



CIENTÍFICS DE L'IRB BARCELONA DESCOBREIXEN UN PROCÉS INDISPENSABLE PERQUÈ EL CÀNCER DE CÒLON PUGUI FER METÀSTASI

- L'estudi que publica la prestigiosa revista *Cancer Cell* revela que les cèl·lules tumorals de còlon necessiten aliar-se amb les cèl·lules sanes per a poder colonitzar els òrgans durant el procés de metàstasi.
- La presència de la molècula TGF-beta en l'entorn del tumor obliga a les cèl·lules sanes a fabricar Interleucina-11 (IL-11), una proteïna que modifica el programa genètic de les cèl·lules tumorals i les ajuda a sobreviure durant la metàstasi.
- La troballa obre la porta a substancials millores en el diagnosi i tractament dels pacients de càncer de còlon.

Barcelona, 12 de novembre de 2012.- Un equip de 17 investigadors liderats pels científics [Eduard Batlle](#) i [Elena Sancho](#), del Laboratori de Càncer Colorectal de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), ha descobert que la capacitat d'un càncer de còlon per fer metàstasi rau en les cèl·lules sanes que envolten el tumor, l'anomenat estroma. Tot i que la hipòtesi de la complicitat de l'estroma ha estat llargament debatuda, aquesta és la primera vegada que un article científic assenyala la funció fonamental de les cèl·lules sanes de l'entorn per la instauració de metàstasi per a un tipus de tumor específic. La descoberta, que publica demà en portada la revista *Cancer Cell*, suposaria un benefici per als pacients ja que en poc més de cinc anys podria haver-hi un test per predir les recaigudes i adaptar el tractament segons el pronòstic. [Eduard Batlle](#), investigador ICREA mereixedor d'una *ERC Starting Grant* i premi Banc de Sabadell a la Investigació Biomèdica, i [Elena Sancho](#), investigadora associada, han presentat en roda de premsa els resultats de l'estudi en el context de la *Conferència Barcelona Biomed* sobre "Cèl·lules Mare Normals i Tumorals", organitzada per l'IRB Barcelona i la Fundació BBVA, a l'Institut d'Estudis Catalans.

Les cèl·lules mare tumorals corrompen les cèl·lules sanes de l'entorn

A través de l'anàlisi de 345 casos de pacients de càncer de còlon extrets de bases de dades públiques i amb mostres de pacients facilitades per tres hospitals de Barcelona, l'equip ha pogut assenyalar els actors principals en un procés de metàstasi de còlon. Segons aquest, les cèl·lules mare tumorals, un cop arriben al fetge, lloc habitual de les metàstasis de còlon, alliberen a l'ambient una molècula anomenada TGF-beta. Les cèl·lules de l'entorn, com ara els macròfags, els leucòcits, els fibroblasts i les cèl·lules endotelials, responen a la presència del TGF-beta alliberant altres molècules. Els científics han comprovat que la producció d'Interleucina-11 (IL-11) per part de les cèl·lules de l'entorn tumoral indueix en les cèl·lules mare tumorals una sèrie de canvis genètics que li confereixen la capacitat de sobreviure en el nou òrgan colonitzat.

“Aquest article proporciona un canvi de concepte”, explica **Batlle**. “Fins ara per a saber si un pacient de càncer de còlon farà metàstasi investigàvem les cèl·lules tumorals. A partir d’aquest treball caldrà mirar el sòl i no tant la llavor”. I ho descriu fent un paral·lelisme amb la jardineria: “podem predir si una planta creixerà mirant si el terra, el substrat està fertilitzat. El TGF-Beta seria el fertilitzant que afavoriria la modificació del subsòl on aquesta llavor tumoral podrà créixer”. Els científics també han vist, a més, que les cèl·lules del tumor ja tenen aquesta capacitat de modificar l’entorn a l’òrgan de partida. “Podem saber si es produirà o no una metàstasi fent una mesura indirecta. És a dir, si observem que l’estroma ja està modificat en el tumor primari del còlon, vol dir que les cèl·lules tumorals que es disseminin tindran l’habilitat per modificar l’entorn del fetge”, explica el francès **Alexandre Calon**, primers autors de l’article juntament amb **Elisa Espinet**, i investigador post-doctoral al laboratori de Batlle.

Un test de diagnosi de recaiguda en cinc anys

El càncer de còlon representa la segona causa de mort per càncer a tot el món. El tractament habitual per combatre la malaltia combina la cirurgia amb la quimioteràpia. Després d’aquests tractaments, els pacients presenten períodes de remissió, que poden ser de mesos i fins i tot anys, després dels quals un 30-40% d’ells fan recaigudes que en la majoria dels casos es presenten en forma de metàstasi a dos òrgans específics, principalment al fetge i en ocasions als pulmons. La doctora **Elena Sancho** explica que “en uns cinc anys podríem tenir al mercat un test diagnòstic per determinar els pacients que estan en risc de fer metàstasi de còlon i per tant ajustar el tractament segons aquesta predicció”.

