



CIENTÍFICOS DEL IRB BARCELONA DESCUBREN UN PROCESO INDISPENSABLE PARA QUE EL CÁNCER DE COLON PUEDA HACER METÁSTASIS

- El estudio que publica la prestigiosa revista *Cancer Cell* revela que las células tumorales de colon necesitan aliarse con las células sanas para poder colonizar los órganos durante el proceso de metástasis.
- La presencia de la molécula TGF-beta en el entorno del tumor obliga a las células sanas a fabricar Interleucina-11 (IL-11), una proteína que modifica el programa genético de las células tumorales y les ayuda a sobrevivir durante la metástasis.
- El hallazgo abre la puerta a sustanciales mejoras en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes de cáncer de colon.

Barcelona, 12 de noviembre de 2012.- Un equipo de 17 investigadores liderado por los científicos [Eduard Batlle](#) y [Elena Sancho](#), del Laboratorio de Cáncer Colorrectal del *Institut de Recerca Biomèdica* (IRB Barcelona), ha descubierto que la capacidad de un cáncer de colon para hacer metástasis recae en las células sanas que envuelven el tumor, el denominado estroma. A pesar de que la hipótesis de la complicidad del estroma ha sido largamente debatida, esta es la primera vez que un artículo científico señala la función fundamental de las células sanas del entorno para la instauración de metástasis para un tipo de tumor específico. El descubrimiento, que publica mañana en portada la revista *Cancer Cell*, supondría un beneficio para los pacientes ya que en poco más de cinco años podría haber un test para predecir las recaídas y adaptar el tratamiento según el pronóstico. El jefe del laboratorio, **Eduard Batlle**, investigador ICREA merecedor de una *ERC Starting Grant* y premio Banco Sabadell a la Investigación Biomédica, y **Elena Sancho**, investigadora asociada, han presentado en rueda de prensa los resultados en el marco internacional de la *Conferencia Barcelona Biomed* sobre “Células Madre Normales y Tumorales”, organizada por el IRB Barcelona y la Fundación BBVA, en el Institut d’Estudis Catalans.

Las células madre tumorales corrompen a las células sanas del entorno

A través del análisis de 345 casos de pacientes de cáncer de colon extraídos de bases de datos públicas y con muestras de pacientes facilitadas por tres hospitales de Barcelona, el equipo ha podido señalar a los actores principales en un proceso de metástasis de colon. Según éste, las células madre tumorales, cuando llegan al hígado, órgano habitual de las metástasis de colon, liberan al ambiente una molécula denominada TGF-beta. Las células del entorno, como los macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células endoteliales, responden a la presencia del TGF-beta liberando otras moléculas. Los científicos han comprobado que la producción de Interleucina-11 (IL-11) por parte de las células del entorno tumoral inducen en las células

madre tumorales una serie de cambios genéticos que le confieren la capacidad de sobrevivir en el nuevo órgano colonizado.

“Este artículo proporciona un cambio de concepto”, explica **Batlle**. “Hasta ahora para saber si un paciente de cáncer de colon haría metástasis investigábamos las células tumorales. A partir de este trabajo deberemos examinar la tierra más que la semilla”. Y lo describe con un paralelismo con la jardinería: “podemos predecir si una planta crecerá mirando si el terreno, el sustrato está fertilizado. El TGF-beta sería el fertilizante que favorecería la modificación del suelo donde esta semilla tumoral podrá crecer”. Los científicos también han visto, además, que las células del tumor ya tienen esta capacidad de modificar el entorno en el órgano de partida. “Podemos saber si se producirá o no una metástasis con una medida indirecta. Es decir, si observamos que el estroma ya está modificado en el tumor primario del colon, querrá decir que las células tumorales que se diseminen tendrán la habilidad para modificar el entorno del hígado”, explica el francés **Alexandre Calon**, primer autor del artículo junto a **Elisa Espinet**, e investigador post-doctoral en el laboratorio de Batlle.

Un test de diagnóstico de recaída en cinco años

El cáncer de colon representa la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El tratamiento habitual para combatir la enfermedad combina la cirugía con la quimioterapia. Después de estos tratamientos, los pacientes presentan períodos de remisión, que pueden ser de meses a incluso años, después de los cuales un 30-40% de ellos tendrán recaídas que en la mayoría de los casos se presentan en forma de metástasis a dos órganos específicos, principalmente a hígado y, en ocasiones, a pulmón. La doctora **Elena Sancho** explica que “en unos cinco años podríamos tener en el mercado un test de diagnóstico para identificar los pacientes que están en riesgo de metástasis y ajustar el tratamiento según esa predicción”.

