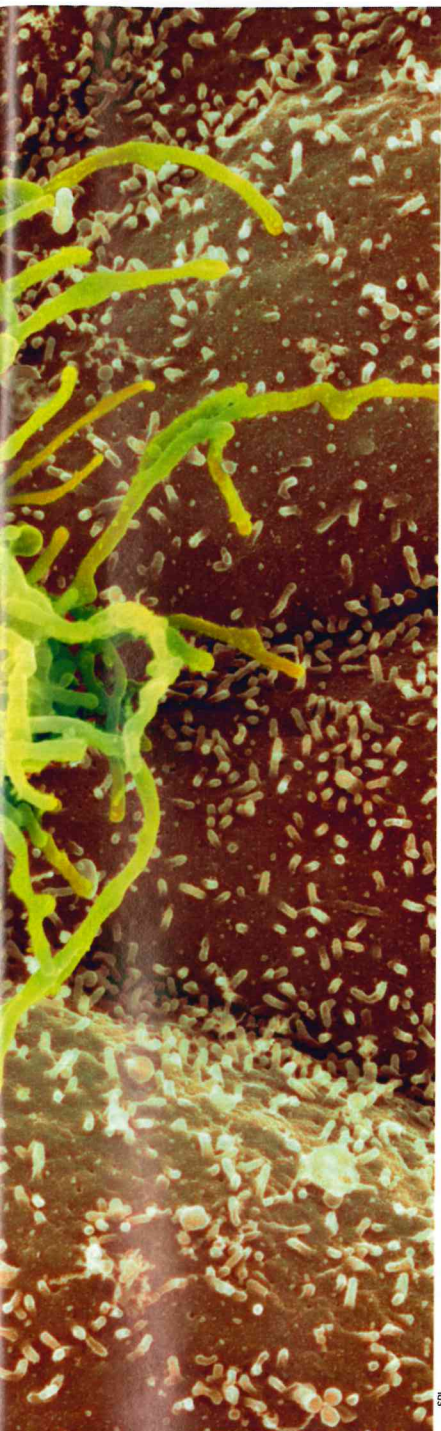


**METÁSTASIS**

# Viajeras asesinas

¿Por qué de repente un grupo de células malignas decide salir del tumor y viajar por el organismo en busca de un nuevo lugar donde crecer y al que destruir? Responder a esta pregunta –y evitar así las metástasis– es clave para derrotar al cáncer.

Un reportaje de ELENA SANZ



**A** pesar de las múltiples armas que la medicina ha desarrollado y perfeccionado para combatir el cáncer –cirugía, radioterapia, quimioterapia...–, de poco nos sirve ese arsenal si una sola célula maligna logra escapar *con vida* y, como un aguerrido soldado, se disemina por la sangre o la linfa hacia otros tejidos. Cuando este proceso, la tan temida metástasis, culmina en la colonización de uno o más órganos y tejidos por nuevos ejércitos, es posible que ni el cirujano, ni los medicamentos, ni el propio sistema defensivo del organismo tengan ya opciones de hacerle frente con éxito.

Para complicar más la situación, el cáncer metastásico puede permanecer latente durante años o décadas después de diseminarse. Y un buen día, sin previo aviso, comienza a crecer agresivamente, con predilección por cuatro órganos: los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro. Dado su *modus operandi*, no es de extrañar que se les atribuya el 90% de las muertes por tumores malignos.

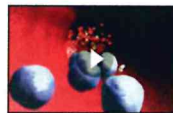
Lo peor es que las células fugadas son también las *más listas* o, como las define **Joan Massagué** **D**, las “más evolucionadas”. Según este experto en metástasis catalán, “solo pueden infiltrar un órgano si poseen las habilidades necesarias para atravesar sus capilares. Después de esta selección, van a ser viables aquellas que, además, estén equipadas con funciones para sobrevivir en el nuevo entorno. Y por último, las células tumorales recién llegadas van a dar lugar a metástasis únicamente en la medida en

**D Joan Massagué**



Nacido en 1953, es director adjunto del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) y director del Programa de Biología y Genética del Cáncer en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York.

