

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS
SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

SOLEMNE SESIÓN

DÍA 20 DE OCTUBRE DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor
del Prof. Dr. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

**MECANISMOS DE CITOSTASIS
Y METÁSTASIS**

***MECHANISMS OF CYTOSTASIS
AND METASTASIS***

Laudatio por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

LAUDATIO DEL PROF. DR. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

Por el Excmo. Sr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. Sres. Académicos,
Excmos. e Ilmos. Sres.,
Señoras y Señores,

Quiero, en primer lugar, agradecer a esta Real Corporación el haberme elegido para presentar a un excelso investigador, español que nunca ha dejado de serlo y hoy nos honra como referente a nivel mundial de los procesos oncológicos de transformación neoplásica y formación de metástasis, de una máxima trascendencia biomédica.

FORMACIÓN PROFESIONAL

Éste es Joan Massagué Solé. Le conocí hace unos 30 años en la Facultad de Farmacia de Barcelona, de la Universidad Central, cuando era alumno de las asignaturas de Microbiología Aplicada y Técnica Microbiológica y Ampliación de Microbiología. Era un excelente alumno, de los que dejan huella en el recuerdo del profesor. Quiso el destino que, como primer Vicedecano de la Facultad, tuviese que sustituir al Profesor Manuel Rosell, gravemente enfermo, en el Decanato y ello me permitió seguir más de cerca la relación directa con el alumnado.

De Massagué recuerdo con nitidez el desarrollo del examen de Premio Extraordinario de Licenciatura, cuyo tribunal me correspon-

dió presidir. Era un examen muy serio en el que se valoraba el Expediente Académico y el contenido del examen, teórico y práctico, a partes iguales. Existían dos premios y uno fue para Masaagué por unanimidad y el segundo fue ampliamente debatido, dada la igualdad de méritos de los otros concursantes.

Su afición, el impulso inicial hacia la Bioquímica, se debió al impacto de un gran maestro, el Dr. Rosell, tal y como él ha confesado en alguna ocasión. El recordado Prof. Rosell fue su ídolo en la docencia y la investigación, y cuando fallece el eximio profesor algo se rompe en los esquemas e ilusiones de Joan Massagué, pero su reacción es rápida y el Dr. Joan Guinovart, hoy gran investigador y admirado amigo, entonces uno de los más jóvenes colaboradores del Prof. Rosell, toma sin pausa el relevo de su maestro y asume la dirección en la Tesis Doctoral de Joan Masaagué, que finaliza en tres años (1975-78).

Como él mismo ha manifestado, los factores que le llevaron hacia el mundo de la investigación y la Bioquímica Oncológica, son: una inclinación innata hacia las Ciencias Naturales y Salud Humana, un entorno familiar propicio y el apoyo y estímulo recibidos en la propia Facultad de Farmacia y, en especial, en el Departamento de Bioquímica de dicha Facultad.

Joan Massagué comienza sus estudios universitarios en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Barcelona en el Curso 1970-71 a la edad de 17 años, y tras una brillante ejecutoria como alumno, finaliza la Licenciatura con Premio Extraordinario en 1975 y el doctorado en 1978, también con Premio Extraordinario.

ACTIVIDAD DE POSTGRADO

Al año siguiente inicia la etapa postdoctoral en la Universidad de Brown, en Rhode Island, USA, en calidad de «Fellow» y donde permanece hasta el año 1981. En 1982, con 29 años, comienza su contribución universitaria, académica e investigadora, con una responsabilidad propia, al ser nombrado Profesor Asistente de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachussets, en cuyo cargo permanece hasta 1985, en que es promovido en la misma Facultad, a la categoría superior de Profesor Asociado, puesto en el que permanece hasta 1989, en que pasa como Profesor de pleno derecho en la Facultad de Postgrado de Ciencias Médicas de la Universidad de

Cornell, y ya en la década de los años 90, y de manera sucesiva, desempeña los cargos de Investigador en el Instituto Médico Howard Hughes, Presidente del Programa de Biología Celular en el Centro Oncológico «Memorial Sloan Kettering», y Presidente de un nuevo Programa de Genética y Biología del Cáncer del mismo centro oncológico, puesto investigador y directivo que desempeña en la actualidad, siendo también titular de la Cátedra «Alfred P. Sloan», agregada al referido Centro de Investigación Biológica.

RECONOCIMIENTO DE HONORES

La lista de honores es extensa y comienza muy tempranamente con un expediente académico ejemplar, con premio extraordinario de licenciatura y doctorado, beca postdoctoral Fullbright, Premio Leandro Cervera de Investigación Endocrinológica, y estamos todavía en el año 1979, el mismo en que obtiene su doctorado en Bioquímica, pero en las décadas de los años 80 y 90 del siglo pasado, y hasta el presente, resumimos la lista en un intento de abreviar la exposición:

- Premio de Investigación de la Fundación para la Diabetes.
- Premio Nacional de Investigación Rey Juan Carlos I.
- Medalla Narciso Monturiol al Mérito Científico y Tecnológico de la Generalidad de Cataluña.
- Premio Ciudad de Barcelona.
- Medalla de Oro de la Universidad de Barcelona.
- Premio al Mérito Científico del Instituto Nacional de la Salud, USA.
- Doctor «Honoris Causa» de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo.
- Premio de la Fundación Catalana para la Investigación.
- Miembro de varias Academias por invitación y, entre ellas, la Academia Nacional de Ciencias de USA y la Academia Norteamericana de Microbiología.
- Premio de la Real Academia de Farmacia de Cataluña.
- Premio Howard Taylor Ricketts de la Universidad de Chicago.
- Socio de Honor y Medalla de Oro de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.
- Premio «Conchita Rabago» 2004 y de la Fundación Jiménez Díaz a la Investigación en Ciencias de la Salud. En consecuencia, pronunciará la próxima lección inaugural de la Fundación.

- Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2004.

CONFERENCIANTE INVITADO

El número de Conferencias Honoríficas y por Invitación ha seguido una escala geométrica a partir de la década de los años noventa del siglo xx y hasta el momento actual. Seleccionando las invitaciones de Centros de Excelencia Docente e Investigadora serían 12 en los años noventa y 14 a partir del año 2000 hasta el año 2004, impartidas en centros de USA y España, principalmente. En nuestro país destacan las conferencias en el Centro de Biología Molecular CSIC-UAM en los ciclos dedicados a Severo Ochoa, Eladio Viñuela y Alberto Sols, Académico electo que fue de esta Corporación (Congreso SEBBM), así como sus actividades científicas periódicas en la Fundación March, Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Parque Científico de la Universidad de Barcelona, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Fundación Catalana para la Investigación y Fundación Jiménez Díaz.

La actividad profesional y científica del Profesor Massagué es trepidante, pertenece a los Consejos Editoriales de numerosas Revistas Científicas de gran impacto, entre las que destacan *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*; *Journal of Biological Chemistry*; *Journal of Cell Biology*; *Journal of Cellular Physiology*; *Journal and Clinical Investigation and Molecular Cancer Research*.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y PATENTES

Es socio voluntario de numerosas Sociedades Científicas en relación con la Bioquímica, Microbiología, Endocrinología, Oncología y Biomedicina. Es autor de ocho patentes USA.

INVESTIGADORES FORMADOS BAJO LA DIRECCIÓN DEL PROF. MASSAGUÉ

Se acerca a un centenar el número de los investigadores formados en el laboratorio del «Memorial Sloan-Kettering Center», tanto

en la modalidad de Estudiantes de Doctorado como de Becarios Postdoctorales. Una elevada proporción de becarios son de origen español, como nos revelan sus apellidos: Alarcón, Arribas, Bassols, Calonge, Nadal, Pandiella, Seoane, Ulloa, Ventura, Teixidó, y que, hoy en día, desempeñan diversos cometidos docentes e investigadores de alto nivel, tanto en la Universidad como en el Sistema Hospitalario de Salud Español y en el Centro Superior de Investigaciones Científicas.

PUBLICACIONES

El Profesor Joan Massagué acredita más de 250 artículos científicos originales publicados en revistas internacionales de la máxima calidad científica y 65 revisiones por invitación en revistas de gran impacto: *Methods Enzymol*, *Ann. NY Acad. Sci.*, *Cancer Surv.*, *Cell Biol.*, *Cell*, *Nature*, *Nature Rev.*, entre otras.

A nuestro juicio, en la ejecutoria científica del Prof. Massagué destacan con gran claridad dos cualidades: la amplia producción científica, si tenemos en cuenta la edad —51 años—, y el impacto e índice de citación de las publicaciones, aspecto sobre el que merece la pena hacer algunas consideraciones finales, definitorias de un excelso nivel investigador.

PRINCIPALES CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

La investigación del Profesor Massagué corresponde a las áreas de Biología Celular, Bioquímica y Endocrinología, principalmente. En uno de sus trabajos iniciales, al comienzo de los años 80, estando en la Universidad de Brown, descubrió la estructura del receptor de la insulina. Años más tarde, en 1993, acentúa el estudio de los factores hormonales que intervienen en la transformación celular y describe un doble mecanismo inhibitorio de la multiplicación celular desordenada, causa del cáncer, el péptido p27 y el factor de crecimiento tumoral β . Posteriormente, identifica a uno de los más poderosos mecanismos inhibidores de la proliferación celular, los receptores TGF β y mecanismos de señalización presentes en cada una de nuestras células, y que controlan directamente la actividad de unos 1.000 genes. TGF β interviene en el desarrollo embrionario y su

alteración contribuye a la transformación neoplásica y a la formación de metástasis.

Según el Prof. Massagué, el equipo que él comanda en los Estados Unidos está avanzando en varios frentes. Primero, precisar como se integra el mecanismo de TGF β en la fisiología celular; segundo, averiguar cómo se corrompe este mecanismo en el cáncer, y tercero, aclarar cómo tiene lugar la metástasis, que es la complicación más grave del cáncer. También investiga nuevas dianas a las que dirigir nuevos fármacos. Ahora bien, él nos recuerda el caso del campeón ciclista Lance Armstrong, muy oportunamente, y dice «la sociedad tiene que darse cuenta de que fue un enfermo de cáncer con metástasis». El cáncer sigue siendo un proceso grave, pero ya no es hoy sinónimo de muerte.

IMPACTO E ÍNDICES DE CITACIÓN

Es en la década de los años 60 del siglo xx cuando el Instituto para la Información Científica en Filadelfia (ISI) decide abordar un análisis bibliométrico de las revistas científicas a escala mundial, tal y como venía proponiendo Eugene Garfield, y a partir de entonces el análisis de las contribuciones científicas, índices de citación, impacto científico, vida media de las citas, se han ido mejorando con el creciente apoyo informático, pero sin llegar a la perfección con que puede actuar una comisión de especialistas, en cada materia concreta y sin recurrir a guarismos.

Dicho esto, queremos hacer énfasis en la información difundida por el ISI Thompson y Science Watch, en septiembre-octubre de 2003, por la que se relacionan los científicos con más impacto (según citaciones) en todas las áreas de la Ciencia, en los últimos 20 años.

Esta noticia causó un auténtico revuelo en el mundo científico, y ha sido muy comentada en los círculos de investigación españoles. En la lista figura un solo científico español, Joan Massagué Solé, que es uno de los científicos más jóvenes y que ocupa el n^o 39, ordenada la relación por el número total de citas que son 39.280, con 250 artículos publicados, por lo que el índice de citación por artículo, que podría ser otro criterio tan válido para ordenar la lista, lo llevaría al puesto n^o 5.

