

**Avance en investigación oncológica**

Massagué descubre el origen de las metástasis

Nuevas terapias intentarán evitar que el cáncer se extienda a otros órganos

JOSEP CORBELLÀ

Barcelona

Después de diez años investigando cómo se originan las metástasis, el científico Joan Massagué ha descubierto por fin un mecanismo que parece ser imprescindible para que las células cancerosas se extiendan a otros órganos. Si se consigue inactivar este mecanismo, espera Massagué, se podrá evitar una parte sustancial de las metástasis y reducir de manera significativa la mortalidad del cáncer. Su laboratorio en el Centro Memorial Sloan Kettering de Nueva York (EE.UU.) ya

Otro científico español en Nueva York

■ La investigación sobre el origen de las metástasis que ha dirigido Joan Massagué tiene como primer autor a otro investigador español, Manuel Valiente. Natural de Zaragoza, hizo la tesis doctoral en el Instituto de Neurociencias de Alicante bajo la dirección de Óscar Marín. Tras formarse



MSKCC

Javier Valiente**ESPERANZA**

Fármacos contra la molécula L1CAM podrían evitar gran parte de las invasiones

DIFICULTAD

El investigador advierte que diseñar los tratamientos "no será fácil"

ha empezado a trabajar en la creación de anticuerpos que impidan las metástasis y tiene previsto ensayarlos en ratones. Aunque los resultados son prometedores, Massagué advierte que "no será fácil" y que "el éxito no está asegurado".

Las metástasis son la causa de la mayoría de muertes por cáncer, recuerda el investigador, ya que gran parte de tumores primarios no afectan a órganos vitales, pero las metástasis sí lo hacen.

Por esta razón, a principios de la década pasada Massagué tomó la decisión estratégica de no seguir estudiando los tumores primarios como hacían otros investigadores del cáncer y de centrarse en el estudio de las metástasis.

Durante los últimos diez años, ha avanzado paso a paso poniendo las primeras piezas del rompecabezas. Cada pieza era un avance, pero eran piezas inconexas que no ofrecían una visión de conjunto. "Ahora, por primera vez, tenemos lo que parece ser un mecanismo fundamental de colonización de las metástasis", declaró el lunes en una entrevista telefónica desde Nueva York.

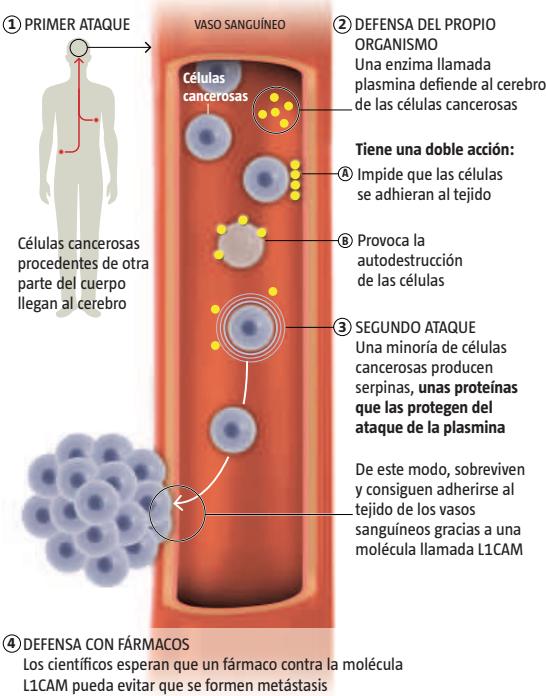
Parece. El matiz es obligado en el punto en que se encuentra ahora la investigación. Los últimos resultados, presentados ayer en la revista *Cell*, explican cómo los cánceres de mama y los de pulmón crean metástasis en el cerebro. En los próximos meses, Massagué espera demostrar que las metástasis a otros órganos, así como las que están causadas por otros tipos de tumor, se basan en el mismo mecanismo. "Si esto es así, como sospechamos, daría pie a desarrollar fármacos específicos contra las metástasis".

La pieza clave del mecanismo que ha identificado el equipo de Massagué es la plasmina, una enzima conocida sobre todo por su efecto anticoagulante de la sangre. En el cerebro, la plasmina tiene además un efecto protector frente a agresiones externas como –entre otras– las células cancerosas que llegan de otros órganos a través de la sangre.

La plasmina, según han descubierto los investigadores del Memorial Sloan Kettering, tiene una doble acción protectora frente a las células cancerosas. Por un lado, impide que se adhieran a la pared externa de los vasos sanguíneos.