**Video**



[bit.ly/1455Q6L](http://bit.ly/1455Q6L)  
Didáctica animación 3D con el paso a paso de una metástasis.

que sean capaces de evolucionar y se adapten”. O sea, que la teoría de Darwin también se aplicaría a este fenómeno maligno.

Si hiciéramos un retrato robot de una célula metastásica, el rasgo más distintivo sería su habilidad para atravesar paredes: las de los vasos sanguíneos. Científicos de la Universidad de Zúrich demostraron que, al menos en parte, tal *superpoder* es conferido por una proteína denominada CCL2. Esta engaña y manipula a los receptores o porteros moleculares del endotelio –tejido que recubre el interior de arterias, venas y capilares– para que abran sus puertas hacia la sangre. Los niveles elevados de la quimiocina CCL2 son característicos, sobre todo, de las metástasis surgidas a partir de los cánceres de mama, próstata e intestino.

**Indeseable acampada.** Además, científicos de la Universidad de Arizona han llegado a la conclusión de que las células invasoras cuentan con unas estructuras llamadas invadopodios, especie de protuberancias o *pies* que les permiten pasar de un órgano a otro abriendo brechas en los tejidos. Es como si montaran una tienda de campaña: tras proyectar una porción de su rígido andamiaje interno hacia la membrana celular, extienden una protuberancia larga y delgada hacia la matriz extracelular –el medio en el que están inmersas las células– que les ayudaría a desplazarse.

Otro de sus rasgos característicos es lo poco que les cuesta hacer amigos. De hecho, los científicos han descubierto que tienen más compinches infiltrados dentro de nuestro organismo de los que imaginábamos; entre ellos, las plaquetas. Biólogos del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) comprobaron que este componente de la sangre, responsable de la cicatrización de heridas, también se encarga veladamente de ayudar a las células malignas a crecer, a traspasar los tabiques de los vasos, a navegar por el torrente sanguíneo y a instalarse en nuevos tejidos. Dicho de otro modo, “les enseñan lo que mejor saben hacer”, concluían Richard Hynes y sus colegas en la revista *Cancer Cell*.

