

Tot per frenar la m

Els científics treballen per completar el mapa de la metastasi. El pas següent serà trobar on hauran d'actuar els nous medicaments

✱ MÒNICA L. FERRADO

Fa unes setmanes, la notícia que l'investigador català Joan Massagué havia trobat una de les claus de la metastasi obria noves esperances davant una batalla que algun dia, no gaire llunyà, es podrà vèncer: la metastasi, que causa el 90% de les morts per càncer. Cada cop es coneixen més bé els mecanismes moleculars que fan que uns tumors siguin més proclius que altres a donar lloc a cèl·lules malignes que acaben envaint altres òrgans. L'objectiu últim és trobar les dianes sobre les quals haurien d'actuar futurs fàrmacs per frenar el procés.

De dianes, però, ja n'hi ha moltes sobre la taula. N'hi ha de relacionades amb la metastasi al cervell –com l'estudi de Massagué–, al pulmó i als ossos; aquesta última amb tractaments experimentals que ja s'apliquen en pacients amb resultats força bons. Es creu que hi pot arribar a haver més d'un centenar d'alteracions que farien que la cèl·lula arribés a saltar-se totes les barreres biològiques que no li permeten moure's, expandir-se a altres òrgans i proliferar quan no ho ha de fer. Per tractar la metastasi, però, no serà necessari atacar totes aquestes alteracions, sinó trobar quines són més determinants i trobar l'abordatge terapèutic que, probablement, anirà cap a una medicina personalitzada.

Se sap que cada tumor té molts subtipus. I cadascun té susceptibilitats diferents a la metastasi. "Cap on van les farmacèutiques és a buscar grups poblacionals importants, mecanismes que es puguin aplicar a un 15% de la població", afirma Roger Gomis, investigador ICREA i cap del grup Control de Creixement i Metastasi del Càncer a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB). Hi ha en marxa diverses estratègies.

Predir per actuar Nous tests per determinar el risc de patir metastasi

El grup que lidera Gomis treballa per identificar els gens que, de manera selectiva, actuen com a mediadors de la metastasi de càncer de mama cap a òrgans específics com els ossos. Volen trobar dianes moleculars que permetin desenvolupar un test de diagnosi per saber si un tumor primari desenvoluparà metastasi o no. "S'aplicaria –diu Gomis– a aquest tipus de càncer, el que més afecta les dones, un 60%, i que, malgrat ser el de més bon pronòstic, en una quarta part hi ha metastasi, amb casos que apareixen fins i tot 20 anys després d'haver eliminat el tumor primari". "Hi ha un fàrmac

–afegeix– que està donant bons resultats si es pren com a prevenció després d'extirpar el tumor primari, però, esclar, no se'l prendran totes les dones si no saben segur que el seu risc és real", explica Gomis.

Proliferar i migrar

Les mutacions que perverteixen les cèl·lules tumorals

Perquè es produeixi una metastasi, les cèl·lules tumorals han de seguir un llarg camí. No tan sols han de trobar com multiplicar-se, sinó també com expandir-se. En aquest procés hi intervenen no només els gens, sinó també altres molècules, com els microRNA, que també estudia Massagué. El 2005 en va descobrir de relacionats amb el càncer de mama i la metastasi al pulmó. Aquestes petites molècules són com semàfors vermells que paren l'activitat d'un grup de gens, i si deixen de funcionar els gens es manifesten quan no ho han de fer. Un 30% dels gens humans estan controlats per aquestes petites molècules.

Evitar l'angiogènesi Atacar l'ecosistema on viuen les cèl·lules metastàtiques

Els òrgans on es produeixen metastasis amb més freqüència són el cervell, els pulmons, el fetge i els ossos, que són els més irrigats per la sang, que facilita el transport de les cèl·lules malignes i el procés d'angiogènesi, és a dir, de construcció de vasos sanguinis nous que hauran d'alimentar el nou tumor. No obstant, malgrat tenir litres i litres de sang, les metastasis de cor són molt excepcionals. Per evitar el creixement de nous tumors una estratègia pot ser evitar l'angiogènesi. Investigadors de l'Hospital de la Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) acaben de publicar els resultats d'un assaig clínic en fase III amb un tractament que inhibeix l'angiogènesi tumoral en pacients amb càncer de cervix recurrent i metastàtic que augmenta la supervivència de les malaltes en un 30%. Els resultats s'acaben de publicar a *The New England Journal of Medicine* (NEJM).

Activar l'autodefensa Reactivar els enemics naturals de les cèl·lules tumorals

La clau que ha identificat l'equip que dirigeix Joan Massagué a l'Institut Sloan Kettering de Nova York és la plasmina, un enzim amb efectes anticoagulants a la sang i que al



a

Ciència

metàstasi



INVASIÓ
Les parts del cos on es produeix metàstasi amb més freqüència són el cervell, el pulmó, el fetge i els ossos, uns òrgans per on passa molta sang

cervell actua com a defensa contra les cèl·lules invasores que arriben d'altres òrgans. De fet, la majoria de les cèl·lules canceroses que s'infil·tren al cervell moren així. La recerca ha permès descriure els dos mecanismes que s'activen perquè aquest enzim compleixi el seu paper protector. Les poques cèl·lules malignes que s'escapen utilitzen com a mediador una molècula, la LICAM, clau per aconseguir el seu objectiu maligne: proliferar i envair el cervell. I és precisament aquesta molècula la que podria convertir-se en una diana.

Quan salta el fre

Evitar que les cèl·lules cancerigènes s'escapin

Al voltant del 15% dels tumors de mama tenen una sobredosi de còpies d'un gen, el gen EMSY. Les persones amb aquest perfil genètic tenen un tumor altament metastàtic, explica Manel Esteller, investigador ICREA i director del programa d'epigenètica i biologia del càncer de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Idibell). Recentment, l'investigador català signa un estudi conjunt amb la Universitat de Cambridge en el qual s'ha descobert que l'excés de còpies d'aquest gen induïx la pèrdua dels factors protectors de metàstasi. Són capaços de reclutar múltiples molècules per apagar l'activitat de gens antimetàstasi com l'anomenat microRNA-31. Els investigadors han pogut comprovar que si es disminueix la funció de l'EMSY els factors protectors de la metàstasi es tornen a activar i no es dissemina el tumor. "Això podria despertar l'interès en la recerca de fàrmacs capaços de bloquejar la proteïna EMSY", afirma Esteller. —

GRANS DELINQÜENTS QUE S'ESCAPEN DE TOT

Perquè es produeixi una metàstasi, les cèl·lules del tumor primari han de seguir un llarg i complicat camí d'obstacles que tan sols les més preparades, probablement les que acumulen més alteracions, són capaces d'anar passant. Per frenar la metàstasi cal poder actuar en algun d'aquests parany. Quan s'escapen del tumor primari, viatgen pels vasos sanguinis o el sistema limfàtic. Per envair un nou òrgan, han adquirit la clau que els permet trencar el vas sanguini o limfàtic. A continuació, han de tenir l'habilitat de crear un entorn procliu per créixer i desenvolupar els vasos sanguinis que alimentaran el nou tumor. També han de trobar com escapar-se dels atacs del sistema immunitari. Durant tot aquest procés, doncs, les cèl·lules metastàtiques acaben transformant-se fins que ja no s'assemblen a les del tumor original.