

Madrid, miércoles 28 de julio de 2021

## “El gran reto es impedir las metástasis del cáncer”

- **Ángela Nieto**, bióloga del CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante, estudia los mecanismos de los procesos embrionarios que se reactivan en la edad adulta y pueden dar lugar a enfermedades como el cáncer



La investigadora analiza la formación de la metástasis. / Roberto Garver

**Ángela Nieto** lleva más de 25 años observando cómo, cuándo y por qué las células migran de un lugar a otro dentro del organismo. Su trabajo parte de una constatación: “En algunas patologías como el cáncer se produce una reactivación de procesos embrionarios”. Y da otra pista: “Bajo esta premisa, intentamos entender y prevenir la

formación de metástasis o reparar órganos dañados”. Aquí aparece el concepto de plasticidad celular, que hace referencia a los cambios de comportamiento de las células embrionarias y tumorales. Las primeras empiezan a moverse para ir formando tejidos y órganos. Las segundas adquieren movilidad para emigrar a otros órganos y, una vez allí, se detienen para anidar y formar los tumores secundarios, las metástasis. Un proceso, por tanto, que es crucial en las primerísimas fases de la vida, pero que también está presente cuando las células cancerosas se diseminan.

Nieto, académica de la Real Academia de Ciencias y Premio Nacional de Investigación, lidera un equipo de 20 personas en el Instituto de Neurociencias de Alicante (IN-CSIC-UMH), centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, acreditado como Centro de Excelencia Severo Ochoa.

**Pregunta: ¿La metástasis es el gran reto en el tratamiento del cáncer?**

**Respuesta:** Efectivamente, la metástasis es la responsable de más del 90% de las muertes por cáncer.

**P: Su investigación se centra en desentrañar los mecanismos de ese proceso: la diseminación de células cancerosas del tumor primario a otras partes del cuerpo.**

**R:** Sí, es uno de nuestros temas. Durante décadas, la investigación del cáncer se ha centrado en el tumor primario. Gracias a ese trabajo se han logrado progresos en la supervivencia de los pacientes. Pero es evidente que también hay que fijarse en la etapa en la que las células cancerosas se diseminan desde el tumor primario y colonizan órganos distantes. En el grupo llevamos más de 25 años trabajando sobre la idea de que, en la progresión del cáncer hacia la metástasis, hay una activación aberrante de genes embrionarios.

**P: ¿En qué consiste esa activación y qué consecuencias tiene?**

**R:** Hace años descubrimos unos genes fundamentales para el desarrollo del embrión porque dotan a las células de capacidad de movimiento. Esto tiene sentido porque durante el desarrollo embrionario, muchas células nacen lejos de su destino final, así que activan esos genes y se desplazan al lugar donde deben realizar su función. Algo así se produce en la diseminación de las células cancerosas.

**P: Es un juego de activación y desactivación.**

**R:** Usaré una metáfora basada en interruptores. En el desarrollo embrionario, este proceso se basa en un grupo de genes que se encargan de dotar de movimiento a las células; entonces están encendidos, y eso es esencial para el progreso del embrión. Cuando las células llegan a su destino, estos genes se apagan y normalmente permanecen apagados durante la vida del adulto sano. Sin embargo, en algunas patologías como el cáncer vuelven a encenderse. Y van a hacer lo mismo que hacían en el embrión, pero ahora, en lugar de ser un proceso beneficioso, es deletéreo porque consiguen diseminar células del tumor primario a otros órganos. Cuando llegan, anidan y forman las metástasis.

**P: Ahora que se conoce la reactivación de esos programas embrionarios y su relación con la metástasis, ¿hacia dónde debe dirigirse la investigación?**

**R:** Por un lado, hay que seguir estudiando los tumores primarios, sobre todo la heterogeneidad celular. Las células de un tumor no son todas iguales, incluso se pueden encargar de distintas funciones. Y los tumores evolucionan, adquieren nuevas mutaciones que modifican su malignidad. Pero, además, ahora hay que poner el foco en el análisis del nicho metastásico: el entorno que las células diseminadas por la activación de los genes embrionarios van a colonizar.

**P: ¿Por qué es importante el concepto de plasticidad celular?**

**R:** La plasticidad celular es el cambio de comportamiento de las células a lo largo de un proceso, bien sea el desarrollo embrionario o la progresión tumoral. Cuando hallamos la conexión entre el desarrollo embrionario y el cáncer, y vimos que estos genes se activan en el tumor primario para que las células se diseminen, lo primero que pensamos –incluidas las farmacéuticas– era que había que encontrar una forma de impedir esa activación o inhibirla. Así prevendríamos la metástasis. Con los años vimos que no era tan sencillo. Creíamos que el desprendimiento de células del tumor primario ocurría en etapas avanzadas del cáncer. Hoy sabemos que ocurre desde fases tempranas, y, de hecho, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes, si no todos, ya tienen células diseminadas que se han desprendido.