Creo, en todo caso, que el informe ha sido un gran honor para el Prof. Massagué y para España. También para esta Real Corporación que hoy le recibe con gozo, afecto y esperanza.

MECANISMOS DE CITOSTASIS Y METÁSTASIS

MECHANISMS OF CYTOSTASIS AND METASTASIS

Por el Prof. Dr. JOAN MASSAGUÉ SOLÉ

Académico de Honor

Resumen

El factor hormonal TGF β controla una multitud de respuestas celulares durante el desarrollo y la enfermedad. Estudios recientes han revelado, con considerable detalle, los mecanismos de activación del receptor de TGF β , la subsiguiente activación de factores transcripcionales Smad, su acción sobre la expresión génica, y la inhibición del ciclo celular por estas señales. La pérdida de la respuesta citostática a TGF β así como la adquisición de respuestas metastáticas constituyen alteraciones comunes de esta vía en el cáncer. El análisis de estos procesos está proporcionando nuevas perspectivas sobre la fisiología, la patología y el desarrollo de terapias.

Abstract

TGF β signaling controls a plethora of cellular responses in human development and disease. Recent cellular, biochemical, and structural studies have revealed significant insight into the mechanisms of the activation of TGF β receptors, the receptor-mediated activation of Smad transcription factors, the Smad-mediated regulation of target gene expression, and the negative control of the cell cycle by these signals. Loss of TGF β cytostatic responsiveness and gain of metastatic activity are common alterations of this pathway in cancer. The analysis of these normal and altered states is providing new insights into physiology, pathology and therapy.

Hace miles de millones de años, cuando los organismos unicelulares primigenios empezaron a encontrar ventajoso agruparse para coexistir como vecinos, sus genomas fueron expandiéndose para codificar las nuevas funciones que la vida en sociedad exigía. Surgían nuevas normas de urbanidad y especialización que requerían el sacrificio de ciertos grados de libertad individual en pro de la comunidad. Ya no resultaba ventajoso, ni socialmente aceptable, que una célula se moviera, metabolizara, dividiera o diferenciara simplemente según las condiciones fisicoquímicas ambientales. Iba siendo necesario someter tales decisiones al consenso de las vecinas, las cuales emitían órdenes que influenciaban o, si era necesario, liquidaban a la célula individual. Evolutivamente resultó ventajoso transmitir tales órdenes en forma de productos de secreción que se difundían desde células emisoras a células receptoras. Nacía así la función hormonal.

Nuestro genoma ha hecho una enorme inversión evolutiva en adquirir genes dedicados a codificar funciones hormonales. En muchos casos, estas funciones recaen sobre polipéptidos conocidos como *factores de crecimiento*, *citoquinas*, *quimioquinas* o, simplemente, *hormonas peptídicas*. Todas las funciones básicas de nuestras células —su metabolismo, proliferación, diferenciación, integración en la estructura del tejido, y su eventual muerte— están controladas por esta densa red de factores hormonales (1). Entender el funcionamiento y los desarreglos de esta red ha sido el objeto de mi interés durante tres décadas.

EL FACTOR TGF β

Tras mis años de aprendizaje estudiando el mecanismo de acción de la insulina, centré mi interés en los llamados «factores de crecimiento transformante tipo β » (TGF β). Invitaba a esta elección el misterio que envolvía a este grupo de factores hormonales, cuyas acciones controlan procesos vitales desde los inicios de la embriogénesis hasta el adulto, en organismos que van desde los nematodos e insectos al ser humano (2). Durante la embriogénesis, el TGF β estimula el desarrollo de los tejidos y ordena su morfogénesis. Por otro lado, el TGF β es el factor más eficaz que se conoce para la transmisión de señales citostáticas en los tejidos del adulto. La acción del TGF β ayuda a mantener el balance proliferativo —la

homeostasis— de los tejidos, y su pérdida conlleva el desarrollo de tumores.

En el transcurso de dos décadas de trabajo, mi grupo ha conseguido aislar el factor TGF β (3), identificar sus receptores (4), esclarecer el mecanismo de transmisión de la señal hacia el núcleo (5), y entender cómo la célula traduce dicha señal en cambios en la expresión génica que configuran la respuesta final (6). Conforme hemos ido avanzando en este proceso, hemos también determinado cómo las células tumorales escapan al control anti-proliferativo por TGF β (7) y, en los casos de transgresión más graves, cómo dichas células corrompen totalmente la respuesta al TGF β convirtiéndola de citostática en metastática (8).

TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL TGF β

Al llegar a la superficie de una célula diana, el TGF β inicia su acción mediante la activación de un complejo receptor que incluye las subunidades conocidas como receptor tipo I y receptor tipo II (9) (Figura 1). Ambas subunidades son serina/treonina quinatas. Como ligando, el TGF β fuerza una interacción de estas moléculas en la que el receptor II fosforila y activa al receptor tipo I (10). Éste, a su vez, fosforila los factores de transcripción Smad, liberándolos de su retención en el citoplasma y permitiendo su translocación al núcleo (5, 11). Una vez allí, las proteínas Smad forman complejos capaces de regular la transcripción de genes diana, generando centenares de respuestas inmediatas de activación o represión de genes.

Nuestro análisis por medio de cristalografía de rayos X de los receptores y proteínas Smad ha permitido averiguar como estas proteínas interactúan y son activadas en respuesta a TGF β (12). Por ejemplo, hemos averiguado que la fosforilación del receptor I por el receptor II altera la conformación del sitio de unión al inhibidor FKBP12, convirtiéndolo en sitio de unión al sustrato (13, 14). Asimismo, hemos averiguado que la fosforilación por el receptor I ocurre en el extremo carboxi-terminal de Smad, creando una cola acídica que sirve para el ensamblaje del complejo fosfoSmad-Smad4 regulador de transcripción (15, 16). Estos conocimientos nos permiten además enfrentarnos a la pregunta de como esta vía de señalización se integra dentro de las redes generales de señalización de la célula (17, 18).