Pero no son las únicas traidoras. Una revisión reciente de la Uni- ➤

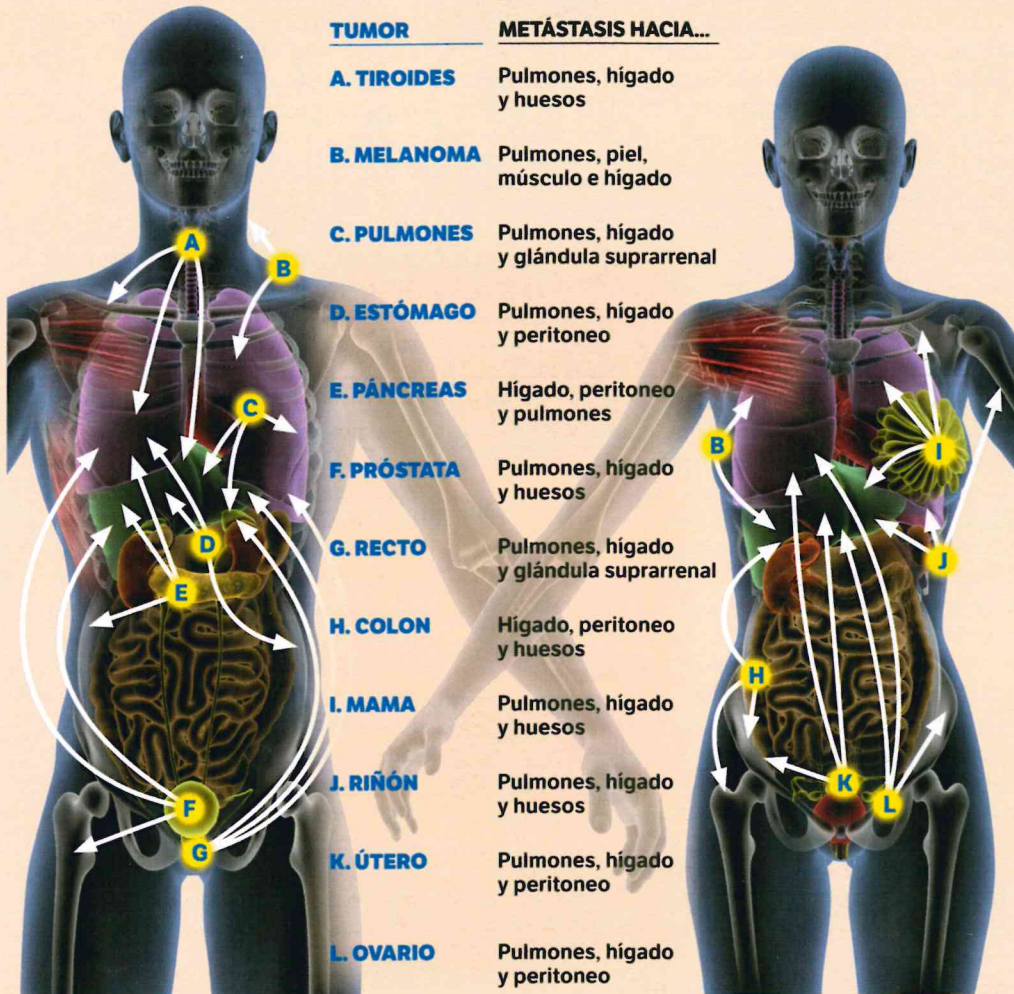
**↳ Lamento decirle...**

Izquierda, micrografía de una célula metastásica que se hace fuerte en el tejido epitelial o revestimiento de un órgano. A la derecha, un oncólogo informa de la expansión de un cáncer por los pulmones.

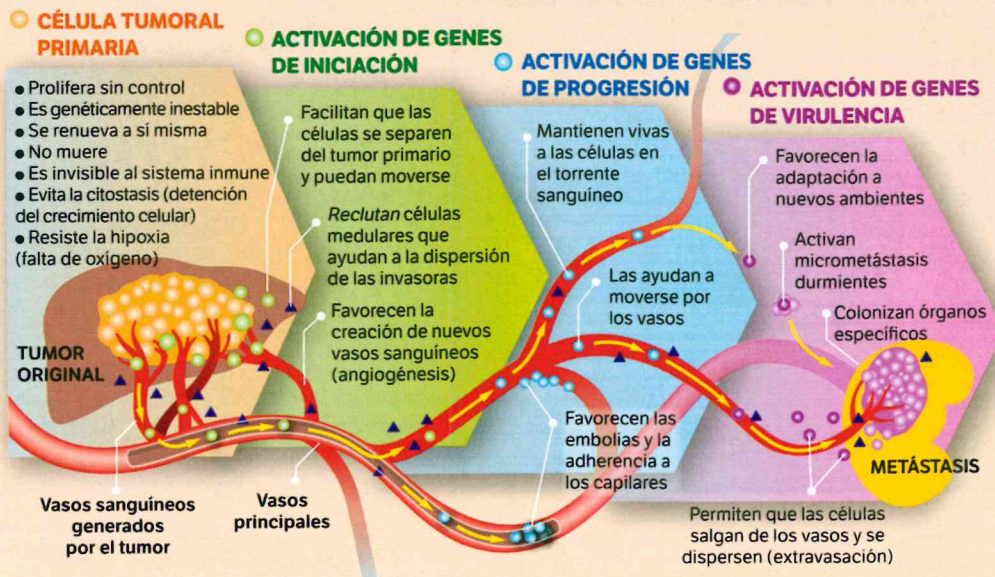


## Hojas de ruta para la invasión

Como puedes ver en este gráfico, cada tipo de cáncer tiene tendencia a expandirse por determinados órganos. A veces, las zonas afectadas por las metástasis se manifiestan con síntomas antes incluso de que el tumor original de donde proceden haya sido detectado, lo que dificulta aún más el tratamiento.



