

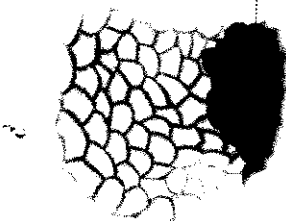


## METÁSTASIS DEL CÁNCER DE MAMA EN EL PULMÓN

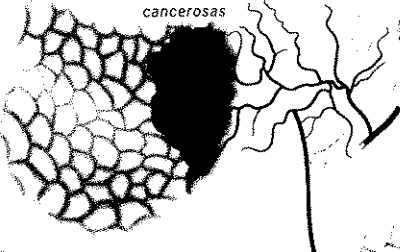
### 1 Progresión tumoral

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

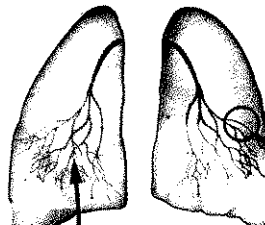
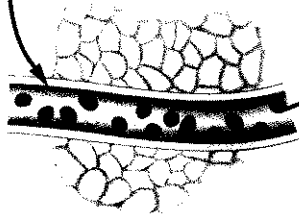


### 2 Angiogénesis

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

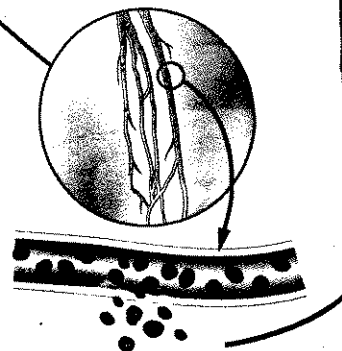


### 4 Acceso al pulmón

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 a través de 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 $\beta$  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.