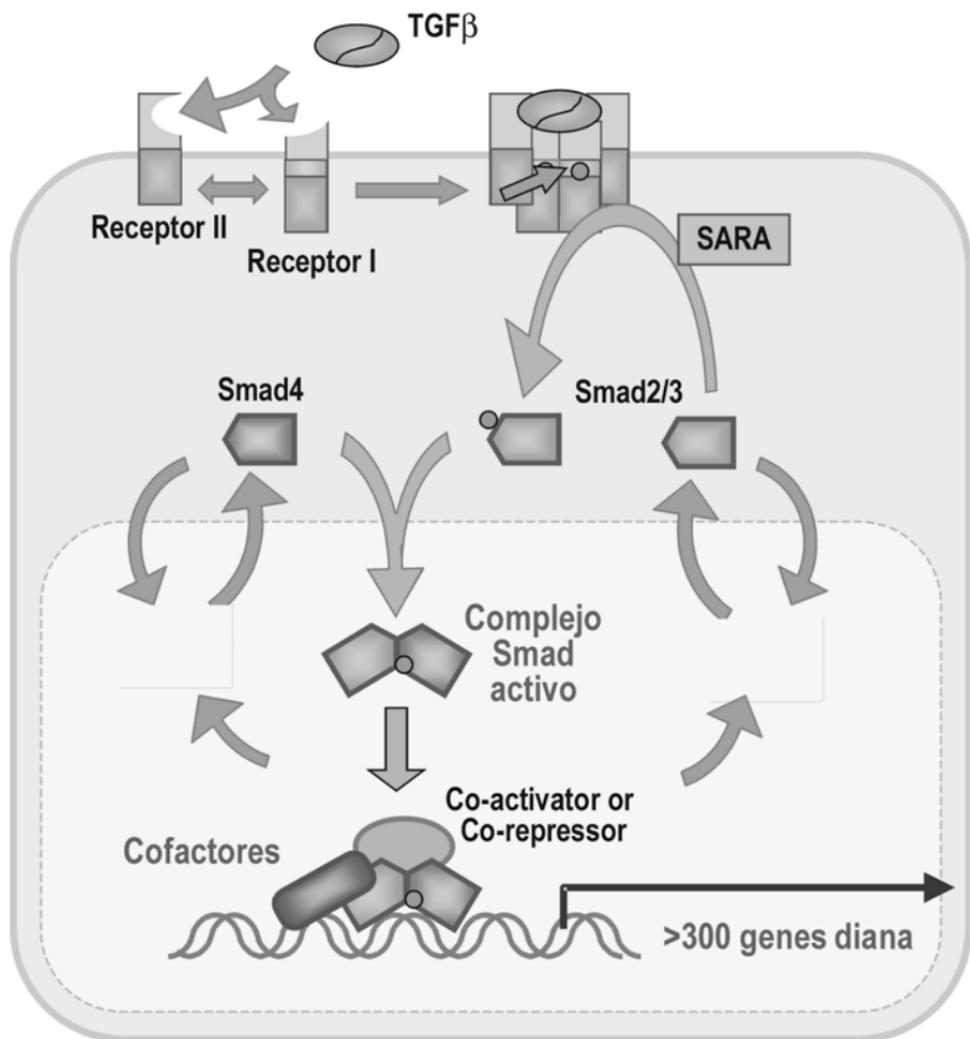


Figura 1. **La vía de transmisión de señales TGFβ.** El TGFβ induce la formación de un complejo receptor en el que una quinasa fosforila a la otra la cual, a su vez, fosforila factores de transcripción Smad. Así activados, los Smad se trasladan al núcleo donde en compañía de otros factores de unión al ADN forman complejos transcripcionales. En cualquier tipo de célula, este proceso lleva a la activación o represión inmediata de centenares de genes.

LÓGICA DE UNA RESPUESTA TRANSCRIPCIONAL

Más allá del acto de transmisión de la señal en sí, ¿cómo consigue un complejo Smad regular genes diferentes en tipos celulares distintos? Y, ¿cómo dicho complejo es capaz de activar o reprimir distintos genes al mismo tiempo y en una misma célula? Referente a estas cuestiones, nuestra hipótesis de trabajo se basa en considerar que las proteínas Smad funcionan asociadas a otros cofactores (Figura 1). Tanto las proteínas Smad como sus cofactores asociados son capaces de unirse a secuencias específicas de ADN. Así, cada combinación Smad-cofactor representa una combinación específica de unión al ADN. Solamente aquellos genes que contengan en su región reguladora la combinación de secuencia exacta van a ser reconocidos y regulados por una determinada combinación Smad-cofactor (19). La composición específica del complejo Smadcofactor también determina si este va a atraer un complejo de activación transcripcional (por ejemplo, las histona-acetil transferasas p300 o CBP) o un represor (por ejemplo, la co-deacetilasa p107) sobre el gen diana (Figura 1).

Esta hipótesis también nos proporciona la clave para entender la enorme variabilidad en la respuesta a TGF β dependiendo del tipo celular. En efecto, el repertorio de cofactores de Smad puede variar en función del tipo celular y de su circunstancia y, en consecuencia, determinar aquellas respuestas al TGF β que tal célula está en disposición de manifestar (20). Por todo ello, identificar los cofactores de Smad es esencial para delinear los programas de acción del TGF β en cada célula y su interrupción en varias patologías.

