

## LA CIENCIA BÁSICA Y SU APLICACIÓN

# Pronosticador de metástasis

**Científicos del IRB Barcelona** trabajan en un test para diagnosticar el riesgo de expansión del cáncer de colon **≡ El 15% de los afectados** parecen indemnes y no necesitarían quimioterapia

ANTONIO MADRIDEJOS  
BARCELONA

Los tumores de colon tienen una gran capacidad para hacer metástasis en otros órganos, fundamentalmente en el hígado, gracias a un proceso de colonización en el que desempeñan un papel fundamental las células del órgano receptor, como demostró el año pasado un equipo del Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona). Ahora, los mismos autores de aquel trabajo, coordinados por Eduard Batlle y Elena Sancho, trabajan en la puesta a punto del test de diagnóstico que permita determinar qué pacientes tienen riesgo de sufrir metástasis. Y cuáles no.

Los tumores de colon no solo son muy frecuentes, sino que presentan una gran tasa de metástasis, «**más del 40% de los casos**», dice Batlle, investigador con un contrato ICREA de la Generalitat. Y más de la mitad la hacen en el hígado. «**En su proceso de diseminación, es el primer lugar que encuentran las células tumorales. Allí se quedan atrapadas**», resume Sancho.

El proceso es técnicamente el siguiente. Cuando las células madre tumorales llegan al hígado, liberan en el ambiente una molécula llamada TGF-beta. Las células del entorno, el conocido como estroma, responden a la presencia del TGF-beta liberando otra molécula (interleucina-11) que a su vez induce en las células tumorales una serie de cambios genéticos que le confieren la capacidad de sobrevivir en el nuevo órgano colonizado.

## Como la planta y el sustrato

«**Cuando se diseminan, las células tumorales requieren interactuar con las células del órgano que colonizan** -explica Batlle-. **Lo que nosotros descubrimos son las señales que utilizan las células tumorales para instruir a las células del ambiente, así como las señales que estas últimas, ya perversas, envían a las tumorales para ayudarles a sobrevivir**». Si esta comunicación no se produce, mueren y no colonizan. En definitiva, no hay metástasis. Batlle lo explica con una metáfora: «**Podemos predecir si una planta crecerá mirando si el terreno está fertilizado**».

«**Años después de ser operados, hay muchos pacientes que recaen** -relata Batlle-. **Y eso es porque las células ya se habían diseminado antes de que el tumor fuera diagnosticado**». La terapia habitual consiste en extirparlo y, dependiendo de la gravedad, aplicar al paciente quimioterapia u otras drogas. El interés del estudio del IRB radicaba esencialmente en que



▶ **Autores** ▶ Elena Sancho y Eduard Batlle, en el Laboratorio de Cáncer Colorrectal del IRB Barcelona.

## elementos

### DROGAS PROMETEDORAS

Los investigadores también han demostrado que eliminando la señal de TGF-beta en el estroma (el ambiente que rodea las células tumorales) se bloquea la iniciación de la metástasis. Para ello usaron un inhibidor que está en fase clínica para otras enfermedades. Lo hicieron con ratones portadores de tumores agresivos de colon. «Nuestro estudio sugiere que estas drogas también servirían para prevenir las metástasis en cáncer de colon», resume Sancho.

### GRAN INCIDENCIA

El tumor de colon es el segundo cáncer más frecuente del mundo. Cada año se diagnostican 1,2 millones de casos nuevos y mueren 500.000 personas (unas 2.500 en Catalunya y 15.000 en el conjunto de España).

### FUNDACIÓN BOTÍN

El desarrollo del test Colostage está apoyado económicamente (un millón de euros) por la Fundación Botín a través del Programa Mind The Gap de ayuda a la transferencia tecnológica.

se detectaron ciertos genes responsables de esa diseminación. «**Empezamos a ser capaces de predecir quiénes desarrollarán metástasis y quiénes no**», sintetiza Batlle.

