

26 DE JUNIO DE 2003

## Característico programa genético conduce la diseminación del mortal cáncer de mama

Unos investigadores han observado el interior de la maquinaria del cáncer de mama y han identificado un conjunto de genes variables que aceleran la diseminación del cáncer desde su sitio primario en la mama hasta un lugar secundario en la médula ósea. Los genes identificados por los científicos son distintos de los que producen el tumor inicial, por lo que nos preguntamos si los distintos cánceres promueven “patrones de expresión genética” únicos que aumentan la probabilidad de que un cáncer se disemine mediante un proceso llamado metástasis.

La metástasis ocurre cuando las células de un tumor primario se desprenden e invaden otro órgano. Es la transformación más mortal que puede experimentar un cáncer y, por lo tanto, los investigadores han estado buscando los genes específicos que promueven la metástasis. Si pueden identificar los programas genéticos metastásicos característicos de los distintos tipos de cánceres, sería posible retrasar o detener la metástasis atacando las proteínas producidas por esos genes.

---

**"Nuestro descubrimiento es que más allá del patrón génico que crea un tumor, existe una maquinaria de genes sobreexpresados que la célula cancerígena necesitará."**

— **Joan Massagué**

---

En el número de junio de 2003 de la revista *Cancer Cell*, investigadores conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Joan Massagué, quien se encuentra en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering, publicaron un artículo en el que demuestran que la metástasis ósea del cáncer de mama está mediada por un conjunto específico de genes. Massagué trabajó en colaboración con colegas del Centro de Ciencia y Salud de la Universidad de Texas.

“Ha habido una controversia feroz entre dos hipótesis en el campo de la investigación del cáncer”, dijo Massagué. “Según el punto de vista clásico,

sólo algunas células tumorales adquieren alteraciones que las hacen cada vez más metastásicas. Y de los millones de células tumorales que entran en la circulación, el paciente sólo recibe unas pocas células metastásicas”.

“Por el contrario, recientemente se ha obtenido evidencia de que los tumores primarios que desarrollan metástasis ya poseen un ‘patrón de prognosis pobre’ que involucra a un grupo de genes cuyo alto nivel de actividad indica la posibilidad de que haya metástasis”, dijo.

En un intento por distinguir entre estos dos modelos, Massagué y sus colegas utilizaron una técnica precisa para aislar células específicas a partir de cultivos de células de un paciente con cáncer de mama que había muerto debido a metástasis. Los investigadores exploraron si algunos de estos tipos de células aisladas eran mejores que otros para desarrollar metástasis ósea -principal sitio de metástasis del cáncer de mama-.

“En efecto, encontramos que algunas de estas células eran más aptas para desarrollar metástasis ósea cuando se las inyectaba en ratones”, dijo Massagué. “Y cuando analizamos la expresión génica de estas células, encontramos un conjunto de genes cuya actividad estaba asociada específicamente a esa habilidad metastásica”.

Estos genes sobreexpresados permitía que las células tumorales se dirigieran al hueso, para activar el crecimiento de los vasos sanguíneos y reclutar células óseas en el proceso metastásico, dijo Massagué. Además, dijo, los genes de la metástasis ósea eran distintos de los que se encuentran en las células que realizan metástasis en la glándula suprarrenal.

“También nos planteamos el interrogante de si estos genes de metástasis ósea se encontraban entre los genes identificados previamente como parte del ‘patrón de prognosis pobre’, y la respuesta fue cero, que no se encontraba ninguno”, dijo Massagué.

“Esto significa que el patrón de genes metastásicos define y forma una sociedad violenta -un gran grupo de células tumorales que pueden convertirse en células metastásicas-”. Sin embargo, dijo Massagué, el descubrimiento de estos genes metastásicos no invalida el modelo clásico de que las células tumorales requieren de mutaciones genéticas adicionales para desarrollar metástasis.

“Puede que estos genes no sean mediadores de metástasis por sí mismos”, dijo. “Nuestro descubrimiento es que más allá del patrón génico que crea un tumor, existe una maquinaria de genes sobreexpresados que la célula cancerígena necesitará; que serán los mediadores para que la célula prospere en la médula ósea. Por lo tanto, el patrón de prognosis pobre es una mala noticia, pero no es suficiente”.

Massagué y sus colegas llevaron a cabo dos tipos de experimentos para demostrar que los genes relacionados con la metástasis eran, en efecto, los causantes de provocar la diseminación del cáncer en el hueso. En una serie de experimentos, diseñaron células poco metastásicas para que sobreexpresaran

distintos genes que los científicos habían identificado como necesarios para la metástasis ósea. Encontraron que las células en las cuales la mayoría de los genes estaban sobreexpresados presentaban metástasis más agresiva en ratones.

En el segundo grupo de experimentos, los investigadores analizaron cultivos de células de cáncer de mama existentes para determinar cuáles tenían más genes sobreexpresados de los que ellos habían encontrado que estaban asociados con la metástasis. Cuando inyectaron esas células en ratones, los investigadores encontraron que cuantos más genes mutantes poseían las células, eran más agresivas para generar metástasis.

Massagué dijo que los resultados indican que “básicamente hemos identificado un proceso Darwiniano de selección. Estas células sencillamente acumulan `la combinación ganadora' de genes hiperactivos que les permite prosperar en la médula ósea. Y una vez que las células tumorales ambulantes pasan a través de la médula ósea, son increíblemente eficientes para unirse e invadir el hueso”.

Según Massagué, se requerirá de estudios adicionales para averiguar si los distintos grupos de “genes metastásicos” existen en otros tumores metastásicos, incluyendo los cánceres de mama.

A pesar de que la presencia de estas proteínas indicadoras en la sangre de pacientes con cáncer podría dar pistas sobre las identidades específicas de los cánceres, “no puedo estar seguro de que tales análisis tendrán un valor importante en el diagnóstico”, dijo Massagué. “Las tecnologías de procesamiento de imágenes para las metástasis ya son muy eficaces para detectarlas. Sin embargo, algunos de estos factores podrían estar expresados en un nivel tan alto por las micrometástasis que podrían convertirse en una primera forma de diagnóstico”.

“Es mucho más probable que podamos determinar exactamente qué combinación particular de genes impulsa la metástasis en un paciente. Y con ese perfil, podríamos utilizar bloqueadores específicos para atacar y silenciar la cantidad suficiente de estas proteínas para hacer que la `maquinaria metastásica' sea ineficaz, y para atenuar el crecimiento metastásico”.