EL PROGRAMA CITOSTÁTICO

Nuestro grupo ha perseguido con especial interés el mecanismo de la acción citostática del TGF β (21). Esta respuesta celular involucra la activación transcripcional de los genes que codifican las proteínas p15Ink4b, p21Cip1 y p57Kip2 (Figura 2). En colaboración con otra proteína relacionada, p27Kip1, estos factores actúan como inhibidores alostéricos de las CDKs, o quinasas dependientes de ciclina, que promueven el avance del ciclo de división celular. Para hacer posible este trabajo, tuvimos primero que descubrir y clonar p27Kip1 y p57Kip2 (22, 23), así como determinar su mecanismo de

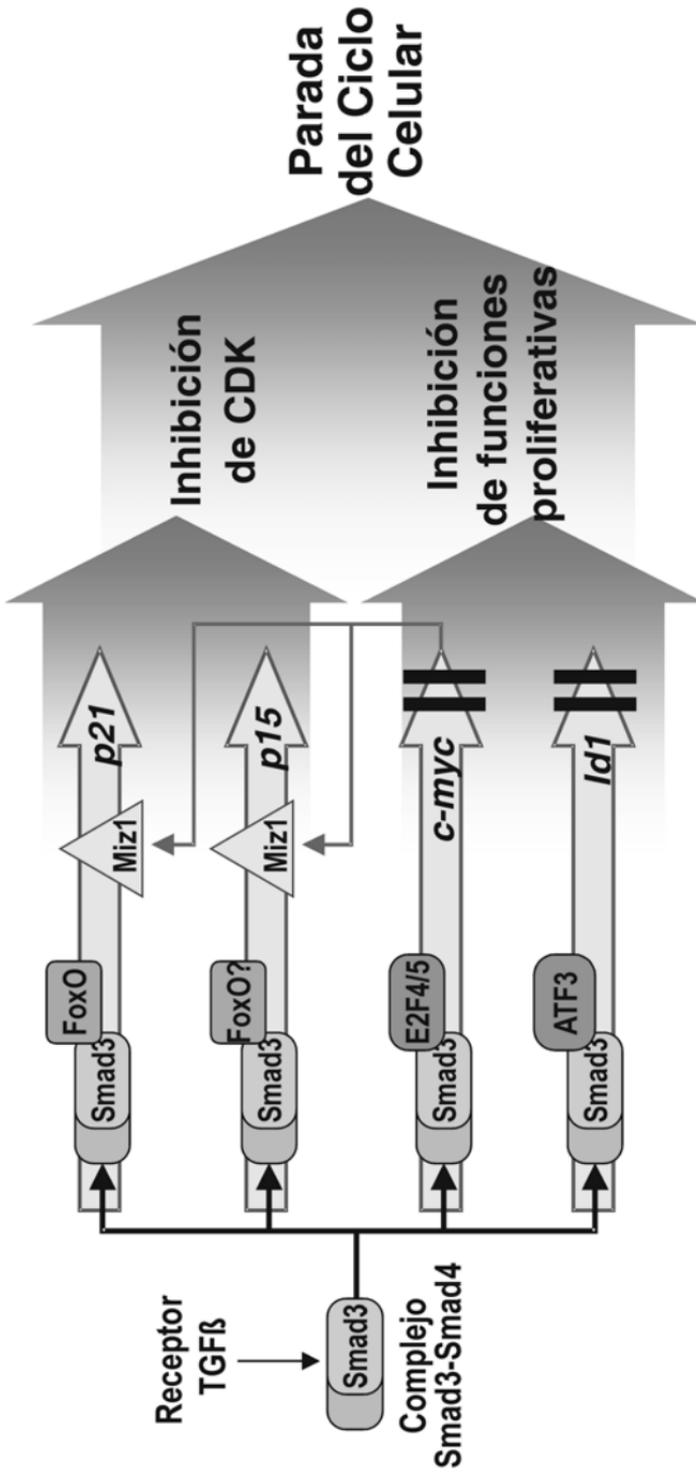


Figura 2. **El programa citostático TGFβ.** Los genes activados por la vía TGFβ en células epiteliales incluyen a inhibidores de CDK como p15Ink4 y p21Cip1. La producción de estas proteínas bloquea la actividad de CDKs y, con ello, el progreso del ciclo de división celular. Al mismo tiempo, la vía TGFβ reprime la expresión de c-Myc e Id1, restándole a la célula su actividad promotora de la proliferación. Cada uno de estos genes está regulado por complejos de Smad con un cofactor distinto. Este programa citostático está internamente coordinado por el efecto negativo de c-Myc sobre la expresión de p15Ink4 y p21Cip1. Fallos en este sistema en las células tumorales permiten escapar la acción citostática del TGFβ.

acción a través de resolver la estructura de rayos X del complejo p27Kip1-CDK2-ciclinaA (24).

En paralelo con la inducción de los inhibidores de CDK, el TGF β complementa su acción antiproliferativa inhibiendo la expresión de los factores de transcripción c-Myc e Id1, ambos estimulantes de la proliferación (25). En otras palabras, la acción de TGF β pone el freno antiproliferativo sobre las CDKs y, al mismo tiempo, retira el acelerador de c-Myc e Id (Figura 2). Estas respuestas son en conjunto responsables de la parada de la división celular.

Recientemente hemos identificado los cofactores que permiten a Smad reconocer estos genes diana y llevar a su activación o represión. Así, un complejo Smad-FoxO es responsable de la activación del gen *p21Cip1* (26), mientras que para la represión de los genes *c-myc* y *Id1* hemos identificado los complejos Smad-E2F4/5 y Smad-ATF3 respectivamente (6, 25). Dentro de este proceso, c-Myc realiza un papel integrador: cuando sus niveles son elevados, tal como sucede en células que reciben un estímulo mitogénico, c-Myc se une a los promotores de *p21Cip1* y *p15Ink4b* a través de la proteína Miz-1, bloqueando la activación de estos genes (27, 28). La disminución de los niveles de c-Myc en respuesta a TGF β cancela tal situación, dando luz verde a la activación de *p21Cip1* y *p15Ink4b* (Figura 2).

