

# Identificados los genes que provocan metástasis tras un cáncer de mama

Un equipo dirigido por Joan Massagué publica el mecanismo de propagación de los tumores

XAVIER PUJOL GEBELLÍ, BARCELONA

Los mecanismos que desencadenan la extensión de un tumor inicial en forma de metástasis son todavía poco conocidos. Se sabe que a partir de un tumor inicial existen factores genéticos que sugieren un mejor o peor pronóstico, pero no mucho más. Investigaciones lideradas por Joan Massagué en el Instituto Sloan-Kettering Center de Nueva York podrían dar un vuelco definitivo al conocimiento de estos

No existen dos tumores iguales. Aparte de su tamaño y del órgano afectado, la identificación de sus posibles vías de expansión es fundamental para predecir su malignidad. En casos como el cáncer de mama, el peligro no es tanto la invasión del pecho, sino que, desde ahí, puede afectar otros órganos (ganglios, pulmón). Este diagnóstico puede verse definitivamente impulsado con el descubrimiento que han hecho Massagué y su equipo.

Para que una célula maligna escape de un tumor de mama, o de cualquier otra forma de cáncer conocida, anide en un órgano vital y forme ahí un nuevo tumor, es imprescindible que adquiera un conjunto de habilidades muy concretas y que van más allá de las que definirían a una célula tumoral cualquiera. Es decir, no basta con que sea inmortal, con capacidad para dividirse indefinidamente o incluso de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimenten al incipiente tumor. También debe ser capaz de atravesar con éxito los

mecanismos. Según resultados que se publican hoy en la revista *Nature*, la activación de un paquete de genes concretos es la que da lugar a que de un cáncer de mama surjan tumores en el pulmón. Otros paquetes de genes impulsan metástasis distintas. El hallazgo abre "enormes posibilidades" en la mejora de terapias y su aplicación "inmediata" en la clínica.

capilares, sobrevivir a las turbulencias del torrente sanguíneo, adherirse a un tejido hasta entonces hostil y *convencer* de algún modo a los componentes de su nuevo entorno de que la permitan desarrollarse a su antojo, originando un nuevo tumor.

## Llegada a otros tejidos

Para que este concepto, hasta hace bien poco teórico y con una enorme similitud a los procesos de selección natural y evolución planteados por Darwin, sea considerado válido, era necesario probar que las células tumorales adquieren efectivamente estas capacidades, y que las nuevas funciones añadidas, además de facilitar su llegada a otros tejidos, estaban regidas por genes determinados. No en vano el cáncer se ha definido siempre como un evento genético en el que se da una acumulación de errores inducidos bien de forma natural o bien por factores externos como las radiaciones, el tabaco o componentes de la dieta.

Joan Massagué, en el artículo que se publica hoy en *Nature*, va más lejos. No sólo corrobora el principio de

evolución darwiniana encapsulada en las células tumorales, sino que pone de manifiesto que existen paquetes de genes específicos que conducen la formación de tumores a distancia. Es el caso del estudio publicado: metástasis en el pulmón a partir de cáncer de mama. La clave del descubrimiento está en que las células que se escapan de un tumor para inducir tumores en otras partes del organismo deben tener características especiales, señala Massagué en el artículo. Por lo que se conoce de otros estudios anteriores, liderados igualmente por Massagué, este paquete de genes es distinto del que impulsa la formación de metástasis en el hueso y, muy probablemente, también distinto a los que rigen la formación de tumores secundarios en el cerebro o en el hígado. Dicho de otro modo, cada tipo de metástasis requiere un grupo de genes determinado.

Para probar su teoría, el equipo dirigido por Massagué en Nueva York tenía que verificar antes si en el tumor primario existe también este paquete de genes que, una vez activados, provocan la metástasis. La respuesta en ratones, señala el investigador, es afirmativa. ¿Y en humanos? "Al principio creímos que no íbamos a encontrar nada, pero por fin vimos una presencia muy sutil de estos mismos genes", explica.

El hallazgo señala, por tanto, que la presencia de este paquete de genes en el tumor primario de mama condiciona la aparición de metástasis en el pulmón. "El 90% de las muertes por cáncer obedecen a la diseminación de tumores a órganos vitales", aclara Massagué.

### **Peor pronóstico**

En el cáncer de mama, el pulmón acostumbra a ser el primer órgano invadido, muy por delante de otras localizaciones como hueso, cerebro o hígado. El comportamiento de estas metástasis, además, suele ser también mucho más agresivo y, por consiguiente, tienen un peor pronóstico y con un manejo más dificultoso en la clínica.

El estudio revela que cuando el paquete de genes está activado en el tumor primario de mama, la probabilidad de que aparezca una metástasis agresiva de pulmón se eleva hasta el 55%, mientras que si no están activados se reducen a un 10%.

Las muestras estudiadas corresponden a 82 pacientes que desarrollaron metástasis pulmonar. Todos ellos recibieron quimioterapia. Haber conocido la predisposición de cada uno de ellos a desarrollar tumores agresivos, sostiene Massagué, habría ayudado a decidir cuál era la mejor terapia a seguir.