

25 DE DICIEMBRE DE 09

Para algunas células cancerígenas metastásicas, no hay mejor lugar que el hogar

El evento más riesgoso del cáncer es la metástasis, que se da cuando las células se separan de un tumor localizado y viajan a través del sistema circulatorio esparciendo la enfermedad a órganos vitales. Científicos han descubierto, contrariamente a las nociones que se han mantenido por mucho tiempo, que la metástasis también puede funcionar de forma inversa: es decir, una fracción pequeña pero agresiva de células cancerígenas renegadas puede viajar a través de la circulación sanguínea de forma inversa para reinfiltrar el tumor original, aumentando su potencial maligno.

Este fenómeno nuevamente revelado es llamado tumor que se “autosiembra” por Joan Massagué, quien es investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC, por sus siglas en inglés) y Larry Norton, oncólogo en el MSKCC que condujo la investigación que fue publicada el 25 de diciembre de 2009, en la revista *Cell*. Mi-Young Kim, becaria de investigación en el laboratorio de Massagué, fue la primera autora del trabajo.

“Se ha creído fervientemente que la metástasis era análoga a una calle unidireccional”, dice Massagué, cuya investigación revela cómo las células tumorales metastásicas desarrollan características específicas que son necesarias para viajar y prosperar en un nuevo ambiente.

"Ahora hemos encontrado que los tumores pueden recobrar a algunos de sus niños más delincuentes, enriqueciéndose con las células metastásicas más agresivas, lo que les permite crecer más rápidamente y de forma más robusta."

- Joan Massagué

“Hemos encontrado que los tumores pueden recobrar a algunos de sus niños más delincuentes, enriqueciéndose con las células metastásicas más agresivas, lo que les permite crecer más rápidamente y de forma más robusta”, dice. “Ésta parece ser una característica muy general”.

En términos clínicos, la autosiembra podría explicar la muy frecuente recurrencia de tumores que parecen haber sido eliminados completamente por cirugía o radioterapia. Aún cuando el tumor no es más perceptible, el tejido remanente del cual fue eliminado o irradiado “podría proporcionar un ambiente atrayente para que células metastásicas se resiembren”, sugiere Massagué. Si esto es así, dice que los médicos algún día podrían prevenir las recurrencias posteriores al tratamiento interfiriendo con la estrategia de autosiembra del tumor luego de la terapia anticancerígena.

Los nuevos descubrimientos fueron alentados por discusiones entre Massagué y Norton sobre las llamativas capacidades que tienen las células metastásicas de moverse dentro y fuera de la circulación del cuerpo, de sobrevivir largos viajes y de adaptarse a los ambientes extraños de órganos distantes. De los millones de células que se escapan de un tumor primario, una pequeña fracción pasará nuevamente por el tumor en su viaje alrededor del cuerpo. Algunas de estas células —las más astutas y merodeadoras agresivas, dice Massagué— son capaces de deslizarse a través de las paredes de los vasos y retornar a su hogar.

“Pensábamos, que esto debía pasar frecuentemente —y nos preguntábamos si habían consecuencias— dice Massagué. “¿Podría ser que el cáncer sea una enfermedad de autosiembra?” Él y Norton publicaron un ensayo en *Nature* en 2006 resumiendo este concepto.

En una serie de experimentos descritos en el artículo de *Cell*, los investigadores implantaron en ratones células metastásicas humanas de mama, colon y melanomas. Con técnicas de marcado e imágenes demostraron que estos tumores primarios podrían atraer y recobrar algunos de sus merodeadores descendientes.

Las células metastásicas que vuelven no se encuentran simplemente con su lugar de nacimiento, según revelaron los estudios. En cambio, señales de atracción del tumor atraen las células merodeadoras, que a su vez están preparadas para responder a las señales, escapándose de la circulación y uniéndose nuevamente al tumor.

Los investigadores determinaron que el atrayente canto de sirena es proporcionado por citoquinas, llamadas interleuquinas IL6 e IL8. Las citoquinas son producidas por el tumor y su microambiente, y también por las células inflamatorias reclutadas por el tumor. Previamente se había descubierto que las IL6 e IL8 son imanes para las células cancerígenas, y han sido involucradas en la progresión tumoral.

Massagué explica que en concordancia con el “tirón” de las citoquinas, existe un “empuje” que poseen las células tumorales –“algo que las hace muy buenas para invadir tejidos e infiltrar el tumor al cual han sido atraídas–”.

Una búsqueda de genes candidatos que fueran activos en las células tumorales reveló tres a los que les cabía esa descripción de funciones. Dos de los genes, *colagenasa 1*, también conocido como *matrizmetaloproteinasa 1 (MMP1)*, y *CXCL1*, producen proteínas que están involucradas en la digestión de la matriz celular y realzan las capacidades invasivas de las células. El tercero, *FASCIN 1 (FSCN1)*, hace una proteína que ayuda a que el citoesqueleto de la célula se adapte para el movimiento de “arrastre” mediado por pequeñas extensiones de tipo pie.

En otra serie de experimentos, los investigadores demostraron en ratones que el enriquecimiento de tumores de mama con células metastásicas hizo que los tumores crecieran más rápidamente y expandieran sus redes de vasos sanguíneos pequeños (angiogénesis) para mantener su mayor tamaño.

Ésa no es la única implicación clínica de los resultados. Massagué dice que la autosiembra “puede aumentar las posibilidades de que el tumor se reproduzca a sí mismo justo en el sitio primario” incluso después de radiación extensa y del retiro quirúrgico de la masa tumoral. Se ha culpado a una pequeña cantidad de células resistentes que quedan después del tratamiento por las recurrencias locales del cáncer.

“Ahora estamos pensando que en algunos casos, quizá el tratamiento deje tejido inflamado que habría sido el hogar de esas células que se escaparon y que estaban residiendo temporalmente en alguna parte, quizás en la médula ósea”, sugiere. “Puede que hayan vuelto a entrar en la circulación durante las semanas y los meses posteriores a la cirugía, y que ahora, a través del proceso de autosiembra, se hayan asentado en este tejido y reproducido el tumor”.

Massagué dice que si este escenario es una causa importante de la recurrencia del cáncer, entonces posiblemente se podría disminuir el riesgo dando a los pacientes drogas para bloquear las señales de atracción de IL6 e IL8. “Tendría sentido dar estas drogas por algunas semanas o meses para disminuir la probabilidad de resembrado”.