**En el IRB.** Massagué, en un laboratorio del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Una nueva estrategia contra las metástasis



FUENTE: Joan Massagué

Alan Jürgens / LA VANGUARDIA



Recorte en color % de ocupación: 148,01 Valor: 33542,99€

Periodicidad: Diaria

Tirada: 202.488

Difusión: 172.263

LOS DATOS DEL CÁNCER EN CATALUNYA
Fuente: Departament de Salut**El más frecuente en hombres**
PRÓSTATA
4.258 casos/año
21,3% de los cánceres masculinos**El más frecuente en mujeres**
MAMA
3.907 casos/año
28,6% de los cánceres femeninos**El que más muertes causa**
PULMÓN
3.161 muertes/año
entre hombres y mujeres**TOTAL DE CASOS DE CÁNCERES DIAGNOSTICADOS**
43.715 en un año**TOTAL DE MUERTES POR CÁNCER**
15.724 en un año

ÁLEX GARCÍA / ARCHIVO

neos y, a partir de ahí, puedan proliferar y formar un nuevo tumor. Por otro, provoca la autodestrucción de las células tumorales.

Este mecanismo es altamente eficaz y elimina un elevado porcentaje de las células tumorales que acceden al cerebro. Esto explica que las metástasis se formen en general más tarde en el cerebro que en otros órganos. Sin embargo, una pequeña minoría de aquellas células acaban desarrrollando un escudo para protegerse del ataque de la plasmina.

Las pocas células que quedan protegidas de la plasmina recuperan así la capacidad de adherirse a los vasos sanguíneos. Para ello, utilizan una molécula llamada LICAM que tiene propiedades adhesivas. Además, evitan auto-destruirse. Tienen por lo tanto vía libre para anidar en el cerebro y proliferar.

Es en este punto donde se abre una oportunidad de actuar contra las metástasis. Con un fármaco capaz de bloquear la molécula LICAM, las células cancerosas ya no podrían adherirse a los vasos sanguíneos y formar nuevos tumores. Este tipo de fármaco aún no existe pero es posible crearlo, destaca Massagué. De hecho, su equipo de investigación ya está diseñando un anticuerpo contra LICAM con el objetivo de ensararlo en ratones.

Falta comprobar, por supues-

to, que el mecanismo que origina las metástasis en el cerebro sea el mismo que origina las metástasis en otros órganos. "Nuestra hipótesis es que, en muchos casos, las células iniciadoras de metástasis deben ser capaces de interactuar de este modo con los vasos sanguíneos, por lo que es probable que el mecanismo sea el mismo". El equipo de Massagué ya tiene

comunidad científica de España y preside el comité científico asesor del Institut de Recerca Biomédica (IRB) de Barcelona y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en Madrid. "Pensamos que en otros órganos, o tal vez en el tumor primario".

Si se confirma que la hipótesis es correcta, y si se desarrollan fármacos eficaces contra la molécula LICAM, "en teoría podrían llegar a ser útiles para cualquier persona a la que se haya diagnosticado un tumor; pero en la práctica tendremos que ir paso a paso", declara Massagué, quien advierte de la "extrema complejidad de la metástasis" y prefiere evitar el triunfalismo.

Primero habrá que ensayar los fármacos en animales. Habrá que demostrar que son eficaces y que sus efectos secundarios son tolerables. Y, si llegan a ser aprobados para el tratamiento de pacientes, en un principio se administrarían probablemente a personas que ya han tenido metástasis y han sido tratadas, pero que tienen un riesgo alto de recidiva.

"Pensamos que el mecanismo que hemos descubierto puede ser muy importante", declara Massagué. "Pero su importancia real sólo la conoceremos en el futuro, cuando nosotros y otros laboratorios lo confirmemos con resultados adicionales".

RELEVANCIA

La expansión del tumor es la causa de la mayoría de las muertes por cáncer

FUTURO

Falta verificar que el proceso observado en el cerebro se repite en otros órganos

investigaciones en marcha para comprobarlo. "Lo averiguaremos en los próximos meses".

Un dato a favor de esta hipótesis es que, cuando las células que causarán metástasis llegan al cerebro, ya saben cómo interactuar con los vasos sanguíneos. "¿Dónde lo han aprendido?", se pregunta el investigador, que mantiene un contacto permanente con la



Nuevos avances contra el cáncer

LA ciencia médica ha dado un importante paso en la lucha contra la metástasis, la temida palabra que explica la causa de la mayoría de muertes por cáncer. Un científico barcelonés, Joan Massagué, que lleva más de diez años investigando cómo combatirla, ha logrado descubrir uno de los principales mecanismos por los que las células cancerosas de un tumor primario se extienden y dañan órganos vitales del cuerpo. A partir de este hallazgo, Massagué y su equipo han empezado a trabajar en anticuerpos que impidan la progresión de este proceso.

