

08 DE DICIEMBRE DE 05

Cánceres utilizan marcadores celulares para marcar sitios favoritos de metástasis

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y sus colegas han descubierto que células de la médula ósea que no son malignas establecen “marcadores celulares” en los órganos diana que guían la diseminación de células cancerígenas hasta su destino predeterminado.

Los investigadores dijeron que sus resultados podrían tener un impacto importante en la forma en la que los oncólogos determinan la posibilidad de metástasis a órganos específicos. Su descubrimiento también podría ayudar a identificar subconjuntos de pacientes con alto riesgo de cáncer que son propensos a metástasis distantes. Esos pacientes probablemente se beneficiarían de una terapia auxiliar más agresiva para evitar la recaída del cáncer.

En última instancia, la comprensión a nivel molecular de la forma en la que funciona la marcación celular podría llevar a nueva información que podría ayudar a detener la metástasis, importante causa de muerte en pacientes con cáncer, dijo uno de los autores seniors del estudio, Shahin Rafii, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina Weill de la Universidad de Cornell.

"Por ejemplo, la propensión y la magnitud de incorporación de células positivas para VEGFR1 de varios órganos podrían ser diferentes en los distintos pacientes."

- Shahin Rafii

Los investigadores, conducidos por David Lyden y Rafii, publicaron sus resultados en el número del 8 de diciembre de 2005, de la revista *Nature*. Lyden y sus colegas se encuentran en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering y la Facultad de Medicina Weill.

El grupo de Rafii y de Lyden había establecido que un subconjunto específico de células derivadas de la médula ósea (BMDCs por sus siglas en inglés) -que consisten en células progenitoras hematopoyéticas que son capaces de dividirse y formar colonias- son reclutadas por los tumores para ayudar en el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos. La generación de nuevos vasos sanguíneos ocurre a través de un proceso llamado angiogénesis. En estudios anteriores, los investigadores habían mostrado que el reclutamiento de BMDCs hematopoyéticas que expresan el receptor del factor angiogénico, VEGFR1, junto con las células vasculares acelera el ensamblaje los vasos sanguíneos recientemente formados y del crecimiento del tumor.

“En el artículo actual, exponemos otro concepto novedoso al demostrar que las BMDCs hematopoyéticas positivas para VEGFR1, que no son malignas, fueron reclutadas a un nicho premetastático, estableciendo así un sitio de acoplamiento permisivo antes de la llegada de las células tumorales circulantes”, dijo Rafii. Los biólogos utilizan el término “nicho” para describir un microambiente celular especializado que proporciona apoyo a tipos específicos de células. Un “nicho premetastático” es un microambiente celular que se especializa en el desarrollo de las células tumorales metastáticas.

En experimentos con ratones a los que se les implantaron cánceres de pulmón o células de melanoma que son altamente metastáticos, los científicos descubrieron que las BMDCs, llegaban efectivamente a los sitios premetastáticos antes de la llegada de las células cancerígenas. Los investigadores también encontraron que tales conjuntos aparecían antes del desarrollo de metástasis en ratones predispuestos genéticamente a desarrollar tumores -sistema que se asemeja mucho a la forma en la que se desarrollan los cánceres-.

Los investigadores mostraron que la interferencia con la movilización de las células positivas para VEGFR1 de la médula ósea y la incorporación en el nicho premetastático daba lugar a una disminución significativa de la metástasis tumoral subsiguiente. Por otra parte, la reducción de las células positivas para VEGFR1 o la inhibición de la función de VEGFR1 misma también eran suficientes para retrasar la diseminación de los tumores a sus sitios metastáticos predestinados.

Fue notable que los tipos de tumores determinaran el patrón de localización de órganos de las BMDCs. Al liberar factores solubles, las células tumorales ordenaban a las BMDCs a diseminarse a los sitios a los que se suponía debían ir, dijo Rafii. Por ejemplo, las células de melanoma que tienen la capacidad de realizar metástasis en prácticamente todos los órganos, liberaban factores que dirigían la incorporación de las BMDCs positivas para VEGFR1 a todos los órganos que se sabe son los sitios comunes de metástasis de melanoma.