Las células cancerosas iniciales no están preparadas para desplazarse por el cuerpo, sino para proliferar y sobrevivir. Por eso, la expansión a distancia solo es posible con la participación de tres tipos de genes, que desencadenan las diversas fases de este complejo proceso.

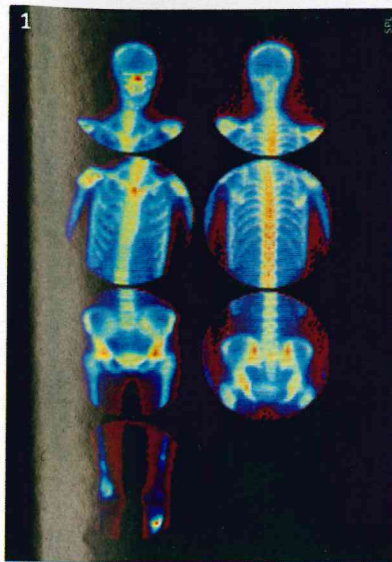


» versidad de Yale publicada en la revista *Nature Reviews Cancer* revela que el punto de arranque de las metástasis se debe a la génesis de un híbrido entre la mensajera del mal y un glóbulo blanco, que al formar parte del sistema inmune tiene vía libre para moverse por todo el organismo. La hipótesis se planteó originalmente hace casi un siglo, y ahora ya existen más de una decena de estudios que parecen respaldarla.

Por otro lado, las células estrella-das, que normalmente nos ayudan a responder a una lesión o enfermedad del páncreas, pueden actuar como *agentes dobles*. Un equipo de expertos de la Universidad de Oxford demostró que no solo estimulan el crecimiento y difusión de un tumor en ese órgano, sino que también viajan en tándem junto a las células causantes de las metástasis y las protegen frente a la radiación. Así, les ayudan a instalarse en su nuevo hogar “más cómoda y rápidamente”, tal y como explican los autores de la investigación, publicada en la revista *American Journal of Pathology*. Si se desarrollara un mecanismo para bloquear a las colaboradoras necesarias, mejoraría el éxito del tratamiento del cáncer pancreático, uno de los más dañinos que existen: solo el 20% de los enfermos diagnosticados vive un año o más.

**Malas compañías.** Porque hay que prestar mucha atención al vecindario, aparentemente inocuo, de los tumores: estos también se vuelven más fuertes y agresivos cuando a su lado hay células demasiado viejas –senescentes, incapaces de dividirse– y que practican la autofagia o autocanibalismo, según demostraba hace poco Michael P. Lisanti, experto en medicina regenerativa de la Universidad Thomas Jefferson, en EE. UU.

Aparte de los factores biológicos internos, circunstancias emocionales aceleran la nociva migración hacia otros órganos, según revelaba un estudio en la revista *PLOS Biology*. Concretamente, el estrés y la depresión hacen que las células del cáncer de mama corran veloces a colonizar el hueso, además de reducir la supervivencia de las pacientes. Los investigadores lo atribuyen a que la activación del sistema



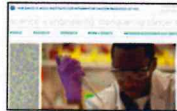
**Zona catastrófica.** Estas imágenes médicas coloreadas artificialmente muestran las lesiones causadas por células malignas que han viajado desde un tumor primario: en diversas partes del esqueleto (señaladas en rojo, 1); en el cerebro (naranja y amarillo, 2); y en los huesos de una mano (naranja, 3).

