

28 DE JULIO DE 05

## Investigadores identifican genes que hacen que el cáncer de mama se disemine a los pulmones

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han identificado un conjunto de genes marcadores que hace que el cáncer de mama se disemine y crezca en los pulmones, donde las células cancerígenas frecuentemente crecen con consecuencias mortales. Los investigadores dijeron que los genes son más que marcadores que identifican la presencia de cáncer metastático. Estos genes son mediadores que permiten que fragmentos cancerígenos de tumores de mama se radiquen en los pulmones. Los científicos esperan que su investigación les dé a los médicos un nuevo conjunto de herramientas moleculares para analizar las biopsias de tumores utilizando la actividad de estos genes específicos. Esto, a su vez, debería ayudar a guiar el tratamiento ya que permitiría el diagnóstico temprano de los cánceres de mama que finalmente harán metástasis en el pulmón. Los genes que han sido identificados producen proteínas que podrían pasar al primer lugar de la lista de blancos de ataque principales “más buscados” para aplicar medidas terapéuticas que eviten la metástasis, dijo el autor senior del estudio, Joan Massagué, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering. Massagué y sus colegas piensan que su técnica se podría extender a otros tipos de cánceres metastáticos, donde debería ayudar a la identificación de características genéticas de tumores metastáticos para ayudar al diagnóstico y al tratamiento. Massagué, el estudiante postdoctoral Andy J. Minn y el estudiante de doctorado Gaorav P. Gupta, condujeron al equipo de investigación que publicó sus resultados en el número del 28 de julio de 2005, de la revista *Nature*. Hasta ahora, los investigadores habían adoptado una metodología *ad hoc* para identificar genes que podrían influir en la forma en la que se disemina el cáncer de mama. Tales estudios usualmente involucraban la sobreactivación de genes candidatos individuales y la observación de si ese cambio en actividad afectaba la habilidad del cáncer de diseminarse. Tales estudios fragmentados no producían una representación comprensiva e imparcial de los amplios cambios genéticos que activan la metástasis, dijo Massagué. Avances más recientes, entre los que se encuentran exámenes a gran escala de la actividad génica, han revelado que el potencial metastático de un tumor se puede identificar y definir como el patrón genético característico que refleja la actividad génica de los tumores primarios. Pero esas técnicas sólo llegan hasta allí, dijo Massagué. Esos patrones son marcadores útiles de la

metástasis, pero no necesariamente revelan la identidad de los genes específicos que activan el proceso metastático, dijo. En estudios anteriores realizados en ratones, Massagué y sus colegas desarrollaron una metodología novedosa que llevó a la identificación de una “caja de herramientas” de genes activos, en las células metastáticas del cáncer de mama, que ayudan a que esos tumores se diseminen hacia el hueso. Los nuevos estudios publicados en *Nature* se basaron en ese trabajo anterior, pero con una modificación: esta vez, los investigadores se propusieron identificar genes que estimulan la metástasis de las células cancerígenas en el pulmón y a demostrar que esos genes cumplen una función en el establecimiento de tumores humanos. “Al razonar como biólogos, se esperaría que las células tumorales sean eliminadas cuando se escapan hacia la circulación y alcanzan distintos órganos, dado que estos órganos están adaptados por millones de años de evolución para mantener su integridad y eliminar a tales células”, dijo Massagué. “Por lo tanto, las pocas células metastáticas que superan esas barreras deben tener una dotación genética muy especial. Y puesto que el pulmón y el hueso imponen presiones selectivas muy fuertes pero diferentes, deben seleccionar distintas habilidades genéticas. Y si esto es verdad, tiene que haber distintos conjuntos de genes activos para que sobrevivan las células metastáticas en cada uno de estos órganos”. Por lo tanto, en sus experimentos, Massagué y sus colegas les inyectaron a los ratones células de cultivo que fueron tomadas originalmente del pulmón de un paciente con cáncer de mama que había hecho metástasis. Aislaron selectivamente las células de cáncer específicas de esos ratones que se distinguían por presentar una metástasis de pulmón agresiva. “Esencialmente, utilizamos un ratón como clasificador de células para identificar a las células cancerígenas”, dijo Massagué.

Una vez que aislaron las células metastáticas agresivas, los investigadores analizaron la actividad de los genes de las células utilizando microarreglos de ADN -los cuales son capaces de medir la actividad de un gran número de genes a la vez-. Este análisis reveló un “patrón genético de metástasis” cuya actividad distinguió únicamente las células que se diseminaron agresivamente al pulmón. Generalmente, estos genes codifican para proteínas que son receptores en la superficie de las células o para proteínas secretoras que influyen en el “microambiente” externo de las células. “A pesar de que nuestro patrón genético resultante se correlacionó muy bien con la habilidad de estas células de formar metástasis en los pulmones, el siguiente interrogante fue si estos genes realmente mediaban esa metástasis o si simplemente eran marcadores”, dijo Massagué. Los investigadores después probaron los efectos de la sobreactivación o supresión de la actividad de esos genes en las células cancerígenas utilizando varias combinaciones. Encontraron que distintas combinaciones de esos genes, en efecto, afectan profundamente la capacidad de metástasis pulmonar de esas células cancerígenas. “Hasta ese momento, habíamos llegado con la investigación tan lejos como lo habíamos hecho con nuestros estudios anteriores de metástasis en hueso”, dijo Massagué. “Sin embargo, luego procedimos a explorar los efectos de estos genes en tumores humanos primarios. Y es aquí donde encontramos la sorpresa más asombrosa”.

Al analizar los patrones genéticos producidos por tumores que habían sido extirpados de 82 pacientes, los investigadores encontraron que esos pacientes cuyos cánceres habían sufrido metástasis de pulmón exhibían los patrones de actividad genética característicos de la metástasis en pulmón que habían identificado en sus estudios celulares. El investigador también analizó datos de otro grupo de pacientes en los Países Bajos, encontrando que el patrón genético de metástasis de esos pacientes también se correlacionaba con la metástasis en pulmón en esos pacientes. Según Massagué, estudios adicionales de las funciones de los genes metastáticos indicó que algunos genes podrían mejorar la supervivencia de células cancerígenas particulares en el tumor primario y diseminarse al pulmón, mientras que otros podrían proporcionar a esas células de un mejor crecimiento una vez que se instalan en el pulmón. “Todo se trata de la selección”, dijo Massagué. “Es una combinación de Darwin y Murphy. Estas células mutan de una forma que es en gran parte aleatoria, de modo que la mutación que le dé a una célula una ventaja será seleccionada de una forma darwiniana. Y como dice la ley de Murphy, si una célula puede ser mala, será mala”.

---

**"Todo se trata de la selección, pero es una combinación de Darwin y Murphy. Estas células están mutando de una forma que es en gran parte aleatoria, de modo que la mutación que le dé a una célula una ventaja será seleccionada de una forma darwiniana. Y como dice la ley de Murphy, si una célula puede ser mala, será mala."**

**- Joan Massagué**

---

Ahora se están realizando estudios para comprender el valor predictivo y la función de cada uno de los genes metastáticos identificados, dijo Massagué. Cree que, una vez que se hayan logrado esos progresos, el nuevo conocimiento podría tener implicaciones profundas para el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres de mama. “Los médicos me dicen que el tratamiento de un paciente que probablemente sufra una recaída -o que probablemente el tumor aparezca nuevamente en el hueso en lugar del pulmón- es muy diferente del tratamiento de pacientes sin recaída”, dijo. “Así que al menos tal conocimiento de la probabilidad de recaída ayudará al paciente y al médico a prepararse. Además, el saber en qué órgano del paciente podría ocurrir la metástasis hace que sea posible hacer un seguimiento de forma más eficiente utilizando estudios después de la remoción del tumor primario, para buscar algún signo de que el tumor está volviendo”.

En términos del posible uso en tratamientos que bloqueen la metástasis, dijo Massagué, “dado que muchos de estos genes codifican para receptores o productos que segregan las células, son farmacológicamente más accesibles para ser bloqueados que genes cuyos productos actúan dentro de la célula. Aún más, ya existen drogas para afectar algunos de los genes que hemos identificado o las funciones celulares que regulan”. En términos más generales, dijo Massagué, la técnica de aislar a las células metastáticas e identificar sus patrones genéticos característicos se puede ampliar fácilmente a la metástasis de cánceres de mama a otros órganos, así como a la metástasis de otros cánceres. Él y sus colegas ahora están colaborando con otros laboratorios para comparar los patrones genéticos de otros cánceres que hacen metástasis en el pulmón.