IMPLICACIONES MÉDICAS Y ECONÓMICAS

Alteraciones en el sistema TGF β son responsables de numerosos defectos y enfermedades (29). Algunas de estas alteraciones pueden ser provechosas desde el punto de vista económico. Se ha descrito, por ejemplo, que seis de las razas más importantes de ganado vacuno para la producción de carne contienen mutaciones en el receptor de Mio-genina. La acción de este factor de la familia del TGF β es la de limitar el desarrollo de la masa muscular. La ineficiente acción de la mio-genina en vacuno con mutaciones en su receptor da lugar a un aumento de la masa muscular del animal, de gran interés económico.

Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, las alteraciones en el sistema TGF β son nefastas. Defectos en este sistema en humanos son responsables de malformaciones congénitas del esqueleto, hipertensión pulmonar y deformaciones vasculares (telangectasia hemorrágica) heredables, así como cuadros fibróticos y glomerulonefróticos, la formación de ciertos tumores y el desarrollo de metástasis

(29). Un ejemplo recientemente descrito por nuestro grupo es el de las mutaciones congénitas en el corepresor de Smad, TGIF, que ocasionan holoprosencefalia (30). Otro ejemplo es el de FoxG1, una proteína inhibidora de los complejos Smad-FoxO en el cerebro en desarrollo (26). La ausencia provocada de FoxG1 en el ratón tiene como consecuencia un exceso de acción por parte del TGF², lo que conlleva defectos en el desarrollo del cerebro debido al acumulo de *p21Cip1* que bloquea la división de celular precursoras neuroepiteliales.

TGF β Y CÁNCER

Una de las más importantes patologías del sistema TGF β es su disrupción en los procesos cancerosos (29). La pérdida de la respuesta citostática al TGF β confiere una ventaja selectiva a células cancerosas. Efectivamente, se han descrito mutaciones inactivadoras en el receptor del TGF β en cáncer de colon y mutaciones a nivel de los Smads en cáncer de páncreas. En ambas situaciones estos defectos resultan en la incapacidad de la célula de inducir la parada del ciclo celular en presencia del TGF β . Sin embargo, en casos como los de glioblastoma y de cáncer de mama, la pérdida de la acción citostática del TGF β es selectiva. Con ello, el efecto del TGF β sobre la célula cancerosa es doble. Por un lado, la célula escapa la acción antiproliferativa del TGF β mientras que por el otro la célula responde con la producción de factores como IL11 o CTGF, que favorecen el crecimiento del tumor primario o metastático (8, 26).

En conjunto, el modelo de trabajo resultante de la acción del TGF β se basa en el extenso repertorio de cofactores de unión a ADN que forman complejos con las Smad y le dan la capacidad de reconocer un subgrupo limitado de genes diana. Este modelo, que ha sido ampliado y verificado en otros programas de respuestas génicas, permite explicar la diversidad de respuestas que cada miembro de la familia del TGF β puede inducir en un tipo de célula diferente, así como las alteraciones selectivas de estas vías en varias enfermedades.

MECANISMOS DE LA METÁSTASIS

Metástasis es la diseminación de un tumor a distancia. Las metástasis son la primera causa de mortalidad por cáncer, y su apari-

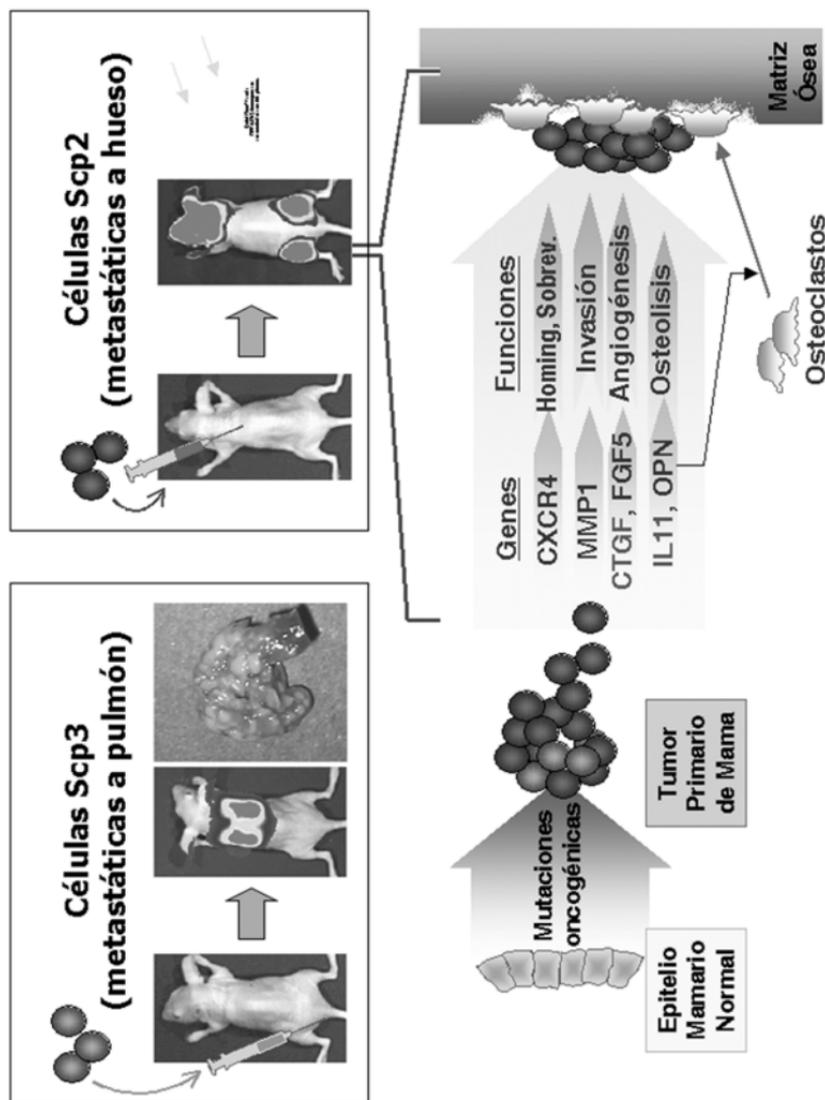


Figura 3. **Genes y mecanismos de metástasis.** Con la ayuda de técnicas de bioluminiscencia, la selección en el ratón de células de cáncer de mama permite el aislamiento de células metastáticas al hueso y células metastáticas al pulmón a partir de una muestra del mismo paciente. El análisis transcriptómico de estas células ha revelado los genes y funciones que median la metástasis órgano-específica. Ensayos funcionales verifican la actividad metastática de dichos genes, y ensayos con muestras clínicas confirman su activación en tumores primarios de pacientes.