Els científics han observat que al voltant del 15% dels pacients mai fan metàstasi i aquest percentatge es correlaciona amb si l’estroma ha estat modificat o no pel TGF-beta. Això vol dir que amb un test de diagnòstic basat en l’anàlisi de la signatura genètica de l’estroma (presència o no de TGF-beta i d’Interleucina-11, entre d’altres molècules), els metges podran diferenciar els pacients amb risc de fer metàstasi. Si les dades de l’estudi es confirmen significaria que entre un 10-15% de malalts podrien evitar sotmetre’s a tractaments de quimioteràpia, el que suposaria un benefici per a la salut del pacient i un estalvi de recursos. Per altra banda, si el test pronostica un alt risc de metàstasi, podria administrar-se una teràpia més agressiva i fer-los un seguiment més constant.

Validació dels resultats científics i possible tractament futur per a les metàstasis

L’equip d’investigadors també demostra a l’article de *Cancer Cell* que eliminant el senyal de TGF-beta a l’estroma bloquegen la iniciació de la metàstasi. Els investigadors van usar un inhibidor de TGF-beta que està en fase clínica per a d’altres malalties, i van administrar aquest fàrmac a ratolins portadors de tumors agressius al còlon. Els ratolins tractats amb el compost eren resistents a la formació de metàstasi. “Aquest experiment amb ratolins ens ha servit per validar aquest diàleg necessari entre TGF-beta i l’estroma del tumor perquè es pugui produir una metàstasi. Ara bé, els resultats amb ratolins també indiquen que per a aquells pacients amb el TGF-beta activat podria ser beneficiós, si es troben en una fase inicial, prendre un inhibidor de TGF-beta”, explica **Batlle**.

Segons han pogut comprovar els investigadors, la dependència per TGF-beta és per a les fases inicials de la metàstasi. És a dir, un cop instaurada en l’òrgan llunyà, l’administració de l’inhibidor no té cap efecte. “Tanmateix, cal advertir”, diu **Batlle**, “que el desenvolupament d’un fàrmac per tractar les metàstasis de càncer de còlon es presenta molt complicat”. Avui en dia, la gran majoria d’inhibidors s’han de provar primer en pacients amb un pronòstic irreversible. És a dir, els assajos clínics per a noves molècules estan pensats per incidir en el creixement del tumor. “Mentre que la molècula que nosaltres hem administrat als ratolins no actua en el creixement sinó en la fase inicial. En tot cas, deixem apuntada a l’article aquesta evidència i obrim la possibilitat a que es desenvolupi, en un futur, un tractament basat en un inhibidor de TGF-beta”, conclou l’investigador.

Aquest estudi ha estat possible gràcies a la col·laboració de metges de l'Hospital Clínic de Barcelona, l'Hospital del Mar, l'Hospital de Sant Pau i de l'equip del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* dirigit per **Joan Massagué**. El doctor **Joan Massagué** és director adjunt de l'IRB Barcelona i, a més de les tasques directives, impulsa la recerca en metàstasi al centre, donant suport i exportant tecnologies cap als grups de recerca. En aquest estudi ha participat com a expert tant en metàstasi com en la molècula TGF-beta.

En l'estudi també hi han col·laborat **David Rossell**, cap del servei de la Plataforma de Bioestadística de l'IRB Barcelona, que ha estat clau per a la comprensió de l'ingent quantitat de dades genòmiques derivades de l'estudi i l'equip liderat per l'investigador químic, **Antoni Riera**, també a l'IRB Barcelona, pel seus treballs amb l'inhibidor de TGF-beta.

Article de referència:

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) November 13, print issue

CONCEPTES CLAU DE L'ARTICLE

Cèl·lules mare tumorals

No totes les cèl·lules tumorals tenen les mateixes propietats. N'hi ha moltes que sent tumorals només formen part de la massa del tumor. Per tant, dins d'un tumor existeix una jerarquia de cèl·lules tumorals. Al cim de la jerarquia resideixen les cèl·lules mare, que són les que desenvolupen les habilitats per a regenerar un tumor i instaurar una metàstasi en un òrgan llunyà.

Estroma

És el microambient que envolta les cèl·lules tumorals. L'estroma està format per tipus cel·lulars diferents que són reclutats per les cèl·lules canceroses, entre els quals: *cèl·lules endotelials* - cèl·lules planes que recobreixen l'interior de tots els vasos sanguinis; *macròfags* - cèl·lules amb capacitat immunològica, és a dir amb la funció de neteja i defensa del teixit; *fibroblasts* - cèl·lules pròpies del teixit encarregades de la síntesi dels components de la matriu; *leucòcits* - cèl·lules sanguínies de resposta immunitària, encarregades de defensar l'organisme contra substàncies estranyes o agents infecciosos.

El tumor és capaç de modificar la funció d'aquestes cèl·lules en benefici propi. En aquest estudi s'observa per primera vegada el paper fonamental de l'estroma perquè les cèl·lules tumorals de còlon puguin instaurar una metàstasi al fetge.