Como sucede en las primeras fases de toda investigación científica, hay que ser muy prudentes para no crear falsas expectativas. Todo está todavía en fases muy primarias. El propio Massagué, que pronto empezará a experimentar en ratones, reconoce que el éxito no está asegurado. Pero no se puede ocultar que ofrece un enorme horizonte de esperanza para los afectados por cáncer, sobre la base de la creación de fármacos específicos contra las metástasis. Llegar hasta este extremo, sin embargo, requiere todavía muchas más experimentaciones y comprobaciones médicas y farmacéuticas, y eso llevará todavía bastante tiempo.

La decisión estratégica de Massagué de dirigir sus investigaciones más allá de los tumores primarios y

centrarse en la primera causa de muerte de los enfermos de cáncer es la clave de su descubrimiento. Este científico, licenciado en Farmacia y doctor en Bioquímica por la Universitat de Barcelona, ha desarrollado la mayor parte de su trayectoria científica en Estados Unidos y ha realizado dichas investigaciones en su laboratorio del centro Memorial Sloan Kettering de Nueva York, cargo que compatibiliza con el asesoramiento científico del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona.

Combatir el cáncer es uno de los grandes retos de la humanidad, ya que pese a los avances médicos la progresión de esta enfermedad no deja de aumentar. Según los últimos datos conocidos, el número de casos de cáncer diagnosticados en el mundo se elevó a 14,1 millones en el 2012, lo que supone un aumento del 11% respecto a los 12,7 millones del año 2008.

El trabajo de Massagué es un ejemplo más –en este caso, muy cercano a nosotros– de que día tras día, con un esfuerzo constante, se lucha contra el cáncer con todos los medios posibles. Si gracias a su descubrimiento se lograse poner freno a las metástasis, la tasa de mortalidad de esta enfermedad se reduciría drásticamente. De ahí la expectación que suscitan las investigaciones de este científico.

El líder tranquilo

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Joan Massagué siempre ha preferido hacer pocas cosas muy bien que hacer muchas cosas no tan bien. Quienes han trabajado con él destacan que sabe concentrar sus esfuerzos en unas pocas investigaciones muy importantes y no dispersarse en líneas de trabajo accesorias. Cuando asesora a políticos en España, algunos de los cuales incluso le hacen caso, les aconseja que apuesten por la investigación de excelencia antes que por el café para todos. La calidad antes que la cantidad.

Suele llegar al trabajo a las nueve de la mañana y salir a las siete de la tarde, en lugar de desfondarse en jornadas maratonianas. Se reserva un tiempo por la mañana para desayunar con su mujer, Roser Salavert. Le gusta ir a comer a casa a mediodía, en el Upper East Side de Manhattan, a pocos cientos de metros del Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering donde trabaja. "Es una comida ligera, pero me va bien para desconectar y trabajar después mejor por la tarde", explica. Salen a cenar juntos una vez por semana, preferentemente en algún restaurante japonés o francés tipo brasserie. Y los fines de semana, a menos que un viaje de trabajo o algún otro compromiso de agenda lo impida, salen de Nueva York y van a la segunda residen-

Prefiere aprovechar al máximo las horas de trabajo que hacer jornadas maratonianas

**Le gusta ir a comer a casa a mediodía:
"Me va bien para desconectar y trabajar mejor por la tarde"**

cia que tienen en Connecticut. En fin, un tipo normal que lleva una vida normal.

Y, sin embargo, lo que hace Joan Massagué en Nueva York no es del todo normal. Dirige el Instituto Sloan Kettering, que cuenta con más de mil científicos y un presupuesto de casi 400 millones de euros anuales. Los descubrimientos que ha hecho su equipo en el último cuarto de siglo, citados más de 35.000 veces en la literatura científica, le han convertido en una figura de referencia en el estudio del cáncer. A sus 60 años, se mantiene en primera línea de la investigación. Y en su último trabajo, presentado esta semana, ha descubierto cómo se originan las metástasis –o por lo menos muchas metástasis–, un avance que puede abrir la vía a reducir de manera significativa la mortalidad del cáncer.

"Lleva una vida normal, pero



joan massagué

EL CIENTÍFICO DE LAS METÁFORAS

"Pescamos en aguas turbias y muy profundas. Lanzamos la red sin saber lo que vamos a descubrir, pero sabemos que hay mucho más allí oculto de lo que somos capaces de ver", explica Joan Massagué para ilustrar como es su trabajo de investigador del cáncer. "El talento del investigador consiste en saber dónde tirar la red y, después de ver lo que ha salido, saber dónde la tiene que tirar la vez siguiente".