ción durante el curso clínico se suele relacionar con la incurabilidad del proceso canceroso. Con respecto a las metástasis, los tumores primarios se definen por dos características: la capacidad metastática y la órgano-especificidad. No todos los tumores tienen la misma capacidad para desarrollar metástasis. El potencial para hacerlo depende de la dotación de alteraciones genéticas presentes en cada tumor. Además, los diferentes tipos tumorales tienen asociados un patrón específico de metástasis. Así, el cáncer de próstata tiende a metastatizar al hueso, el de colon al hígado, el de pulmón a hueso y a cerebro, y el de mama a hueso, pulmón, cerebro e hígado.

Conforme completábamos el mecanismo de la acción citostática del TGF β , hemos ido dirigiendo nuestra atención a las respuestas génicas aberrantes que facilitan la invasión y la metástasis en el cáncer. Nuestro interés se centra en identificar genes y funciones metastáticas a través de descifrar mecanismos que median los procesos de metástasis en tejido específicos. Con este fin, hemos desarrollado una hipótesis que relaciona el potencial metastático órgano-específico con la dotación de alteraciones genéticas y epigenéticas del tumor primario (8, 31). Así, un tumor primario tendrá capacidad para generar metástasis en distintos órganos si contiene células con los distintos patrones de alteraciones genéticas necesarias para formar metástasis en un órgano determinado.

Basándonos en esta hipótesis, hemos desarrollado un modelo experimental que conlleva la inoculación de células metastáticas de cáncer de mama humano en ratones inmunodeficientes, el subsiguiente aislamiento de aquellas células que muestran capacidad metastática en órganos específicos y la cuantificación de este proceso mediante técnicas de bioimagen. A esto le sigue el análisis genómico para identificar genes cuya expresión va ligada a la metástasis, la verificación de la actividad metastática de dichos genes, y, por último, su validación clínica en muestras de tumores humanos (8, 31). Mediante este protocolo hemos conseguido identificar grupos de genes que median la formación de metástasis específicamente en el pulmón o en hueso (Figura 3).

La mayoría de estos genes codifican proteínas de secreción que alteran el entorno de la célula cancerosa favoreciendo la invasión, la angiogénesis y la supervivencia de las lesiones metastáticas (Figura 3). Muchos de estos genes no habían sido previamente implicados en metástasis. Algunos los encontramos ya activados en tu-

mores primarios de mama, precisamente aquellos tumores con alto riesgo de recidiva (8, 31). El requerimiento de estos genes por parte de la célula metastática los hace candidatos para intervenciones terapéuticas contra la metástasis.

CONCLUSIÓN Y AGRADECIMIENTOS

A través de esfuerzos dirigidos a comprender las bases esenciales del comportamiento y comunicación de nuestras células, hemos conseguido descubrir una vía central de transmisión de señales, averiguado la organización de respuestas complejas generadas por dichas señales, y entendido cómo se alteran estas respuestas en cáncer. Estos conocimientos, surgidos del quehacer de la investigación básica, están siendo traducidos en aportaciones concretas a problemas clínicos graves, como es el de la metástasis.

Nuestro progreso ha sido posible gracias a la confluencia, a finales del milenio recientemente concluido, de disciplinas como la biología, la química, la física, las matemáticas, la fisiología, la patología, la farmacología y otras que habían ido evolucionando separadamente durante siglos anteriores y que ahora es posible hacer convergir en el tratamiento de un mismo problema. Conjuntamente con nuevas tecnologías —la genómica, la proteómica, la biología computacional, la bioimagen— estas disciplinas, hasta hace poco mutuamente ignoradas, nos permiten avanzar espectacularmente en la lucha contra la enfermedad. Debido a ello, y a los conocimientos ya acumulados, no hubo jamás una mejor época que la presente para las ciencias biomédicas.

Pero, sobre todo, lo que ha hecho posible los avances aquí descritos ha sido el grupo de discípulos entusiastas y de talento que he tenido el privilegio de atraer a mi laboratorio, así como aquellos que desde mi entorno más íntimo han hecho posible, con su apoyo infalible, mi dedicación al menester científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. MASSAGUÉ, J. 2004. «G1 cell-cycle control and cancer». *Nature* 432:298-306.
2. MASSAGUÉ, J. 1990. «The transforming growth factor-b family». *Annu Rev Cell Biol* 6:597- 641.

