

continuarán realizando diversos estudios clínicos que aporten nuevos datos. También se considerará toda nueva información que se obtenga sobre la epidemiología del PVH y el ACIP modificará sus recomendaciones según sea apropiado. (Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56(RR-2):1-19.)

Cuatro colaboradoras en la metástasis del cáncer mamario

El proceso metastásico involucra muchas funciones biológicas que colaboran para que las células cancerosas de un sitio primario se esparzan y lleguen a otros órganos distantes. A pesar de haberse avanzado en el diagnóstico y lucha contra el cáncer, hasta ahora se había descubierto muy poco acerca de las proteínas que facilitan su diseminación en el organismo.

Un grupo de investigadores internacionales se plantearon el problema de la metástasis de neoplasias de mama a los pulmones desde los puntos de vista genético y farmacológico. Trabajando con ratones, consiguieron mostrar que cuatro proteínas (la epirregulina, ligando receptor del factor de crecimiento epidérmico, la ciclooxigenasa Cox-2, y las metaloproteinasas matriciales 1 y 2), cuando se expresan en células cancerosas de las mamas, colaboran para facilitar la formación de nuevos vasos sanguíneos tumorales, la liberación de células tumorales en la circulación y la penetración de oncocélulas circulantes en las capilares de los pulmones para así sembrar la metástasis pulmonar. Estas proteínas se habían encontrado anteriormente en tumores metastásicos.

El estudio involucró la implantación de células metastásicas de cáncer de mama humano en tejidos saludables de mama de ratones. Algunas de las células así implantadas se habían producido por ingeniería genética de forma que los tumores no pudieran producir ninguna o algunas de las proteínas implicadas. Los tumores con el conjunto completo de proteínas crecieron rápidamente, mientras que el desarrollo fue lento en los que faltaban algunas de las proteínas. Los tumores que carecían de las cuatro dejaron de crecer. En otros experimentos, los tumores sin proteínas formaron vasos sanguíneos de poca extensión, con poca ramificación, mientras que los tumores productores de las proteínas echaron vasos muy ramificados y permeables de modo que podían dejar escapar oncocélulas en la sangre.

Puesto que la metástasis requiere no solo el desplazamiento de las células tumorales sino tam-

bién que se arraiguen y crezcan en otro órgano, se hicieron aun otros ensayos para ver si se observaban efectos de la reducción de proteínas. La inyección intravenosa de células de cáncer de mama en los ratones mostró que la falta de las cuatro proteínas impedía que las células establecieran colonias en los pulmones.

También se llevó a cabo otra prueba en ratones que habían recibido oncocélulas dotadas de las cuatro proteínas, las cuales invadieron los pulmones. A algunos de esos animales se les administró una combinación de fármacos que suprimían las proteínas. En los que no recibieron estos supresores, en 24 días se comprobó crecimiento tumoral, mientras que en los ratones tratados se observaron solamente micrometástasis que permanecieron retenidas en las capilares de los pulmones sin mayor expansión. Fue evidente que las cuatro proteínas son mucho más eficaces cuando funcionan complementariamente.

Los resultados de este estudio revelan nuevos conocimientos sobre la metástasis: cómo las agresivas funciones oncogénicas se pueden acoplar de forma mecánica con un mayor potencial pulmonar y cómo esas actividades biológicas pueden ser elegidas como objetivo específico de ciertas combinaciones farmacológicas. Sin embargo, algunos científicos han expresado dudas sobre la importancia de estos resultados diciendo que no es la primera vez que se haya curado el cáncer en ratones y que además los experimentos duraron muy poco —unas cuantas semanas— tiempo en el cual muchas personas también responden al tratamiento de las metástasis. También se ha criticado que la carga de cáncer impuesta a los ratones era menor de la que sostendría un ser humano con cáncer de mama.

Aun así, es de suma importancia que se haya podido identificar el grupo de proteínas que intervienen en la metástasis. Los fármacos que las suprimen incluyen dos medicamentos ya en el mercado: cetuximab, un agente antineoplásico, y celecoxib, un antiinflamatorio. El tercer fármaco es otro antiinflamatorio que inhibe las otras dos proteínas y que se ha probado en personas pero todavía no se ha lanzado al mercado. Los autores del estudio consideran que si se pueden inactivar las cuatro proteínas a la vez, se puede interferir la metástasis. Existen ya tratamientos para disminuir la posibilidad de la diseminación metastásica, de modo que podrían diseñarse ensayos para ver si la nueva combinación de fármacos representa alguna ventaja. También sería recomendable ampliar los estudios para determinar si las cuatro proteínas afectan la metástasis de cáncer de mama a otros órganos además de los pulmones. (Gupta GP, et al. Mediators of vascular remodeling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature*. 2007;446:765-770.)