Además, los científicos identificaron muchas moléculas reguladoras, incluyendo la molécula de adhesión VLA4 y la proteasa MMP-9, que eran

necesarias para que las BMDCs establecieran nichos premetastáticos en órganos dianas y para que las células tumorales encontraran esos nichos y se unieran a ellos. La VLA4 permite que las BMDCs se unan a los componentes del estroma tumoral, tales como la fibronectina. “En particular descubrimos que los factores solubles liberados por las células tumorales estimulaban selectivamente la producción y la deposición de una molécula matriz, la fibronectina, que proporciona de un sitio de acoplamiento para la unión de BMDCs antes de la llegada de las células tumorales”, dijo Lyden.

El grupo de Rafii y de Lyden hizo otra observación relevante desde el punto de vista clínico cuando encontraron numerosos conjuntos positivos para VEGFR1 en varios tejidos obtenidos de pacientes con cánceres de mama, pulmón y esófago. Las técnicas de diagnóstico convencionales, tales como la microscopía ligera, pueden fallar en la detección de tumores micrometastáticos muy pequeños ubicados en los nodos linfáticos de la vecindad inmediata del tumor primario, dijo Rafii. Pero la presencia de los conjuntos positivos para VEGFR1 podría indicar micrometástasis desapercibidas o metástasis inminentes. Esto sugeriría que estos pacientes particulares podrían tener un riesgo más alto de metástasis tumoral y que, por lo tanto, deberían ser tratados de forma más agresiva con quimioterapia auxiliar para evitar la recurrencia del tumor.

Rafii dijo que los resultados de este artículo también plantean la intrigante posibilidad de que el potencial metastático tumoral podría no sólo depender de la oncogenicidad de las células cancerígenas, sino también de la existencia de nichos premetastáticos de desarrollo o “regiones calientes” en el cuerpo que son propensas a recibir células metastáticas.

“Es concebible que el número de estas regiones principales y su capacidad de permitir la unión de las células tumorales se puedan determinar por el maillaje genético de un paciente determinado”, dijo Rafii. “Por ejemplo, la propensión y la magnitud de incorporación de células positivas para VEGFR1 de varios órganos podrían ser diferentes en los distintos pacientes y podrían explicar, por ejemplo, la razón por la que subconjuntos de pacientes con cáncer de colon en etapas tempranas son más propensos a sufrir una metástasis al hígado, mientras que otros en una etapa idéntica de cáncer y de repertorio oncogénico se curan de su enfermedad con cirugía oportuna y quimioterapia auxiliar”.

Cuando los oncólogos diagnostican un tumor en una etapa temprana -por ejemplo los cánceres de colon, pulmón o mama- enfrentan un dilema sobre qué hacer después de que el cirujano ha quitado el tumor, particularmente cuando el examen patológico no muestra ninguna evidencia de metástasis microscópica. Por ejemplo, en promedio, sólo el treinta por ciento de los pacientes a los que se les han quitado tumores primarios completamente puede recaer, mientras que los otros muy probablemente se curen de su enfermedad.

“Por lo tanto, es innecesario exponer a los pacientes con poco riesgo de recaída a terapia auxiliar con altas dosis de quimioterapia tóxica que se asocia generalmente a una morbilidad significativa. Sin embargo, existe la posibilidad de que la presencia de conjuntos de BMDC hematopoyéticas positivas para VEGFR1 en los tejidos `libres de tumores' presagie un pronóstico pobre. En esos casos, estos pacientes se podrían beneficiar con el tratamiento con quimioterapia agresiva para erradicar cualquier foco metastático pequeño, disminuyendo así las probabilidades de recaída tumoral”, dijo Rafii.