Los científicos han observado que alrededor del 15% de los pacientes nunca desarrolla metástasis y se correlaciona con si el estroma ha sido modificado por el TGF-beta. Esto significa que con un test de diagnóstico basado en el análisis de la signature genética del estroma (presencia de TGF-beta y de Interleucina-11, entre otras moléculas), los médicos podrán diferenciar a los pacientes con riesgo de padecer metástasis. Si los datos del estudio se confirman, entre un 10-15% de enfermos no requerirían quimioterapia, con un beneficio directo para su salud y un ahorro de recursos. Por otro lado, si el test pronostica un alto riesgo de metástasis, podría administrarse una terapia más agresiva y hacerles un seguimiento más constante.

Validación de los resultados científicos y posible futuro tratamiento para las metástasis

El equipo de investigadores también demuestra en el artículo de *Cancer Cell* que eliminando la señal de TGF-beta en el estroma bloquean la iniciación de la metástasis. Los investigadores usaron un inhibidor de TGF-beta que está en fase clínica para otras enfermedades, y administraron este fármaco a ratones portadores de tumores agresivos en el colon. Los ratones tratados con el compuesto eran resistentes a la formación de metástasis. “Este experimento con ratones nos ha servido para validar el diálogo necesario entre TGF-beta y el estroma del tumor para que se pueda producir una metástasis. Ahora bien, los resultados con ratones también indican que para aquellos pacientes con el TGF-beta activado podría ser beneficioso, si se encuentran en una fase inicial, tomar un inhibidor de TGF-beta”, explica **Batlle**.

Según han podido comprobar los investigadores, la dependencia por TGF-beta es para las fases iniciales de la metástasis. Es decir, una vez instaurada en el órgano distante, la administración del inhibidor no tiene efecto. “Aún así, debemos advertir”, dice **Batlle**, “que el desarrollo de un fármaco para tratar las metástasis de cáncer de colon se presenta muy complicado”. Hoy en día, la gran mayoría de inhibidores se deben probar primero en pacientes con un pronóstico irreversible. “Los ensayos clínicos de nuevas moléculas están pensados para incidir en el crecimiento del tumor, mientras que la molécula que hemos administrado a los ratones no actúa en el crecimiento sino en la fase inicial. En todo caso, dejamos apuntada en el artículo

esta evidencia y abrimos la posibilidad de que, en un futuro, pueda desarrollarse un inhibidor basado en el TGF-beta”, concluye el investigador.

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de médicos del Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital del Mar, el Hospital de Sant Pau y del equipo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* dirigido por **Joan Massagué**.

Joan Massagué es director adjunto del IRB Barcelona y además de las tareas directivas, impulsa la investigación en metástasis en el centro, dando apoyo y exportando tecnologías hacia los grupos de investigación. En este estudio ha participado como experto tanto en metástasis como en la molécula TGF-beta.

En el estudio también han colaborado **David Rossell**, jefe de la Plataforma de Bioestadística del IRB Barcelona, que ha sido clave para la comprensión de la ingente cantidad de datos genómicos derivados del estudio y el equipo liderado por el químico **Antoni Riera**, también del IRB Barcelona, por sus trabajos con el inhibidor de TGF-beta.

Artículo de referencia

Dependency of Colorectal Cancer on a TGF-beta-Driven Program in Stromal Cells for Metastasis Initiation

Alexandre Calon, Elisa Espinet, Sergio Palomo-Ponce, Daniele V.F. Tauriello, Mar Iglesias, María Virtudes Céspedes, Marta Sevillano, Cristina Nadal, Peter Jung, Xiang H.-F. Zhang, Daniel Byrom, Antoni Riera, David Rossell, Ramon Mangués, Joan Massagué, Elena Sancho, Eduard Batlle.

Cancer Cell (2012), 13 November (print issue)

CONCEPTOS CLAVE DEL ARTÍCULO

Células madre tumorales

No todas las células tumorales tienen las mismas propiedades. Muchas de ellas, aún siendo tumorales sólo forman parte de la masa del tumor. Por lo tanto, dentro de un tumor existe una jerarquía de células tumorales. En la cima de la jerarquía residen las células madre, que son las que desarrollan las habilidades para regenerar un tumor e instaurar una metástasis en un órgano distante.

Estroma

Es el microambiente que rodea las células tumorales. El estroma está formado por tipos celulares diferentes que son reclutados por las células cancerosas, entre los cuales: *células endoteliales* - células planas que recubren el interior de todos los vasos sanguíneos; *macrófagos* - células con capacidad inmunológica, con la función de limpieza y defensa del tejido; *fibroblastos* - células propias del tejido encargadas de la síntesis de los componentes de la matriz; *leucocitos* - células sanguíneas de respuesta inmunitaria, encargadas de defender el organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos.

El tumor es capaz de modificar la función de estas células en beneficio propio. En este estudio se observa por primera vez el papel fundamental del estroma para que las células tumorales de colon puedan instaurar una metástasis al hígado.

