

Aquesta investigació, impulsada per l'Obra Social "la Caixa", es publica a la revista *Nature Cell Biology*

Un estudi de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya revela com les cèl·lules tumorals segresten cèl·lules sanes per promoure la metàstasi

- En un estudi publicat avui a la revista *Nature Cell Biology* i impulsat per l'Obra Social "la Caixa", investigadors de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) han identificat la interacció entre dues proteïnes que permet que les cèl·lules canceroses utilitzin la força física de les cèl·lules sanes per escapar-se dels tumors i iniciar la metàstasi.
- Xavier Trepatal, investigador principal de l'estudi i investigador de l'IBEC; Jordi Portabella, director de l'Àrea de Recerca i Coneixement de l'Obra Social "la Caixa", i Josep Samitier, director de l'IBEC, han presentat avui, al Palau Macaya de l'Obra Social "la Caixa", els resultats d'aquesta investigació.

Barcelona, 20 de febrer de 2017.- La metàstasi, responsable de la majoria de morts en pacients amb càncer, és el procés mitjançant el qual les cèl·lules canceroses se separen del tumor original i formen un tumor nou en altres òrgans o teixits del cos. Encara que al principi alguns tipus de carcinoma tenen una capacitat molt limitada per envair el teixit que els envolta, finalment troben el mecanisme per aconseguir-ho, i incrementen així l'agressivitat del càncer.

Un equip d'investigadors, liderat per Xavier Trepatal, professor d'investigació ICREA a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), ha identificat un mecanisme mitjançant el qual les cèl·lules canceroses aconseguixen escapar-se del tumor per promoure la metàstasi. L'estudi, que s'ha publicat avui com a portada de la prestigiosa revista *Nature Cell Biology*, i que ha rebut l'impuls de l'Obra Social "la Caixa", revela que les cèl·lules tumorals poden reprogramar les seves veïnes sanes perquè aquestes les arrossequin més enllà del tumor cap a altres teixits sans.

Fibroblast al servei de la invasió tumoral

Les víctimes del segrest són els fibroblasts, un tipus de cèl·lula que s'encarrega de la síntesi i l'organització de la matriu extracel·lular. «Els fibroblasts són professionals del manteniment dels teixits sans i són capaços de crear túnels en els teixits i desplaçar-se a través seu. Utilitzen aquesta capacitat per restaurar els teixits quan patim una ferida», afirma Anna Labernadie, investigadora Juan de la Cierva a l'IBEC i primera autora de l'estudi.

Els investigadors han descobert que les cèl·lules canceroses utilitzen la mobilitat dels fibroblasts per escapar dels tumors i desplaçar-se pels teixits. L'entorn del tumor, o estroma, modifica aquests fibroblasts i els utilitza per a la invasió. A partir d'aquest moment, els fibroblasts es dediquen a obrir pas a les cèl·lules canceroses, traçant camins a través de la matriu extracel·lular que envolta el tumor.

Tot i que aquesta interacció tumor-hoste ja s'havia descrit anteriorment, els investigadors de l'IBEC han demostrat que els fibroblasts no solament creen túnels més enllà de l'estroma, sinó que exerceixen forces físiques per arrossegar les cèl·lules de càncer a través d'aquests túnels, promovent la invasió directa de teixit sa. «És semblant a un tren que circula per un túnel: els fibroblasts són les locomotores i les cèl·lules canceroses els vagons», comenta Labernadie. Mitjançant les mesures de força, que s'han fet amb tècniques desenvolupades i patentades pel grup de l'IBEC, els investigadors han mostrat per primera vegada com els fibroblasts arrosseguen les cèl·lules de càncer fora del tumor per promoure la metàstasi.

La unió fa la força

El principal repte de l'estudi va ser identificar el mecanisme pel qual les cèl·lules canceroses s'adhereixen als fibroblasts per moure's conjuntament. Es tracta d'una interacció biofísica entre dues proteïnes diferents, una localitzada a la superfície de les cèl·lules canceroses, l'E-cadherina, i una altra expressada a la superfície dels fibroblasts, la N-cadherina. «Aquestes proteïnes són ganxos d'escala nanomètrica que permeten unir les cèl·lules entre elles. Fins ara se sabia molt poc sobre aquesta interacció, de fet, no se'n coneix cap utilitat fisiològica», afirma Trepap.

Tot i la diferent naturalesa d'ambdues proteïnes, l'estudi revela que les unions entre cèl·lules de càncer i fibroblasts són igual d'eficients que les que s'observen entre les cèl·lules de càncer, cosa que posa en relleu que aquesta interacció atípica és molt més efectiva del que es pensava. «No és la primera vegada que s'observa una unió funcional entre dos tipus cel·lulars diferents, però ens ha sorprès la gran eficiència d'aquestes unions heterotípiques com a transmissores de força per a la invasió de càncer», comenta Trepap, també investigador de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i del Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Bioenginyeria, Biomaterials o Nanomedicina (CIBER-BBN).

Del laboratori a l'aplicació clínica

Els investigadors han utilitzat cèl·lules i teixits obtinguts de pacients amb càncer de pell i de pulmó. «Hem identificat aquest mecanisme en tumors molt diferents, la qual cosa ens fa pensar que pot ser general», subratlla Trepat. «A causa del mal pronòstic que tenen els malalts de càncer que pateixen metàstasi, identificar els mecanismes que promouen l'avanç del tumor ens pot ajudar a trobar maneres per frenar-lo.»

El fet que la interacció identificada en l'estudi sigui específica del càncer la converteix en una diana terapèutica molt atractiva. El grup que dirigeix Trepat ja ha creat una aliança amb la farmacèutica Ferrer i la biotec Mind the Byte per dissenyar inhibidors d'aquesta interacció. «El problema de moltes teràpies contra el càncer és que no només eliminen les cèl·lules tumorals, sinó també les sanes. Estem treballant en el desenvolupament de molècules que inhibiran la progressió del tumor sense afectar el comportament fisiològic de les altres cèl·lules», comenta Trepat.

Aquesta investigació ha estat desenvolupada en el grup de l'IBEC Integrative Cell and Tissue Dynamics, liderat per Xavier Trepat en col·laboració amb el grup d'Erik Sahai del Francis Crick Institute de Londres. El projecte ha rebut finançament de diverses fonts, incloent-hi el MEIC (anteriorment MINECO), la Generalitat de Catalunya, l'European Research Council, l'Obra Social "la Caixa", les Accions Marie Skłodowska-Curie, la beca EMBO, el programa FP7, la Fundació La Marató de TV3 i la beca AXA Research.

Article de referència: Anna Labernadie, Takuya Kato, Agustí Brugués, Xavier Serra-Picamal, Stefanie Derzsi, Esther Arwert, Anne Weston, Victor González-Tarragó, Alberto Elosegui-Artola, Lorenzo Albertazzi, Jordi Alcaraz, Pere Roca-Cusachs, Erik Sahai, Xavier Trepat (2017). «A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion». *Nature Cell Biology*, E-pub ahead of print.

Més informació:

Irene Roch

Tel. 934 046 027 / 669 457 094 / iroch@fundaciolacaixa.es

Departament de Comunicació Obra Social "la Caixa"

Àngels López

934 037 299 / 639 989 670 / alopez@ibecbarcelona.eu

Departament de Comunicació Institut de Bioenginyeria de Catalunya