Cuando se extirpa el tumor mediante cirugía, es posible obtener unas células y hacer el análisis. «**Conocer los resultados no evitará que haya metástasis** -dice Sancho-, **pero sí dirá quiénes tienen riesgo y quié-**

## El análisis del tumor extirpado daría pistas claras de la capacidad posterior de diseminación

nes no». Esta herramienta de diagnóstico tiene muchas ventajas. «**Por ejemplo, ayudará a los oncólogos a determinar qué pacientes no necesitan quimioterapia o necesitan un tratamiento menor**». O, en el extremo opuesto, quiénes tienen un alto riesgo y requieren un tratamiento más agresivo y más continuo. En este sentido, Batlle y Sancho recuerdan que la quimioterapia puede tener efectos secundarios graves, además de suponer un gasto muy notable.

Los análisis genéticos realizados

con 345 pacientes de tres hospitales de Barcelona permitieron descubrir que al menos un 15% de los afectados por un cáncer de colon (y a los que se les ha extirpado el tumor) nunca desarrollan metástasis. Batlle considera que no se trata de una cuestión de herencia genética, sino de un proceso azaroso. No hay perfiles más proclives. Ni edades. «**Los tumores evolucionan durante 10 o 15 años, muy lentamente, y algunos adquieren entonces estas propiedades. Otros nunca las desarrollan**».

Sin embargo, tener «**resultados experimentales muy robustos**» no significa que ya esté a punto el kit de diagnóstico, que han denominado Colostage. «**Siempre hay un agujero entre el descubrimiento en el laboratorio y su aplicación**», expone Batlle, quien recuerda que su equipo en el IRB lleva cinco años en este campo y posiblemente queden cinco más. Para empezar, es necesario confirmar los primeros resultados con un grupo de pacientes mayor. Luego, la prueba de diagnóstico debe fijar claramente cómo se procesa la muestra, cómo se han de medir los genes y otros muchos requisitos legales. En cualquier caso, Batlle considera que sería un test de uso sencillo. «**Es hermoso** -concluye Elena Sancho-: **investigar es como escribir en un libro en blanco**». ≡

## EL ADN de la semana

PERE  
Puigdomènech



## Agresividad

**E**n el último número de la revista *Cell* se ha publicado un estudio en el que se demuestra que hay una zona del cerebro de los ratones que es necesaria para que tanto hembras como machos tengan apetito sexual. Además, en el caso de los machos, la misma zona también parece ser clave para el comportamiento agresivo.

El experimento, realizado por investigadores de la Universidad de California en San Francisco, ha consistido en destruir unas 2.000 neuronas de una zona del hipotálamo situada en la base del cerebro y que con anterioridad se había visto que es diferente en machos y hembras. Han demostrado que en ambos casos los animales dejan de interesarse por tener relaciones con el otro sexo, y además los machos pierden agresividad. La pregunta es si de todo ello podremos extraer alguna conclusión respecto a los humanos.

## Una zona del hipotálamo parece clave en la existencia del apetito sexual

En primer lugar hay que recordar que el experimento se ha realizado con roedores. Es cierto que todos los mamíferos nos parecen y que el ratón es un buen modelo para muchos estudios. Pero también es seguro que en el cerebro somos muy diferentes. Lo que sucede es que el resultado cuadra bastante con lo que se puede esperar de un comportamiento primitivo. Encontrar una pareja para mantener relaciones sexuales ha requerido siempre una cierta dosis de atrevimiento y ese papel lo han tenido tradicionalmente los machos.

Este comportamiento puede tener una faceta negativa, por ejemplo en la violencia de género, que se produce mucho más a menudo de hombre hacia mujer que al revés. También se podría aceptar que si los machos no hubieran estado preparados para adoptar un cierto nivel de iniciativa en la corte a las mujeres, la especie humana habría desaparecido. Pero ningún resultado en ratones puede exculpar a nadie de cómo se comporta: nuestra especie ha evolucionado y la sociedad tiene maneras de corregir aquellos aspectos del comportamiento que tienen consecuencias que no queremos aceptar. ≡