

PERSEGUINT LES EMPREMES DEL CÀNCER DE MAMA. EL VEÍ QUE NINGÚ VOL.

Autors: Pere Miquel Morlà Barceló i Jorge Sastre Serra
Grup Multidisciplinari d'Oncologia Translacional (GMOT)
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears (UIB)

En la complexitat del teixit humà, cada cèl·lula exerceix un paper vital, de manera similar a allò que passa en una comunitat de veïns que col·laboren per mantenir l'harmonia a l'edifici. Com va establir Xavier Bichat (1771-1802), un teixit és un conjunt de cèl·lules que treballen juntes per complir funcions específiques a l'organisme. Així doncs, aquest micromon reflecteix l'estructura d'un veïnat, amb les seves cèl·lules epitelials com a residents, una matriu extracel·lular que actua de fonaments i pilars de l'edifici i el sistema immunitari com els serveis oferts a la comunitat de veïns (**figura 1**).



Figura 1. Presentació de la comunitat de veïns. Imatge creada mitjançant Biorender.com.

Les comunitats de veïns s'han de regir per unes normes comunitàries, normes que sempre advoquen pel funcionament correcte del teixit i, en última instància, de l'organisme. No obstant això, en aquests teixits, de vegades sorgeix **el veí que ningú vol**, un veí que, tot i que a priori passa inadvertit, s'instal·la i comença a desafiar les normes comunitàries. En el context del càncer de mama, aquesta pertorbació es manifesta com a cèl·lules canceroses que es multipliquen sense control, generen una

alteració de les cèl·lules veïnes i escapen dels sistemes de seguretat. Igual que el veí que ningú vol, que és causa de molèsties i conflictes en un edifici, les cèl·lules canceroses alteren el teixit circumdant i poden crear un ambient hostil per a les cèl·lules sanes.

Tot i que l'etimologia de la paraula càncer continua sent avui dia motiu de discussió, al *Corpus Hippocraticum* d'Hipòcrates ja es recullen descripcions d'unes úlceres, de vegades endurides, que envaeixen els teixits circumdants com si fossin les potes d'un cranc. La metàfora de les potes de cranc il·lustra de manera vívida com les cèl·lules canceroses s'escampen sense restriccions, imitant la conducta del veí molest que envaeix els espais comuns amb les seves pertinences i deixalles, i pertorba la pau i el benestar dels altres, que, en algunes ocasions, pot portar al mal funcionament de la comunitat.

Quan una cèl·lula cancerosa prolifera, es desregula i adquireix les seves **característiques distintives**, descrites per Hanahan i Weinberg, i genera sobre les altres cèl·lules el mateix efecte que el descrit en el símil del veí que ningú vol¹. Tot i que la proximitat física de les cèl·lules veïnes al tumor implica que en sentin l'impacte de manera més directa que les que estan ubicades més lluny, el sistema de comunicació entre cèl·lules que es genera dins del mateix teixit fa que totes les cèl·lules veïnes es vegin influenciades per la presència de les cèl·lules canceroses que conformen el tumor. Igual que en una comunitat de veïns, encara que aquestes alteracions es puguin torbar més, els propietaris més allunyats també poden veure's afectats negativament per les accions del veí que ningú vol (**figura 2**).

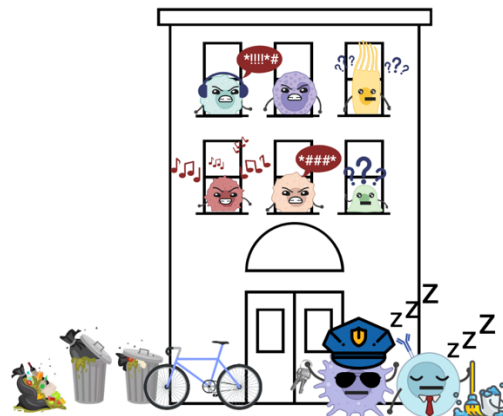


Figura 2. Efectes del veí que ningú vol sobre la comunitat de veïns. Imatge creada mitjançant Biorender.com

