



Una nueva visión

Massagué descifra el origen de las metástasis

El descubrimiento abre la vía a mejorar los tratamientos del cáncer

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Las células que inician las metástasis hackean un mecanismo de reparación natural del cuerpo humano y lo utilizan para extender el cáncer a otros órganos, según ha descubierto el científico Joan Massagué en una serie de investigaciones que cambian completamente la comprensión de las metástasis y

abren la vía a nuevas estrategias para prevenirlas y curarlas.

Los resultados muestran que las metástasis no se inician por mutaciones genéticas que habilitan a las células del tumor primario para migrar a otros órganos, como se había asumido hasta ahora. Se producen por una reprogramación de las células, que reactivan genes que no están mutados pero estaban apagados. Con esta reprogramación, algunas células tumorales adquieren un comportamiento de células madre regene-

rativas, que es lo que les permite crear las metástasis.

Para Massagué, director del Instituto Sloan Kettering de Nueva York, este descubrimiento supone la culminación de una línea de trabajo que inició hace casi veinte años, cuando decidió investigar la biología de las metástasis, pues son la causa de cerca del 90% de las muertes por cáncer. Hasta entonces, las investigaciones sobre las bases biológicas del cáncer se habían focalizado en los tumores primarios.

Desde el año 2003, Massagué y otros investigadores que han seguido su estela han descrito multitud de alteraciones genéticas presentes en metástasis causadas por diferentes tipos de tumores. Pero "hay tantos genes especializados en metástasis que uno no sabe por dónde empezar; además, su aplicación clínica es limitada", explica el científico, para quien mejorar el tratamiento de los pacientes es una prioridad.

"Por eso dirigi las investigaciones a identificar el programa cen-

tral de las células iniciadoras de metástasis. Ahora lo tenemos". Este programa central, añade, ofrece "una nueva visión de la metástasis".

En una investigación presentada esta semana en la revista *Nature Cancer*, Massagué y su equipo demuestran que las células que inician las metástasis utilizan de manera maliciosa un mecanismo que, en los tejidos sanos, es beneficioso. Se trata de un mecanismo que permite regenerar los tejidos cuando sufren una rotura.

El investigador ha transformado el estudio de cómo se diseminan los tumores

Líder científico

JOSEP CORBELLA Barcelona

Cuando Joan Massagué decidió abordar el problema de la metástasis hacia el año 2002, era ya una figura mundialmente reconocida en investigación del cáncer por sus trabajos sobre la proteína TGF-beta. Pero "tiene la gran virtud de plantearse siempre cuál es la pregunta más relevante", destaca Roger Gomis, investigador Icrea en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB) en Barcelona que se formó con Massagué en Nueva York.

Lo más importante que había que investigar, pensó Massagué, eran las metástasis, que nadie comprendía bien y que causan la mayoría de muertes por cáncer, lo que le llevó a salir de su zona de confort de TGF-beta. Se basó inicialmente en modelos de ratón, que le permitían analizar distintas variables de manera independiente. Su estrategia fue recibida con escepticismo por otros investigadores, que pensaban que eran modelos demasiado simples para estudiar un fenómeno tan complejo como la metástasis. Pero el tiempo ha dado la razón a Massagué. Su primer trabajo en este campo, publicado en el 2003 en *Cancer Cell*, ha sido citado 1.700 veces en la literatura científica. No en vano, estableció el marco teórico y la base experimental de las investigaciones posteriores sobre metástasis, explica Joaquín Arribas, otro discípulo de Massagué, actualmente en el Instituto de Oncología de Vall

d'Hebron (VHIO). Desde entonces, Massagué se ha convertido en la figura de referencia en investigación sobre metástasis.

"Ha sentado las bases para comprender los distintos aspectos del problema en toda su complejidad, incluyendo cómo las células salen del tumor primario, cómo sobreviven en el torrente sanguíneo, cómo se evaden del sistema inmunitario, cómo anidan en un órgano distante, cómo se mantienen durante años en un estado de latencia y cómo después vuelven a proliferar",

Tiene numerosos discípulos y ha llevado a muchos otros a trabajar en esta línea de investigación

destaca Eduard Batlle, del IRB. "Tiene numerosos discípulos y ha llevado a muchos otros a trabajar en esta línea de investigación. Ha tenido un efecto tractor muy importante", añade Roger Gomis, quien destaca que "Massagué aúna una gran creatividad científica con una capacidad de análisis brutal".

