificación de nuevas dianas terapéuticas sobre las que actuar los fármacos. El progreso en esta línea de investigación producirá contribuciones importantes y relevantes así como un elenco de oportunidades para posibles aplicaciones o conocimientos susceptibles de explotación en beneficio de los pacientes de cáncer.

ROGER GOMIS

Director del laboratorio de metástasis Metlab del Parc Científic de Barcelona