Con una habilidad natural para la asociación de ideas, Massagué recurre con frecuencia a metáforas para ex-

presar sus ideas. Para explicar cómo forman metástasis las células cancerosas, dice que "se adhieren a los vasos sanguíneos como osos panda trepando por un árbol". Para advertir sobre los efectos de los recortes en la investigación, dice que "el edificio de la ciencia es muy difícil de construir, muy fácil de derribar y después muy difícil de volver a levantar".

Una década atrás, cuando desde España se le pidió consejo sobre cómo estimular la investigación científica, se inventó lo que él mismo llamó

"el símil de la empresa de artículos de piel. Si tiene una empresa y tiene que decidir si hace zapatos, cinturones, bolsos o chaquetas, ¿cómo lo decidirá? En función de los operarios que tenga, de si son buenas haciendo zapatos o haciendo bolsos, y en función de la demanda. La ciencia es lo mis-

Con traje. A medida que ha asumido más responsabilidades de gestión, ha incorporado el traje a su vestuario habitual en lugar de ponerse a diario la bata blanca del laboratorio

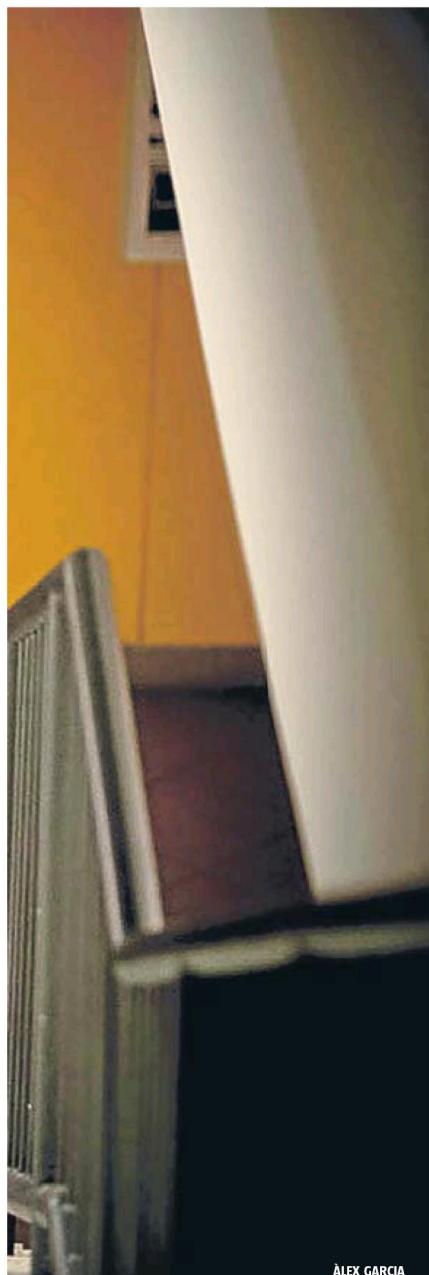
En Barcelona. Massagué ha contribuido a convertir el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) en un centro de investigación de excelencia. En la foto, en uno de sus laboratorios



ALEX GARCIA

LA VANGUARDIA Sábado, 1 marzo 2014

CÓMO ES LA VIDA EN NUEVA YORK DEL INVESTIGADOR QUE QUIERE DERROSTAR LAS METÁSTASIS



ALEX GARCIA

mo. Si crea un instituto, tendrá que decidir qué hace según los investigadores que tenga, y gestionarlo con criterios empresariales, para que los resultados sean los mejores posibles".

Pero hay un tipo de metá-

sulina en el cuerpo humano. Era un problema complejo que nadie había resuelto y Massagué pensó que, ya que sería el último trabajo de investigación que haría en su vida, intentaría hacer algo importante. Contra todo pronóstico, lo consiguió.

Sus colegas y discípulos destacan que Massagué reúne una suma de talentos que raramente se dan en una misma persona y que explican su trayectoria científica. No es algo que se pueda apren-

Tiene la ambición intelectual de plantearse problemas muy difíciles y muy importantes

Dirige un instituto de más de mil científicos y gestiona un presupuesto anual de 400 millones de euros

der en clase, ni haciendo experimentos en un laboratorio, ni yendo a congresos.

Es una ambición intelectual que le lleva a plantearse problemas difíciles e importantes, como el de la insulina o el de las metástasis. Más la visión estratégica para identificar, entre todas las posibles líneas de investigación que se bifurcan como ramas de un arbusto, cuál es la rama principal a la que merece la pena dedicarse. Más la tenacidad de perseguir los problemas hasta el final en lugar de conformarse con unos primeros resultados atractivos...

A todo ello se añade una habilidad natural para el liderazgo, imprescindible para dirigir equipos formados científicos brillantes y a menudo competitivos. La inteligencia psicológica para motivar a