TGF-beta

Factor de crecimiento transformante beta. Es una proteína que controla proliferación (crecimiento y división celular) y diferenciación celular (especialización en un tipo celular determinado) entre otras funciones, en la mayoría de células. Es un tipo de citoquina que está vinculada a problemas del sistema inmunitario, cáncer, enfermedades del corazón, diabetes, Parkinson, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz y sida.

Uno de los máximos expertos mundiales en TGF-beta es el investigador Joan Massagué. El director adjunto del IRB Barcelona es reconocido internacionalmente por haber delineado en la década de los 90, la cascada de señalización de esta proteína y definido las bases para estudiar su disfunción en enfermedades.

La desregulación de TGF-beta puede resultar en desarrollo tumoral. TGF-beta ejerce efectos de supresión tumoral que las células malignas han de eludir para evolucionar hacia la malignidad. Adicionalmente, TGF-beta modula procesos como invasión celular, regulación del sistema inmune, modificación del microambiente, que las células malignas pueden explotar en beneficio propio. El mismo Joan Massagué determinó en 2008 la función principal de TGF-beta para que un cáncer de mama pueda hacer metástasis. En ese estudio con participación del IRB Barcelona, se observó que TGF-beta provocaba cambios en la propia célula tumoral, que permitían que pudiera salir del órgano primario hacia la sangre. En este estudio, lo que determinan Eduard Batlle y su equipo, es que TGF-beta corrompe el estroma del tumor para que le ayude a poder hacer metástasis.

Interleucina-11

Es una proteína producida por las células del estroma. El estudio de Batlle y Sancho en *Cancer Cell* le otorga un papel fundamental en la modificación de las células tumorales. Gracias a la señal de Interleucina-11, las células tumorales consiguen activar una serie de genes que les permiten sobrevivir en un órgano hostil durante la metástasis. Sin la acción de Interleucina-11 las células tumorales que se han diseminado a otros órganos mueren antes de poder producir una metástasis.

Metástasis

Es el del proceso por el cual las células tumorales son capaces de generar nuevos tumores en órganos distantes y diferentes al órgano primario, desde el cual han escapado. El cáncer de colon suele hacer metástasis a hígado y pulmón.

Desde los primeros estadios, los tumores liberan a la sangre células potencialmente hábiles de instaurar metástasis. Ahora bien, la metástasis es un proceso ineficiente dado que hay muy pocas células que tengan las habilidades para sobrevivir ya sea de camino hacia un nuevo órgano (hay muchas células de defensa del organismo), ya sea en un órgano diferente (una célula de colon lo tiene difícil para sobrevivir en un órgano como el hígado porque el entorno le es hostil). Desgraciadamente, las metástasis cuando se producen suelen ser de mal pronóstico para el paciente. De hecho, los estudios epidemiológicos otorgan a las metástasis el 90% de las muertes por cáncer.

Para más información:

Sònia Armengou. Oficina de prensa IRB Barcelona. 93 403 72 55 // 618 294 070
<http://www.irbbarcelona.org>

INSTITUT DE RECERCA BIOMÈDICA (IRB BARCELONA)

Creado en 2005 por la Generalitat de Catalunya y la Universidad de Barcelona, el *Institut de Recerca Biomèdica* (IRB Barcelona) es uno de los ocho centros en España reconocido en primera convocatoria con el sello **Centro de Excelencia Severo Ochoa**, del Ministerio de Economía y Competitividad. Sus 28 grupos de investigación están dedicados a la ciencia básica y aplicada en un triángulo único formado por la biología molecular y celular, la biología estructural y computacional, y la química, con expertos en proteómica, genómica, bioestadística y microscopia digital avanzada. La investigación está estructurada en cinco programas, con el objetivo común de acometer proyectos multidisciplinares capaces de abordar problemas biomédicos de impacto socioeconómico, con especial énfasis en cáncer y metástasis. Acoge 470 trabajadores de 37 nacionalidades distintas. La misión estratégica final es trasladar los resultados a la clínica y, desde su fundación, ya ha establecido tres empresas biotecnológicas. Está ubicado en el Parque Científico de Barcelona (PCB), en el campus de la Diagonal de la UB. Director: Dr. Joan J. Guinovart. Director adjunto: Dr. Joan Massagué.

Acceso a imágenes científicas, animación sobre las metástasis de colon a hígado y recursos de laboratorio con Eduard Batlle, Elena Sancho y Alexandre Calon.

<http://www.irbbarcelona.org/press>

Explicación de las imágenes científicas:

_Colon_cancer_cells&stroma.tif

Imagen microscópica de células de cáncer de colon en crecimiento rodeadas por células del estroma, principalmente fibroblastos (en verde).

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon

_Colon_epithelial_cells.tif

Las células epiteliales de colon (en azul) forman una fina capa que recubre el colon . Entre éstas se encuentran las células desde las cuales se origina el cáncer de colon.

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon

_Fibroblast.tif

Las células del estroma, como el fibroblasto de la imagen, ayudan a las células tumorales de colon a instaurar una metástasis.

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon
