

12 DE ABRIL DE 2007

Una “banda de cuatro” genes impulsa la diseminación del cáncer de mama

Estudios de células tumorales humanas que fueron implantadas en ratones han demostrado que la activación anormal de cuatro genes hace que el cáncer de mama se disemine a los pulmones. Los nuevos estudios realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes revelan que los genes aberrantes trabajan juntos para promover el crecimiento de tumores de mama primarios. La cooperación entre los cuatro genes también permite que las células cancerosas se escapen por la circulación sanguínea y penetren a través de los vasos sanguíneos a los tejidos pulmonares.

Aunque la anulación individual de estos genes puede enlentecer el crecimiento y la metástasis del cáncer, los investigadores encontraron que la anulación de los cuatro juntos tenía un efecto mucho más dramático en la detención del crecimiento y la metástasis del cáncer. La metástasis ocurre cuando las células de un tumor primario se separan e invaden otro órgano. Es la transformación más letal que un cáncer puede experimentar y, por lo tanto, los investigadores han estado buscando los genes específicos que impulsan la metástasis.

"Si bien el silenciamiento de estos genes de forma individual fue eficaz, el silenciamiento del cuarteto eliminó casi totalmente el crecimiento y la diseminación del tumor."

— **Joan Massagué**

En los experimentos recientemente publicados, los investigadores también encontraron que podían reducir el crecimiento y la diseminación de tumores humanos de mama en ratones al atacar simultáneamente dos de las proteínas producidas por estos genes, utilizando drogas ya existentes en el mercado. Los investigadores están explorando pruebas clínicas de terapia de combinación con las drogas -cetuximab (nombre comercial Erbitux) y celecoxib (Celebrex) - para tratar la metástasis del cáncer de mama.

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Joan Massagué, quien se encuentra en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering, publicó sus resultados en artículos en el

número del 12 de abril de 2007, de la revista Nature, y en la edición adelantada en Internet de Proceedings of the National Academy of Sciences el 9 de abril de 2007.

En un estudio anterior, Massagué y sus colegas habían identificado 18 genes cuya actividad anormal está asociada con la capacidad del cáncer de mama de diseminarse a los pulmones. En el nuevo estudio publicado en Nature, Massagué y sus colegas en Sloan-Kettering, junto con investigadores del Hospital Clínico de Barcelona y el Instituto de Investigación en Biomedicina en España, se concentraron en cuatro de estos genes. Ya se sabía que estos genes, que codifican para proteínas llamadas epirregulinas, COX2, y metaloproteinasas de matriz 1 y 2, ayudaban a regular el crecimiento y la remodelación de los vasos sanguíneos, dijo Massagué.

Nuestra comprensión de los genes para estas cuatro proteínas y su comportamiento en la metástasis nos llevó a suponer que podrían estar cooperando entre sí de forma tal que les daría una ventaja a las células en el tumor primario, dijo Massagué. Estos mismos genes, creíamos, también podrían ser utilizados para un cierto propósito relacionado en el órgano diana, el pulmón.

Para estudiar esta idea, los investigadores silenciaron varias combinaciones de los cuatro genes en células humanas de cáncer de mama que habían sufrido metástasis al pulmón, y después estudiaron estas células en ratones. Para silenciar los cuatro genes, los científicos utilizaron una técnica llamada interferencia de ARN, en la cual las moléculas de ARN se diseñan específicamente para suprimir la expresión de genes diana.

Encontramos que el quitar estos genes a las células tumorales metastáticas agresivas disminuía su capacidad de hacer crecer grandes tumores agresivos en la glándula mamaria de ratón y también la capacidad de liberar células de estos tumores en la circulación, dijo Massagué. Lo notable fue que si bien el silenciamiento de estos genes de forma individual fue eficaz, el silenciamiento del cuarteto eliminó casi totalmente el crecimiento y la diseminación del tumor.

El análisis microscópico de la estructura de los vasos sanguíneos de los tumores reveló que la anulación de los cuatro genes redujo enormemente el crecimiento de la red de vasos sanguíneos que se observa típicamente en los tumores. Otros experimentos revelaron que los vasos sanguíneos del tumor que sí se formaron permitieron que menos células cancerígenas se escaparan por la circulación.