3. MASSAGUÉ, J. 1984. «Type beta transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. Isolation and biological properties». *J Biol Chem* 259:9756-9761.
4. CHEIFETZ, S., WEATHERBEE, J.A., TSANG, M.L., ANDERSON, J.K., MOLE, J.E., LUCAS, R., and MASSAGUÉ, J. 1987. «The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors». *Cell* 48:409-415.
5. LIU, F., HATA, A., BAKER, J.C., DOODY, J., CARCAMO, J., HARLAND, R.M., and MASSAGUÉ, J. 1996. «A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator». *Nature* 381:620-623.
6. CHEN, C.R., KANG, Y., SIEGEL, P.M., and MASSAGUÉ, J. 2002. «E2F4/5 and p107 as Smad cofactors linking the TGFbeta receptor to c-myc repression». *Cell* 110:19-32.
7. CHEN, C.R., KANG, Y., and MASSAGUÉ, J. 2001. «Defective repression of c-myc in breast cancer cells: A loss at the core of the transforming growth factor beta growth arrest program». *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:992-999.
8. KANG, Y., SIEGEL, P.M., SHU, W., DROBNJAK, M., KAKONEN, S.M., CORDON-CARDO, C., GUISE, T.A., and MASSAGUÉ, J. 2003. «A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone». *Cancer Cell* 3:537-549.
9. WRANA, J.L., ATTISANO, L., CARCAMO, J., ZENTELLA, A., DOODY, J., LAIHO, M., WANG, X.F., and MASSAGUÉ, J. 1992. «TGF beta signals through a heteromeric protein kinase receptor complex». *Cell* 71:1003-1014.
10. WRANA, J.L., ATTISANO, L., WIESER, R., VENTURA, F., and MASSAGUÉ, J. 1994. «Mechanism of activation of the TGF-beta receptor». *Nature* 370:341-347.
11. KRETZSCHMAR, M., LIU, F., HATA, A., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1997. «The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase». *Genes Dev* 11:984-995.
12. SHI, Y., and MASSAGUÉ, J. 2003. «Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus». *Cell* 113:685-700.
13. HUSE, M., CHEN, Y.G., MASSAGUÉ, J., and KURIYAN, J. 1999. «Crystal structure of the cytoplasmic domain of the type I TGF beta receptor in complex with FKBP12». *Cell* 96:425-436.
14. HUSE, M., MUIR, T.W., XU, L., CHEN, Y.G., KURIYAN, J., and MASSAGUÉ, J. 2001. «The TGF beta receptor activation process: an inhibitor- to substrate-binding switch». *Mol Cell* 8:671-682.
15. WU, G., CHEN, Y.G., OZDAMAR, B., GYURICZA, C.A., CHONG, P.A., WRANA, J.L., MASSAGUÉ, J., and SHI, Y. 2000. «Structural basis of Smad2 recognition by the Smad anchor for receptor activation». *Science* 287:92-97.
16. WU, J.W., HU, M., CHAI, J., SEOANE, J., HUSE, M., LI, C., RIGOTTI, D.J., KYIN, S., MUIR, T.W., FAIRMAN, R., et al. 2001. «Crystal structure of a phosphorylated Smad2. Recognition of phosphoserine by the MH2 domain and insights on Smad function in TGF-beta signaling». *Mol Cell* 8:1277-1289.
17. KRETZSCHMAR, M., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1997. «Opposing BMP and EGF signalling pathways converge on the TGF-beta family mediator Smad1». *Nature* 389:618-622.

18. ULLOA, L., DOODY, J., and MASSAGUÉ, J. 1999. «Inhibition of transforming growth factorbeta/ SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway». *Nature* 397:710-713.
19. HATA, A., SEOANE, J., LAGNA, G., MONTALVO, E., HEMMATI-BRIVANLOU, A., and MASSAGUÉ, J. 2000. «OAZ uses distinct DNA- and protein-binding zinc fingers in separate BMP-Smad and Olf signaling pathways». *Cell* 100:229-240.
20. MASSAGUÉ, J. 2000. «How cells read TGF-beta signals». *Nat Rev Mol Cell Biol* 1:169-178.
21. LAIHO, M., DECAPRIO, J.A., LUDLOW, J.W., LIVINGSTON, D.M., and MASSAGUÉ, J. 1990. «Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation». *Cell* 62:175-185.
22. POLYAK, K., LEE, M.H., ERDJUMENT-BROMAGE, H., KOFF, A., ROBERTS, J.M., TEMPST, P., and MASSAGUÉ, J. 1994. «Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular anti-mitogenic signals». *Cell* 78:59-66.
23. LEE, M.H., REYNISDOTTIR, I., and MASSAGUÉ, J. 1995. «Cloning of p57KIP2, a cyclindependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution». *Genes Dev* 9:639-649.
24. RUSSO, A.A., JEFFREY, P.D., PATTEN, A.K., MASSAGUÉ, J., and PAVLETICH, N.P. 1996. «Crystal structure of the p27Kip1 cyclin-dependent-kinase inhibitor bound to the cyclin A-Cdk2 complex». *Nature* 382:325-331.
25. KANG, Y., CHEN, C.R., and MASSAGUÉ, J. 2003. «A self-enabling TGFbeta response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells». *Mol Cell* 11:915-926.
26. SEOANE, J., LE, H.V., SHEN, L., ANDERSON, S.A., and MASSAGUÉ, J. 2004. «Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation». *Cell* 117:211-223.
27. SEOANE, J., POUPONNOT, C., STALLER, P., SCHADER, M., EILERS, M., and MASSAGUÉ, J. 2001. «TGFbeta influences Myc, Miz-1 and Smad to control the CDK inhibitor p15INK4b». *Nat Cell Biol* 3:400-408.
28. SEOANE, J., LE, H.V., and MASSAGUÉ, J. 2002. «Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage». *Nature* 419:729- 734.
29. MASSAGUÉ, J., BLAIN, S.W., and LO, R.S. 2000. «TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders». *Cell* 103:295-309.
30. GRIPP, K.W., WOTTON, D., EDWARDS, M.C., ROESSLER, E., ADES, L., MEINCKE, P., RICHERI-COSTA, A., ZACKAI, E.H., MASSAGUÉ, J., MUENKE, M., et al. 2000. «Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination». *Nat Genet* 25:205-208. 14
31. MINN, A.J., KANG, Y., SERGANOVA, I., GUPTA, G.P., GIRI, D.D., DOUBROVIN, M., PONOMAREV, V., GERALD, W.L., BLASBERG, R., and MASSAGUÉ, J. 2005. «Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors». *J Clin Invest* 115:44-55.