## Sufrir estrés crónico o depresión pueden potenciar la diseminación

nervioso simpático, el responsable de la respuesta humana de lucha o huida ante situaciones de peligro, favorece las metástasis. Científicos de la Universidad de Ontario Occidental, en Canadá, han concretado aún más y han demostrado que el estrés crónico aumenta la liberación de dos neurotransmisores, la norepinefrina y el neuropéptido Y, que dan a la enfermedad el empujón definitivo para abandonar el tumor primario y diseminarse. Por suerte, cada vez sabemos más acerca del adversario al que nos enfrentamos. Y no solo lo necesario para defendernos de él, sino, incluso, para impedirle atacar. Al fin y al cabo, como decía el militar y filósofo chino Sun Tzu, “el supremo arte de la guerra es doblegar al enemigo sin luchar”.

**Zumo de granada y aspirina.** En este sentido, una nueva aportación del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) revela que ciertas moléculas de adhesión celular son críticas en el proceso. “Cuanto más metastásico es un cáncer, más capacidad tiene de pegarse a las estructuras sanas de los tejidos y crecer sobre ellas, lo que multiplica su agresividad”, explica Sangeeta Bhatia, coautora del trabajo e investigadora del **Instituto David H. Koch para el Estudio Integral del Cáncer** **2**, en Massachusetts. Un aliado prometedor podría ser el zumo de granada gracias a su contenido en fenilpropanoides, ácido hidroxibenzoico, flavonas y ácidos grasos, pues, según han detectado

### 2 Web



ki.mit.edu

En la página oficial de este centro puedes encontrar todo tipo de información sobre sus investigaciones: noticias, entrevistas a los expertos, animaciones...

### + ADN delator.

Gracias a los análisis genéticos, los científicos han identificado ciertas sustancias que frenan las metástasis.

investigadores de la Universidad de California, estas sustancias impiden que el tumor de próstata se expanda por el organismo. Además, como publicaba hace poco la revista *Cell*, investigadores del Centro Peter MacCallum de Melbourne, en Australia, han descubierto el mecanismo por el que ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, caso de la clásica aspirina, pueden asimismo reducir la propagación. A esto se suma que, como anunciaron científicos del California Pacific Medical Center, el cannabidiol o CBD –un compuesto de la marihuana– es capaz de desactivar el gen ID-1, desencadenante de la metástasis. Por su parte, especialistas de la Universidad de California en Santa Bárbara han demostrado que las verduras crucíferas, como la col, el

brócoli y la coliflor, entorpecen la fatal extensión –especialmente de los tumores de mama– gracias a sus isotiocianatos, ricos en azufre. Y las proantocianidinas de la semilla de uva no solo la evitan, sino que también empujan a las células *trotamundos* a suicidarse, fenómeno conocido como apoptosis o muerte celular programada. Así lo ha corroborado un estudio de la Universidad de Alabama.

**Cortar el suministro.** Pero aún se puede reducir todavía más el peligro si iniciamos el asedio antes incluso de que la futura invasora coja fuerzas y escape. Porque, en primer lugar, el tumor necesita crear una red de vasos sanguíneos para alimentarse. Científicos estadounidenses y noruegos han descubierto que ese proceso, llamado angiogénesis, se puede detener si se inyecta prosaposina, una proteína natural presente en líquidos corporales como el plasma y la leche humana. “Aunque no impidamos que los pacientes contraigan cáncer, los mantendríamos libres de metástasis”, comentaba a raíz del hallazgo Randolph S. Watnick, investigador del Hospital Infantil de Boston y coautor del trabajo.

Es probable que a la ciencia le quede mucho camino por recorrer antes de ganarle la partida al cáncer. Mientras tanto, conviene seguir la premisa de George Patton, el mítico comandante norteamericano de la II Guerra Mundial, y apostar por que “un buen plan hoy siempre es mejor que uno perfecto mañana”. ■