Los investigadores luego exploraron la forma en la que la pérdida de los cuatro genes anormales afectaba la capacidad metastática de las células del pulmón. Inyectaron las células deficientes en los cuatro genes directamente en el sistema circulatorio de los ratones. Cuando estas células alcanzaron los vasos capilares del pulmón, simplemente se quedaron atascadas allí, dijo Massagué. Llegamos a la conclusión de que las células metastáticas utilizan estos mismos genes para aflojar células en los vasos capilares, de modo que

las células puedan penetrar el tejido pulmonar para crecer allí.

Estos resultados proporcionan una hermosa explicación de la forma en la que los genes que identificamos en pacientes con cáncer de mama que están asociados a la metástasis de pulmón manipulan los vasos sanguíneos para darle una ventaja en los tumores primarios y en el pulmón, dijo.

Dos drogas que ya se encuentran en el mercado actúan directamente sobre las proteínas producidas por los genes que el grupo de Massagué había estado estudiando. Cetuximab es un anticuerpo que bloquea la acción de la epirregulina y se utiliza para tratar el cáncer colorrectal avanzado. El celecoxib es un inhibidor de COX2 que se utiliza como antiinflamatorio y se está probando en ensayos clínicos contra muchos tipos de cáncer. Los investigadores también probaron si el cetuximab y el celecoxib, administrados conjuntamente, podían reducir la metástasis en ratones con eficacia.

Encontramos que la combinación de estas dos drogas inhibitorias fue eficaz, aun cuando las drogas no eran muy eficaces individualmente, dijo Massagué. Esto realmente confirmó que si podemos inactivar a estos genes conjuntamente, se afectará la metástasis, dijo.

Massagué dijo que a pesar de que los ensayos clínicos de combinación de drogas se están discutiendo, ya hay tratamientos para disminuir la posibilidad de metástasis del cáncer de mama, de modo que tales ensayos tendrían que ser diseñados muy cuidadosamente para comprender cómo y si la nueva combinación de drogas daría una ventaja adicional.

En el artículo publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Massagué y sus colegas exploraron la forma en la que el grupo completo de 18 genes, llamado patrón de expresión génica de metástasis de pulmón (LMS, por sus siglas en inglés), influenciaba tanto el crecimiento del tumor de mama como su diseminación a los pulmones. Los coautores del artículo fueron de la Universidad de Chicago, el Instituto para el Cáncer de los Países Bajos, Veridex L.L.C., la Clínica de Cleveland y del Centro Médico Erasmus de los Países Bajos.

Existe un vínculo innegable entre el tamaño del tumor y el crecimiento y riesgo metastático, pero las moléculas y los mecanismos subyacentes a este vínculo continúan sin ser resueltos, dijo Massagué. La hipótesis que deseábamos probar era que estos genes patrón desempeñan una función tanto en el crecimiento del tumor primario como en la metástasis pulmonar.

Después de analizar 738 tumores humanos de cáncer de mama, los investigadores concluyeron que aquellos en los que los genes LMS eran anormalmente activos eran, de hecho, los que más probablemente desarrollarían metástasis pulmonar. También encontraron que la actividad de estos genes LMS daba a las células cancerígenas una ventaja de crecimiento al permitir que los tumores desarrollen una rica red de vasos sanguíneos para repartir oxígeno y nutrientes, dijo Massagué.

Aunque es más probable que los tumores grandes sufran metástasis, Massagué dijo que los resultados de su grupo indicaron que la actividad de los genes LMS también era crítica para el proceso de metástasis. A medida que los tumores crecen y se enriquecen con células LMS-positivas, porque los genes les dan una ventaja, alcanzan un punto donde el tumor se enriquece vascularmente, dijo Massagué. Entonces, pueden ejecutar de forma masiva la ventaja que los genes LMS les proporcionan para realizar metástasis pulmonar.

Massagué dijo que él y sus colegas explorarán más detalladamente la función de otros genes LMS, además de los cuatro publicados en el artículo de *Nature*. Planean investigar si la anulación de otros genes LMS afectará la metástasis de cáncer de mama al pulmón, y si los genes LMS influyen en la metástasis del cáncer de mama a otros sitios, tales como el hueso y el cerebro. Finalmente, explorarán si los genes LMS cumplen una función correspondiente en la metástasis pulmonar de otros cánceres -como el sarcoma, el melanoma y el cáncer de colon-, dijo Massagué.