Afincado en EE.UU. desde 1982, siempre ha mantenido un estrecho vínculo personal y profesional con Catalunya, donde contribuyó de manera decisiva a impulsar el IRB y el Barcelona Institute of Science and Technology (BIST).●



Joan Massagué, junto a Karuna Ganesh, primera autora de la investigación sobre cáncer colorrectal



Para ello, las células segregan una molécula llamada LICAM que favorece la adhesión entre células y permite sellar las heridas. Esta misma molécula es utilizada por algunas de las células que escapan de un tumor para adherirse a otros tejidos e iniciar las metástasis.

Trabajos anteriores del laboratorio de Massagué habían detectado que LICAM está presente en metástasis procedentes de distintos tipos de tumores (mama, pulmón, riñón y colorrectal) que afectan a distintos órganos (cerebro, pulmón, hígado y hueso). El nuevo trabajo, basado en tumores colorrectales, revela el mecanismo por el que LICAM inicia las metástasis.

Los resultados muestran que las metástasis no se producen por una selección natural de células del tumor primario con mutaciones genéticas que las habilitan para colonizar otros órganos. "Olvidémosnos de las mutaciones que causan metástasis. No hay muchas, tal vez ninguna", declara Massagué.

"Este concepto de que las células que causan metástasis no adquieren mutaciones nuevas es novedoso e importante", señala Joaquín Arribas, investigador Icrea

en el Instituto de Oncología de Vall d'Hebron (VHIO) que se formó en el laboratorio de Massagué en Nueva York en los años 90. "Cambia el campo de juego de la investigación sobre metástasis".

Una de las implicaciones de este descubrimiento es que las células madre que causan los tumores pri-

TRASCENDENCIA CIENTÍFICA

Cambia la comprensión de cómo las células tumorales colonizan órganos distantes

RELEVANCIA CLÍNICA

Ya se han desarrollado anticuerpos contra una molécula clave en el inicio de las metástasis

marios son distintas de las que causan metástasis. Por lo tanto, los modelos basados en el crecimiento de tumores primarios no son adecuados para comprender las metástasis ni para ensayar fármacos contra ellas.

Una segunda investigación del laboratorio de Massagué presentada la semana pasada en *Nature* confirma que las metástasis se deben a la reprogramación de células tumorales, que adquieren propiedades de células madre regenerativas. En este caso la investigación se ha centrado en metástasis hepáticas de cáncer de páncreas. Los resultados identifican las moléculas que permiten a las células tumorales atrincherarse en el hígado. Se trata de moléculas implicadas en el desarrollo embrionario y en la fibrosis –la formación de tejido conectivo, como en una cicatriz–, lo que indica que el proceso de metástasis se basa en la reprogramación.

Una tercera investigación dirigida por Massagué que ha explorado las metástasis causadas por tumores pulmonares apunta en la misma línea.

"Partiendo desde diferentes perspectivas y estudiando diferentes tipos de tumor, llegamos al resultado común de que las metástasis están causadas por células tumorales que actúan como células madre regenerativas", resume Massagué.

Estos trabajos "confirman que las metástasis son un proceso muy complejo", destaca Joan Seoane, que fue investigador posdoctoral en el laboratorio de Joan Massagué de 1998 al 2003 y actualmente es investigador Icrea en el Instituto de Oncología de Vall d'Hebron (VHIO). "Sólo si comprendemos esta complejidad podremos desarrollar tratamientos eficaces contra las metástasis", que es uno de los grandes retos pendientes de la investigación del cáncer. "Los nuevos resultados son un avance relevante hacia este objetivo".

Precisamente con el objetivo de trasladar los resultados de sus investigaciones a los pacientes, el equipo de Massagué ha desarrollado anticuerpos contra la molécula LICAM –la que permite a las células que escapan de un tumor adherirse a otros tejidos–. En ensayos con cultivos de células tumorales de pacientes, estos anticuerpos han resultado altamente eficaces contra aquellas células que tienen niveles elevados de la molécula.

El equipo del Instituto Sloan Kettering ha iniciado ensayos de los anticuerpos en ratones para tratar metástasis incipientes. También tiene ensayos en curso en ratones para tratar de eliminar las células metastásicas que puedan quedar después de tratamientos de quimioterapia o inmunoterapia.

"Desarrollar fármacos contra las metástasis es más complicado que hacerlo contra los tumores primarios, porque comprendemos peor la biología de las metástasis y porque los ensayos clínicos serán más largos y costosos", advierte Eduard Batlle, investigador Icrea en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB). "Pero tenemos que aprender a prevenir y tratar las metástasis para seguir reduciendo la mortalidad del cáncer. Los nuevos resultados de Joan Massagué son un avance muy importante en esta dirección". ●



KARSTEN MORAN/MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER