

# Evolución y metástasis del cáncer

Joan Massagué

*El estudio de la evolución de las células tumorales hacia la metástasis está arrojando luz sobre las bases moleculares, genéticas y biológicas de este proceso, proporcionando estrategias para poder combatirla. Uno de los marcos conceptuales que ha permitido este desarrollo se basa en Darwin y su planteamiento sobre los procesos evolutivos.*

**E**n el cáncer, las células se multiplican sin control, invaden los tejidos próximos y se diseminan hacia órganos distantes reproduciendo allí el tumor en el proceso denominado *metástasis*. Cada una de estas fases de la progresión tumoral conlleva condiciones adversas que eliminan a la mayoría de las células cancerosas. Sin embargo, y en virtud de su heterogeneidad genética, los tumores malignos albergan minorías de células con los rasgos necesarios para vencer estos obstáculos. Así pues, en cada estadio del desarrollo tumoral nuevas minorías quedan seleccionadas, convirtiéndose en la estirpe dominante. Si dicha estirpe, además, retiene la capacidad propagadora del tumor actuando como célula madre de cáncer, el tumor se propaga. En definitiva, se trata de la selección del más fuerte, bajo presiones ambientales, de entre una población de individuos celulares genéticamente diversificados que habitan el ecosistema reactivo de nuestros tejidos.

Estas características propias de un proceso de evolución darwiniano se hacen particularmente patentes durante el desarrollo de las metástasis. La cascada biológica

de las metástasis involucra pasos concretos como pérdida de adhesión celular, incremento en la capacidad motora e invasiva, entrada en la circulación, salida hacia el parénquima de órganos distantes y, finalmente, colonización de dichos órganos. Aunque todas las células de un tumor contienen alteraciones oncogénicas, solamente unas pocas llegan a acumular todas las funciones necesarias para completar la metástasis. Uno de los conceptos subyacentes de nuestros estudios es que las células metastásicas provienen de *la evolución* de una población de células cancerosas genéticamente modificadas por la presión selectiva de un entorno, que impone unas normas muy estrictas sobre el comportamiento celular.

## ► El paradigma de Darwin en la evolución tumoral

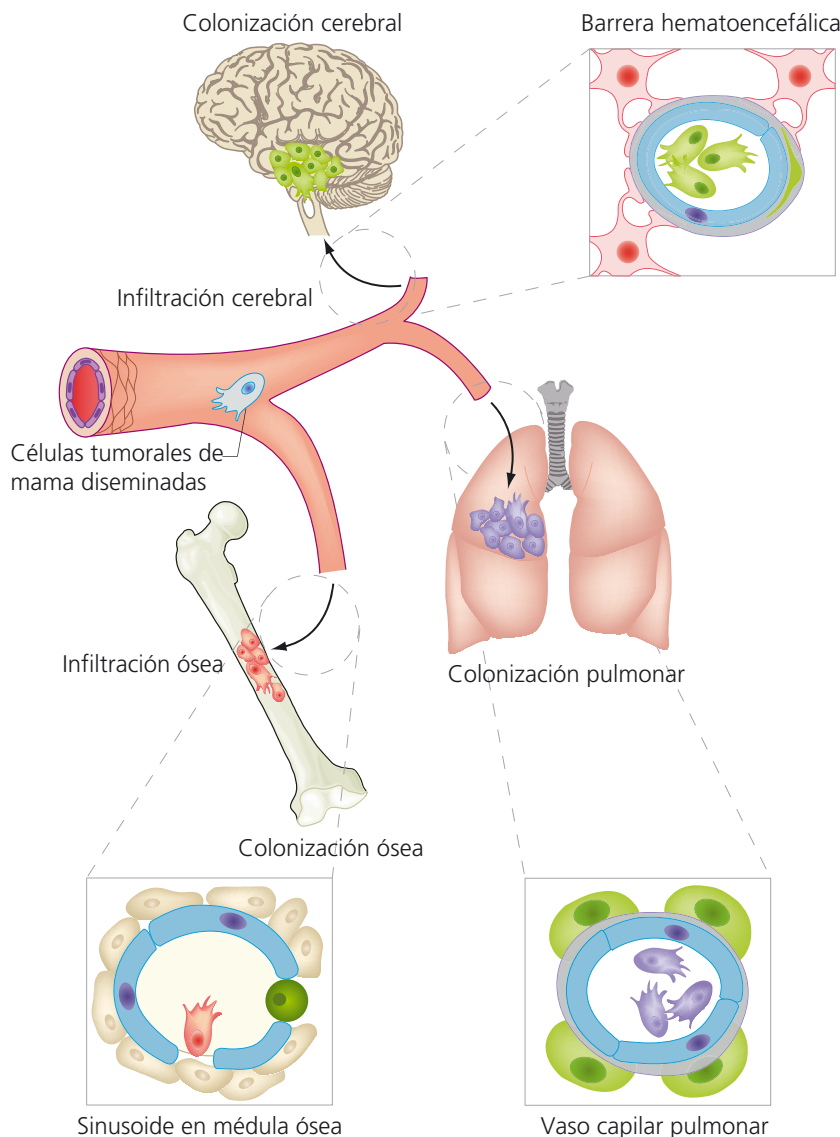
Aunque el concepto del cáncer como proceso evolutivo no es nuevo,<sup>1</sup> la investigación sobre las bases moleculares del cáncer durante las últimas décadas ha prestado poca atención a este aspecto. Sin embargo, el interés en la conceptualización evolutiva del cáncer está resurgiendo con fuerza en la presente era posgenómica. La

irrupción de herramientas oncogenómicas que permiten descifrar la heterogeneidad molecular de los tumores está abriendo paso a problemas como el de la metástasis y, con ello, a la necesidad de recurrir al marco conceptual de la evolución de poblaciones.<sup>2</sup>

## *Heterogeneidad genética*

La evolución demanda diversidad genética en una población determinada, a partir de la cual seleccionar individuos aptos para adaptarse a una presión ambiental concreta. En tumores, esta heterogeneidad la proporciona la inestabilidad genómica propia de las células cancerosas, aumentando la probabilidad de que algunas células de un tumor adquieran competencias metastásicas. Las distintas etapas de metástasis no necesariamente representan la adquisición individual de mutaciones especializadas, pero sí el acúmulo al azar de rasgos que proporcionan la ventaja necesaria para adaptarse al microambiente de un órgano distinto al del que provienen.

Los tumores se inician por alteraciones genéticas, que crean células en estadios premalignos, y por mutaciones adicionales que convierten a algunas de estas células



**Figura 1** Barreras órgano-específicas para la infiltración metastásica. Las células de cáncer de mama en circulación se infiltrarán en órganos distantes si contienen las funciones necesarias para superar las barreras específicas.

las en individuos abiertamente malignos.<sup>3</sup> Inestabilidad genómica y heterogeneidad de las células cancerosas se evidencian en las pérdidas, ampliaciones y reordenamientos cromosómicos de los tumores. La integridad del DNA queda comprometida por una progresión aberrante del ciclo de vida celular,<sup>4,5</sup> crisis de los telómeros,<sup>6</sup> desactivación de genes de reparación del DNA, y mecanismos de control epigenético alterados.<sup>7</sup> Por ejemplo, la mitad de los cánceres humanos sufren mutaciones en el supresor tumoral p53, una proteína intracelular que responde al daño celular eliminando a la célula afectada. La pérdida de p53 permite a la célula con DNA dañado sobrevivir y acumular mutaciones adicionales.<sup>8</sup> Mutaciones heredadas en ciertos genes de reparación del DNA es-

tán asociadas a alto riesgo de desarrollar cáncer, por ejemplo, en el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC),<sup>9</sup> y en los cánceres de mama causados por mutaciones en BRCA1 o BRCA2.<sup>10</sup> Sobre esta base, alteraciones epigenéticas se suman al proceso de diversificación de la población celular tumoral, creando un sinnúmero de oportunidades para la selección de individuos adaptables a diversos entornos.

#### *Células madre tumorales*

Para progresar, las metástasis necesitan que las células tumorales tengan la habilidad de reiniciar el crecimiento tumoral una vez han accedido, en pequeño número, a un tejido distinto. No todas las células en un tumor son capaces de dividirse in-

finitamente, así que tampoco todas las que han accedido al lugar de metástasis son capaces de reiniciar el tumor. Aún así, por un mecanismo u otro, un subgrupo de células tumorales tiene la capacidad de actuar como células propagadoras del tumor.<sup>11</sup> Esta capacidad las define como *células madre tumorales* o *células de propagación tumoral*, que ayudarán al mantenimiento de los tumores primarios y serán esenciales para el establecimiento de colonias metastásicas. En el cáncer de colon, la evidencia actual apunta fuertemente a que estos tumores se inician en las células madre del tejido de origen, en este caso la mucosa intestinal.<sup>12,13</sup> En otros casos, los tumores se originan en células más desarrolladas. En cualquier caso, las células propagadoras de tumor pueden o no compartir otros rasgos de célula madre, como por ejemplo, ser minoritarias o ser resistentes a agentes farmacológicos. Un tumor no selecciona para estos rasgos, sino que solamente selecciona células que son capaces de propagarlo. Por ejemplo, en los melanomas, una mayoría de células son competentes para reiniciar el tumor. En leucemias mieloides y en adenocarcinomas de pulmón, la resistencia a fármacos como imatinib (glivec) y gefitinib se debe a mutaciones secundarias en las dianas de estos fármacos (BCR-ABL y EGFR, respectivamente) y no a una resistencia intrínseca de las células a agentes externos.

#### *Diseminación metastásica*

Para diseminarse, las células tumorales deben ser capaces de romper sus lazos con la estructura cohesiva del tejido de origen. La adhesión entre células se reduce por la pérdida de proteínas de anclaje que las une, por ejemplo, E-cadherina. La pérdida de esta proteína en tumores puede darse por varios mecanismos, incluyendo mutaciones genéticas o silenciamiento epigenético del gen que la codifica.<sup>14,15</sup> La pérdida de acción de E-cadherina también ocurre como parte de la transformación de células cancerosas de un estado epitelial a un estado de mayor movilidad; un cambio conocido como «epithelial-mesenchymal transition» o EMT.<sup>16,17</sup> Las células normales se mantienen en su lugar gracias a la acción de la matriz extracelular, una estructura formada por colágeno y otras proteínas que forman fibras a las que las células se unen a través de receptores denominados *integrinas*. Estos contactos pueden retener a las células en su lugar, pero también pueden estimularlas a formar extensiones para el movimiento migratorio.<sup>18</sup> Varias proteínas involucradas en

cambios de forma de las células, como RhoC y NEDD9, están implicadas en la invasión de células cancerígenas que llevan a la metástasis.<sup>19,20</sup>

Las células cancerosas se pueden diseminar desde estadios muy tempranos, cuando el tumor es pequeño y todavía no ha sido diagnosticado. Efectivamente, se han detectado células tumorales en la médula ósea de pacientes a los que se diagnosticó cáncer de mama con tumores pequeños.<sup>21,22</sup> Esto no significa que las primeras células en salir sean las que progresen hacia una metástasis manifiesta, pero sí indica que la diseminación no es propiedad exclusiva de tumores crecidos o avanzados. Al contrario, bastantes pacientes padecen metástasis años después de ser operados de un tumor pequeño, lo cual indica que antes de ser extraído dicho tumor ya había sembrado células malignas en órganos vitales. Células tumorales halladas en la médula ósea de pacientes, o en ratones transgénicos, en etapas tempranas de cáncer de mama, se pueden activar, trasplantándolas en la médula ósea de ratones, para causar tumores letales.<sup>23</sup>

En casos como el cáncer de mama o de próstata, una vez las células diseminadas alcanzan órganos distantes y sobreviven en el nuevo entorno, se mantienen en un estado de latencia. Esto significa que dichas células, al salir del tumor primario, ya disponían de las facultades necesarias para diseminarse e infiltrar ciertos órganos, pero todavía no reunían todas las condiciones necesarias para la colonización agresiva del órgano infiltrado. Este estado de latencia puede durar años, incluso décadas, antes de que las células tumorales diseminadas evolucionen agresivamente hasta llegar a formar metástasis clínicamente detectables.

La diseminación también puede darse desde tumores metastásicos que, a su vez, siembran nuevas metástasis. Es posible que células tumorales en circulación puedan reinfiltrarse en los mismos tumores de los que partieron. De acuerdo con esta hipótesis, los tumores pueden autoenriquecerse con su progenie más agresiva, ofreciendo un mecanismo que asocia la habilidad metastásica con el crecimiento del tumor.<sup>24</sup> Esto explicaría la antigua correlación entre las metástasis y el tamaño del tumor.<sup>25</sup> Los tiempos y mecanismos de la diseminación del cáncer también son materia de enorme interés en la investigación moderna del cáncer.

### «Semillas» diferentes para «terrenos» diferentes

Los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro son los órganos donde las metástasis ocurren más a menudo. Sin embargo, distintos cánceres tienen preferencias distintas para propagarse a estos órganos.<sup>26-29</sup> La compatibilidad entre las células cancerosas diseminadas (la «semilla») y ciertos órganos distantes (el «terreno»), ya lo adelantó Stephen Paget en el siglo XIX, quien promulgó la teoría de la «semilla» y del «terreno».<sup>30</sup> Por ejemplo, el cáncer de mama puede propagarse a cuatro lugares: huesos, pulmones, hígado y cerebro, siendo los dos primeros los más frecuentemente afectados (fig. 1). Las metástasis del cáncer de pulmón ocurren preferentemente en cerebro, huesos y pulmón contiguo. Por lo contrario, las metástasis del cáncer de próstata ocurren principalmente en los huesos, las del sarcoma principalmente en el pulmón, y las del melanoma ocular en el hígado. Más aún, aunque distintos tipos de cáncer se propagan a los huesos, las lesiones pueden ser muy distintas: las metástasis que provienen del cáncer de mama y de pulmón son osteolíticas, lo que significa que disuelven la matriz del hueso causando fracturas. En cambio, las metástasis por cáncer de próstata son osteoblásticas, lo que conduce a una formación anormal de tejido óseo que rellena la cavidad medular. Existe, pues, un fascinante grado de diversidad biológica en las metástasis según los órganos, lo cual implica la existencia de susceptibilidades distintas por parte de los tumores, y procesos de adaptación distintos según los órganos implicados.

Las diferentes condiciones de las diversas islas Galápagos seleccionaron evolutivamente especies diferentes de pinzón, tal como señaló Darwin con tanto acierto. Esto nos inspira a postular la *teoría de la especiación metastásica de poblaciones tumorales*. Las células tumorales en la circulación van a ser capaces de infiltrar un órgano determinado solamente si poseen las funciones necesarias para atravesar las paredes de los capilares de este órgano. De las células individuales que pasan esta selección, solamente van a ser viables aquellas que, además, estén equipadas con funciones para sobrevivir en el nuevo entorno. Los entornos de la médula ósea o del parénquima pulmonar son muy distintos en contenido celular, composición hormonal y propiedades fisicoquímicas, al entorno de un tumor de mama, de donde partieron unas células metastásicas, por ejemplo. Fi-

nalmente, estas células tumorales recién llegadas al nuevo entorno van a dar lugar a metástasis solamente en la medida en que sean capaces de evolucionar adaptándose, cada vez más provechosamente, al nuevo entorno. El resultado final de estos procesos sería la aparición de distintas especies de células metastásicas según el órgano en que se desarrollaron. Los paralelismos entre este proceso evolutivo y el de las distintas especies de pinzón en las islas Galápagos nos parecen evidentes.

¿Cuáles son los determinantes moleculares y genéticos de estos tropismos metastásicos tan singulares? Avances recientes en la investigación sobre la metástasis están empezando a proporcionar evidencias experimentales y clínicas sobre la identidad de los genes, cuya actividad alterada permite la metástasis.<sup>31</sup> Aislar y comparar las diversas células metastásicas de un mismo paciente, nos permite discernir los genes y las funciones que favorecen las metástasis a órganos concretos.<sup>32-34</sup> Dado que estos genes son mediadores de la metástasis, proporcionan al mismo tiempo dianas para intervenciones farmacológicas. Contra estos genes y sus productos, podríamos desarrollar nuevos fármacos o aplicar fármacos ya existentes en combinaciones dictadas por el perfil de cada tumor.<sup>35,36</sup> Trabajando juntos, clínicos y científicos, podemos generar y aplicar este conocimiento necesario para relegar al cáncer a un estado de enfermedad curable o indolente en las próximas décadas. #

#### Joan Massagué

DIRECTOR ADJUNTO DEL IRB BARCELONA Y DIRECTOR DEL PROGRAMA DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DEL MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER DE NUEVA YORK

#### ► Bibliografía

- 1 Nowell, P.C. «The clonal evolution of tumor cell populations». *Science* 1976; 194: 23-28
- 2 Gupta, G.P., Massagué J. «Cancer metastasis: building a framework». *Cell* 2006 Nov 17; 127 (4): 679-95.
- 3 Hanahan, D., Weinberg, R.A. «The hallmarks of cancer». *Cell* 2000 Jan 7; 100 (1): 57-70.
- 4 Gomis, R.R., Alarcón, C., Nadal C., Van Poznak C., Massagué, J. «C/EBPbeta at the core of the TGFbeta cytostatic response and its evasion in metastatic breast cancer cells». *Cancer Cell* 2006 Sep; 10 (3): 203-14.

- <sup>5</sup> Malumbres, M., Barbacid, M. «Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm». *Nat Rev Cancer* 2009 Mar; 9 (3): 153-66.
- <sup>6</sup> Finkel, T., Serrano, M., Blasco, M.A. «The common biology of cancer and ageing». *Nature* 2007 Aug 16; 448 (7155): 767-74.
- <sup>7</sup> Jones, P.A., Baylin, S.B. «The epigenomics of cancer». *Cell* 2007 Feb 23; 128 (4): 683-92.
- <sup>8</sup> Halazonetis, T.D., Gorgoulis, V.G., Bartek, J. «An oncogene-induced DNA damage model for cancer development». *Science* 2008; 319: 1352-1355.
- <sup>9</sup> Rustgi, A.K. «The genetics of hereditary colon cancer». *Genes and Development* 2007; 21: 2525-2538.
- <sup>10</sup> Martin, R.W., Connell, P.P., Bishop, D.K. «The Yin and Yang of treating BRCA-deficient tumors». *Cell* 2008; 132: 919-920.
- <sup>11</sup> Clarke, M.F., Fuller, M. «Stem cells and cancer: two faces of eve». *Cell* 2006; 124: 1111-1115.
- <sup>12</sup> Sancho, E., Batlle, E., Clevers, H. «Signaling pathways in intestinal development and cancer». *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 695-723.
- <sup>13</sup> Barker, N., Van de Wetering, M., Clevers, H. «The intestinal stem cell». *Genes Dev* 2008 Jul 15; 22 (14): 1856-64.
- <sup>14</sup> Perl, A.K., Wilgenbus, P., Dahl, U., Semb, H., Christofori, G. «A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma». *Nature* 1998; 392: 190-193.
- <sup>15</sup> Thiery, J.P. «Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression». *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 442-454.
- <sup>16</sup> Cano, A., Pérez-Moreno, M.A., Rodrigo, I., Locascio, A., Blanco, M.J., del Barrio, M.G., Portillo, F., Nieto, M.A. «The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression». *Nature Cell Biology* 2000; 2: 76-83.
- <sup>17</sup> Yang, J., Mani, S.A., Donaher, J.L., Ramaswamy, S., Itzykson, R.A., Come, C., Savagner, P., Gitelman, I., Richardson, A., Weinberg, R.A. «Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis». *Cell* 2004; 117: 927-939.
- <sup>18</sup> López-Otín, C., Matrisian, L.M. «Emerging roles of proteases in tumour suppression». *Nat Rev Cancer* 2007 Oct; 7(10): 800-8.
- <sup>19</sup> Clark, E.A., Golub, T.R., Lander, E.S., Hynes, R.O. «Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC». *Nature* 2000; 406: 532-535.
- <sup>20</sup> Kim, M., Gans, J.D., Nogueira, C., Wang, A., Paik, J.H., Feng, B., Brennan, C., Hahn, W.C., Cordon-Cardo, C., Wagner, S.N., *et al.* «Comparative oncogenomics identifies NEDD9 as a melanoma metastasis gene». *Cell* 2006; 125: 1269-1281.
- <sup>21</sup> Klein, C.A., Blankenstein, T.J., Schmidt-Kittler, O., Petronio, M., Polzer, B., Stoecklein, N.H., Riethmuller, G. «Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer». *Lancet* 2002; 360: 683-689.
- <sup>22</sup> Schmidt-Kittler, O., Ragg, T., Daskalakis, A., Granzow, M., Ahr, A., Blankenstein, T.J., Kaufmann, M., Diebold, J., Arnholdt, H., Muller, P., *et al.* «From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2003; 100: 7737-7742.
- <sup>23</sup> Husemann, Y., Geigl, J.B., Schubert, F., Musiani, P., Meyer, M., Burghart, E., Forni, G., Eils, R., Fehm, T., Riethmuller, G., *et al.* «Systemic spread is an early step in breast cancer». *Cancer Cell* 2008; 13: 58-68.
- <sup>24</sup> Norton, L., Massagué, J. «Is cancer a disease of self-seeding?» *Nature Medicine* 2006; 12: 875-878.
- <sup>25</sup> Minn, A.J., Gupta, G.P., Padua, D., Bos, P., Nguyen, D.X., Nuyten, D., Kreike, B., Zhang, Y., Wang, Y., Ishwaran, H., *et al.* «Lung metastasis genes couple breast tumor size and metastatic spread». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007; 104: 6740-6745.
- <sup>26</sup> Billingsley, K.G., Burt, M.E., Jara, E., Ginsberg, R.J., Woodruff, J.M., Leung, D.H., Brennan, M.F. «Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival». *Annals of Surgery* 1999; 229: 602-610; discussion 610-602.
- <sup>27</sup> Gavrilovic, I.T., Posner, J.B. «Brain metastases: epidemiology and pathophysiology». *J Neurooncology* 2005; 75: 5-14.
- <sup>28</sup> Hess, K.R., Varadhachary, G.R., Taylor, S.H., Wei, W., Raber, M.N., Lenzi, R., Abbruzzese, J.L. «Metastatic patterns in adenocarcinoma». *Cancer* 2006; 106: 1624-1633.
- <sup>29</sup> Leiter, U., Meier, F., Schitteck, B., Garbe, C. «The natural course of cutaneous melanoma». *Journal of Surgical Oncology* 2004; 86: 172-178.
- <sup>30</sup> Paget, S. «The distribution of secondary growths in cancer of the breast». *Lancet* 1889; 1: 571-573.
- <sup>31</sup> Nguyen, D.X., Bos, P.D., Massagué, J. «Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization». *Nat Rev Cancer* 2009 Apr; 9 (4): 274-84.
- <sup>32</sup> Minn, A.J., Gupta, G.P., Siegel, P.M., Bos, P.D., Shu, W., Giri, D.D., Viale, A., Olshen, A.B., Gerald, W.L., Massagué, J. «Genes that mediate breast cancer metastasis to lung». *Nature* 2005 Jul 28; 436 (7050): 518-24.
- <sup>33</sup> Padua, D., Zhang, X.H., Wang, Q., Nadal, C., Gerald, W.L., Gomis, R.R., Massagué, J. «TGFbeta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4». *Cell* 2008 Apr 4; 133 (1): 66-77.
- <sup>34</sup> Bos, P.D., Zhang, X.H., Nadal, C., Shu, W., Gomis, R.R., Nguyen, D.X., Minn, A.J., Van de Vijver, M.J., Gerald, W.L., Foekens, J.A., Massagué, J. «Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain». *Nature* 2009, May 6. [Epub ahead of print]
- <sup>35</sup> Gupta, G.P., Nguyen, D.X., Chiang, A.C., Bos, P.D., Kim, J.Y., Nadal, C., Gomis, R.R., Manova-Todorova, K., Massagué, J. «Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis». *Nature* 2007 Apr 12; 446 (7137): 765-70.
- <sup>36</sup> Tavazoie, S.F., Alarcón, C., Oskarsson, T., Padua, D., Wang, Q., Bos, P.D., Gerald, W.L., Massagué, J. «Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis». *Nature* 2008 Jan 10; 451 (7175): 147-52.