**R: Es decir, ¿puede haberse iniciado la metástasis antes de la detección del tumor primario?**

**R:** La metástasis no siempre, porque eso ya implica la formación de tumores secundarios, y muchos pacientes son diagnosticados antes de su aparición, pero sí la cascada de eventos que terminará por dar lugar a las metástasis. Sabemos que las células del tumor primario adquieren capacidad de moverse. A este proceso se le denomina transición epitelio-mesénquima [EMT]. Pero la célula mesenquimática [móvil] se transforma otra vez en epitelial [estática] cuando anida en otro órgano. Esta es la transición inversa, mesénquima-epitelio, que forma la metástasis. Cuando ya existen células tumorales en el torrente sanguíneo y diseminadas en otros órganos, si bloqueamos estos genes del programa embrionario, detendremos los movimientos celulares; eso sería bueno para impedir que se diseminen más células del tumor primario, pero puede hacer que las ya diseminadas aniden mejor y formen metástasis. Puede ser contraproducente.

**P: ¿Qué hacer entonces?**

**R:** Centrarnos en otras estrategias: 1) En lugar de inhibir el proceso de la EMT, hay que encontrar las susceptibilidades específicas de las células que ya han sufrido la transición para matarlas selectivamente, y 2) Estudiar qué ocurre en los órganos distantes y cuál es el ambiente favorable que hay ahí –el nicho metastásico– para anularlo y lograr que, aunque las células lleguen, no puedan anidar.

**P: ¿Habría que entender qué señales se envían desde esos órganos distantes para atraer a las células que llegan del tumor primario?**

**R:** Más bien qué señales hay en el nicho metastásico. Curiosamente, las células tumorales envían unas vesículas –exosomas– que llevan información y *educan* a los órganos distantes para generar el nicho metastásico, como si preparasen un nido. Tenemos que seguir investigando para conocerlo mejor y averiguar cuáles son las señales que instruyen a las células cancerosas para formar las metástasis.

**P: Usted señala que hay que entender mejor las susceptibilidades de las células que están sufriendo la transición y emigrando.**

**R:** Sí, para eliminarlas antes de que aniden o bien lograr que cuando lleguen no sean capaces de anidar. Al principio queríamos impedir esa transición epitelio-mesénquima para que las células no salieran del tumor. Pero como decía antes, seguramente llegaríamos tarde y, si ya hubiera células diseminadas, podrían formar metástasis más fácilmente.

**P: Cuando alude a los genes de los programas embrionarios, ¿se refiere a los genes Snail que descubrió su equipo hace tiempo?**

**R:** Hace años descubrimos los genes Snail [caracol] en vertebrados y comprobamos que su activación dotaba a las células de movimiento. Son genes tan importantes para el desarrollo embrionario que cuando están defectuosos, el embrión se detiene. Con el tiempo se ha visto que, además de los genes Snail, hay otros genes que también ayudan a las células a desplazarse. Para que las células se desprendan tienen que separarse de sus vecinas, y para ello reprimen las moléculas que las mantienen unidas; también activan los genes asociados con el comportamiento migratorio y tienen impacto en el citoesqueleto, que hace que las células cambien de forma para moverse; influyen en la división celular... Además, las células que han sufrido la epitelio-mesénquima son muy resistentes a casi todo lo que puede inducir la muerte celular. Esto tiene mucho sentido desde la perspectiva del desarrollo embrionario, porque esas células tienen que ser resistentes para llegar a su destino.

**P: Y también tiene mucho que ver con el cáncer.**

**R:** Exacto, porque lamentablemente, también las hace más resistentes a la quimioterapia, la radioterapia e incluso la inmunoterapia, que es el último gran avance en terapias oncológicas.

**P: Parece una contradicción que la reactivación de programas embrionarios que son clave para la vida también esté en la base de enfermedades mortales como el cáncer.**

**R:** Así es, parece una contradicción, pero en realidad nos explica la riqueza de la biología. Las células tumorales utilizan en su propio beneficio mecanismos que estaban disponibles en la naturaleza. Para el progreso del cáncer, este necesita diseminarse; es exactamente el mismo concepto biológico que se da en el embrión, que al principio tiene muy pocas células y al final muchísimas, y uno de los mecanismos que utiliza es la diseminación celular. Estas, cuando llegan a su destino, se dividen y forman los órganos correspondientes. Por eso es tan importante volver siempre al embrión. Ahí están

implementadas todas las funciones de estos genes; cuanto más las entendamos, mejor atacaremos a las células tumorales.

**P: En las últimas décadas se han producido grandes avances en los tratamientos contra el cáncer. ¿Cuál diría que es el gran reto de la ciencia para luchar contra esta enfermedad?**

**R:** Creo que el desafío es impedir la formación de metástasis o ser capaces de tratarlas lo antes posible. Pero el cáncer no es una enfermedad, sino cientos de ellas con distintas características. De hecho, hay algunos tipos de cáncer como el de mama que hace 20 o 30 años tenía una supervivencia baja y ahora un porcentaje altísimo de mujeres sobreviven a él. Otros tipos de tumores como el cáncer de páncreas o el melanoma siguen siendo de mal pronóstico, pero la llegada de la inmunoterapia ha sido un hito para los tratamientos. Y de nuevo, impedir que se formen las metástasis es el gran reto.

**P: ¿Las terapias futuras se dirigirán a la desactivación de la metástasis? ¿Se trataría de evitar esos mecanismos que la posibilitan?**

**R:** Sí y no. No se trataría de evitar el movimiento de las células porque, como decía, llegaríamos tarde. Hay que centrarse en lo que sucede en los órganos distantes, en ese nicho metastásico, y entender el microambiente del tumor, lo que hay alrededor del mismo y las interacciones que se producen entre las células tumorales y las normales. Todo esto puede influir positiva o negativamente en la progresión del cáncer. Estas interacciones tienen un gran impacto en la formación de las metástasis, y además, se están viendo muchos mecanismos de regulación cruzada entre la plasticidad celular y la respuesta del sistema inmune, lo que afecta a la eficacia de la inmunoterapia. Todo está entrelazado y, como sucede hasta ahora, lo que mejor funcionará serán los tratamientos combinados para atacar el cáncer desde distintas vertientes.

**P: ¿Existe algún tratamiento experimental que trate no de bloquear, sino de regular esos cambios de comportamiento celular y evitar que las células tumorales aniden en otros órganos?**

**R:** Todavía no. Muchos laboratorios farmacéuticos y centros de investigación estaban desarrollado inhibidores para evitar la transición epitelio-mesénquima, pero no se han usado porque, como he explicado, podrían ser contraproducentes. Aún no existe ninguna terapia, pero hay hallazgos experimentales importantes para eliminar selectivamente las células que han sufrido una transición epitelio-mesénquima o incluso tratar de convertirlas en otro tipo de células que no sean dañinas para el paciente.

**P: Su grupo trabaja en otras enfermedades como la fibrosis.**

**R:** Sí, trabajamos en enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento para promover terapias que ayuden a la reparación de órganos. En la degeneración de órganos, como en la fibrosis, las células que estaban funcionando bien pierden mecanismos de regulación, se activan estos genes de forma aberrante y empiezan a degenerar. Al final, la degeneración de tejidos puede dar lugar al fallo del órgano y con ello a la muerte del paciente. El envejecimiento es, en gran parte, el declive del buen funcionamiento. El deterioro es causado tanto por procesos biológicos intrínsecos como

por agentes externos, y va ocurriendo a lo largo de la vida. Con el tiempo se van acumulando daños celulares que provocan el deterioro de la función, y parte de ese deterioro es también la activación de los genes embrionarios. En este caso se encienden los interruptores de aquellos genes que deberían estar apagados y al revés, se apagan algunos que deberían estar encendidos. Esto es debido a que, en respuesta al daño, se activan mecanismos que tratan de reparar el tejido, pero a veces el daño es crónico y al no poderse reparar, el tejido degenera. Sabemos que en los procesos degenerativos fibróticos se activan los genes embrionarios, y también que, si los apagamos de nuevo, la enfermedad se atenúa.

**P: ¿Qué otras investigaciones se realizan en el Instituto de Neurociencias?**

**R:** Es importante que el IN tenga también visibilidad como centro de investigación del cáncer. Pero aún más, hay que visibilizar la investigación en el cáncer que se realiza en el CSIC en general porque se conoce poco. Existen muchos grupos trabajando en centros de toda España. El CIC de Salamanca es de referencia, pero nuestro Instituto, el IIB Alberto Sols en Madrid, el IBBTEC en Cantabria, el IBMB en Barcelona, el CABIMER en Sevilla y otros contribuyen con trabajos excelentes. Hay que crear una red de los grupos de investigación que trabajan en cáncer, una especie de instituto virtual, tal y como se recoge en el Libro Blanco del CSIC.

**Mónica Lara del Vigo / CSIC Comunicación**