TGF-beta

Factor de creixement transformant beta. És una proteïna que en la majoria de cèl·lules controla proliferació (creixement i divisió cel·lular) i diferenciació cel·lular (especialització en un tipus cel·lular determinat) entre d'altres funcions. És un tipus de citocina que està vinculada a problemes del sistema immunitari, càncer, malalties del cor, diabetis, Parkinson, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz i la sida.

Un dels màxims experts mundials en TGF-beta és l'investigador Joan Massagué. El director adjunt de l'IRB Barcelona és reconegut internacionalment per haver delineat en la dècada dels 90 la cascada de senyalització d'aquesta proteïna i definit les bases per estudiar la seva disfunció en malalties.

La desregulació de TGF-beta pot resultar en desenvolupament tumoral. TGF-beta exerceix efectes de supressió tumoral que les cèl·lules malignes han d'eludir per evolucionar cap a la malignitat. Addicionalment, TGF-beta modula processos com la invasió cel·lular, la regulació dels sistema immune, la modificació del microambient, que les cèl·lules malignes poden explotar en benefici propi. El propi Joan Massagué va determinar el 2008 la funció principal de TGF-beta perquè un càncer de mama pugui fer metàstasi. En aquell estudi, però, TGF-beta provocava canvis en la pròpia cèl·lula tumoral, que permetien que pogués sortir de l'òrgan primari cap a la sang. En aquest estudi, el que determinen Eduard Batlle i el seu equip és que TGF-beta corromp l'estroma del tumor perquè l'ajudi a poder fer metàstasi.

Interleucina-11

És una proteïna produïda per les cèl·lules de l'estroma. L'estudi d'Eduard Batlle a *Cancer Cell* li atorga un paper fonamental en la modificació de les cèl·lules tumorals. Gràcies al senyal d'Interleucina-11, les cèl·lules tumorals aconsegueix activar una sèrie de gens que els permeten sobreviure en un òrgan hostil durant la metàstasi. Sense l'acció de la Interleucina-11 les cèl·lules tumorals que s'han disseminat a altres òrgans moren abans de poder produir una metàstasi.

Metàstasi

Dit del procés pel qual les cèl·lules tumorals són capaces de generar nous tumors en òrgans distants i diferents de l'òrgan primari, des d'on s'han escapat. El càncer de colòn acostuma a fer metàstasis a fetge i pulmó.

Val a dir que des dels primers estadis, els tumors alliberen a la sang cèl·lules potencialment hàbils d'instaurar metàstasis. Ara bé, la metàstasi és un procés força ineficaç donat que hi ha molt poques cèl·lules que tinguin les habilitats per sobreviure ja sigui de camí cap al nou òrgan (hi ha moltes cèl·lules de defensa de l'organisme), ja sigui en un òrgan diferent. És a dir, una cèl·lula de colòn ho té difícil per sobreviure en un òrgan com el fetge perquè l'entorn li és hostil. Malauradament, les metàstasis quan es produeixen solen ser de mal pronòstic pel pacient. De fet, els estudis epidemiològics atorguen a les metàstasis el 90% de les morts per càncer.

Per a més informació:

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

INSTITUT DE RECERCA BIOMÈDICA (IRB BARCELONA)

Creat el 2005 per la Generalitat de Catalunya i la Universitat de Barcelona, l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona) ha estat reconegut entre els vuit primers **Centres d'Excel·lència Severo Ochoa**, del Ministeri d'Economia i Competitivitat, en primera convocatòria. Els 28 grups de recerca estan dedicats a la investigació bàsica i aplicada on convergeixen en un triangle únic la biologia molecular i cel·lular, la biologia estructural i computacional, i la química, amb experts en proteòmica, genòmica, bioestadística, bioinformàtica i microscòpia digital avançada. La recerca està estructurada en cinc programes, amb l'objectiu comú d'emprendre projectes multidisciplinars capaços d'abordar problemes biomèdics de gran impacte socioeconòmic, amb especial èmfasi en càncer i metàstasis. Hi treballen 470 persones provinents de 37 nacionalitats diferents. La missió estratègica final és traslladar els resultats a la clínica i, des de la seva fundació, ja ha establert tres empreses biotecnològiques. Està ubicat al Parc Científic de Barcelona, en el campus de la Diagonal de la UB. Director: Joan J. Guinovart. Director adjunt: Joan Massagué.

Accés a imatges científiques, animació sobre metàstasis de còlon i recursos de laboratori amb Eduard Batlle, Elena Sancho i Alexandre Calon:

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

Explicació de les imatges científiques:

_Colon_cancer_cells&stroma.tif

Imatge microscòpica d'un cultiu de cèl·lules de càncer de còlon en creixement envoltades de l'estroma, principalment fibroblasts (en verd).

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

_Colon_epithelial_cells.tif

Les cèl·lules de l'epiteli de còlon (en blau) formen una fina capa que recobreix el còlon. Entre aquestes, es troben les cèl·lules que originen els càncers de còlon.

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

_Fibroblast.tif

Les cèl·lules de l'estroma, com ara el fibroblast de la imatge, ajuden a les cèl·lules tumorals de còlon a instaurar una metàstasi.

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