En l'àmbit clínic, la resecció tumoral acompanyada de radioteràpia o quimioteràpia és la mesura més utilitzada per combatre un càncer en estadi primerenc². És com dur a terme una demanda judicial per erradicar el veí problemàtic de l'edifici, i restaurar la pau i la tranquil·litat a la comunitat. No obstant això, de la mateixa manera que succeeix en el càncer de mama, encara que el veí que ningú vol hagi estat expulsat, la seva empremta pot romandre latent a la comunitat. És en aquest punt on la investigació més recent en càncer de mama del Grup Multidisciplinari d'Oncologia Translacional (GMOT) pren protagonisme.

El nostre estudi analitza pacients amb **càncer de mama en estadi primerenc**, en què en eliminar mitjançant cirurgia el tumor varem poder obtenir mostres que s'assemblaven a la dinàmica d'una comunitat de veïns: el veí que ningú vol (teixit tumoral), els veïns propers (teixit peritumoral) i els veïns més allunyats (teixit sa) (**figura 3**).

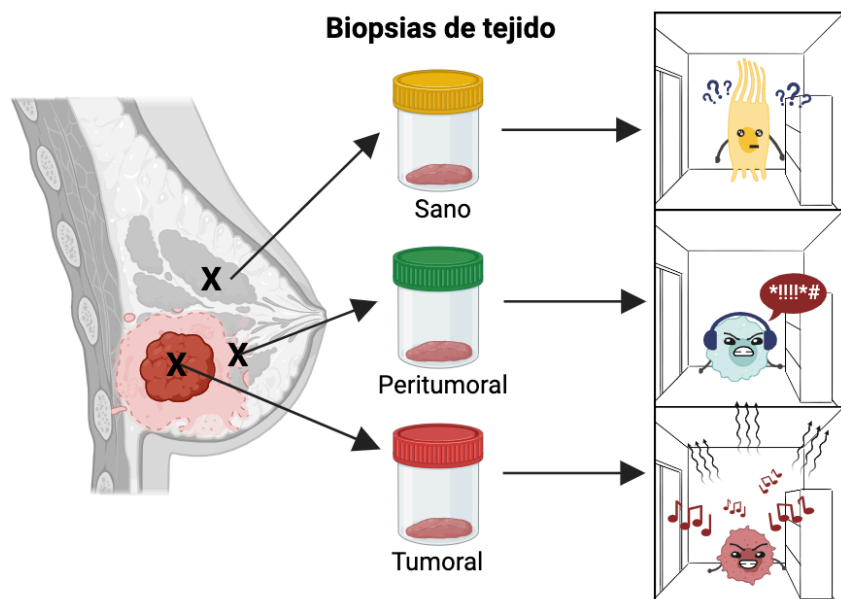


Figura 3. Representació gràfica de les biòpsies tumorals, peritumorals i sanes de pacients amb càncer de mama i la seva relació amb la comunitat de veïns. Figura generada amb Biorender.com.

Sorprenentment, en estudiar aquests teixits des d'un punt de vista molecular, es varen descobrir diferències significatives en l'expressió gènica entre el teixit peritumoral i el teixit sa. A més, les diferències reflecteixen que el teixit peritumoral presenta unes característiques més semblants a les de les cèl·lules canceroses que a les de les cèl·lules normals. Les cèl·lules del teixit peritumoral, en comparació amb les cèl·lules sanes,

presenten elevada l'expressió de gens relacionats amb la proliferació, la desorganització de la matriu extracel·lular i la inflamació. Aquestes característiques donen eines al teixit peritumoral per modificar-se i transformar-se en cèl·lules amb més malignitat (**figura 4**). Per tant, aquestes troballes ens aporten pistes per estudiar el teixit que queda després d'una operació quirúrgica per poder seguir de prop la possible aparició d'una **recidiva**, és a dir, d'un nou tumor.

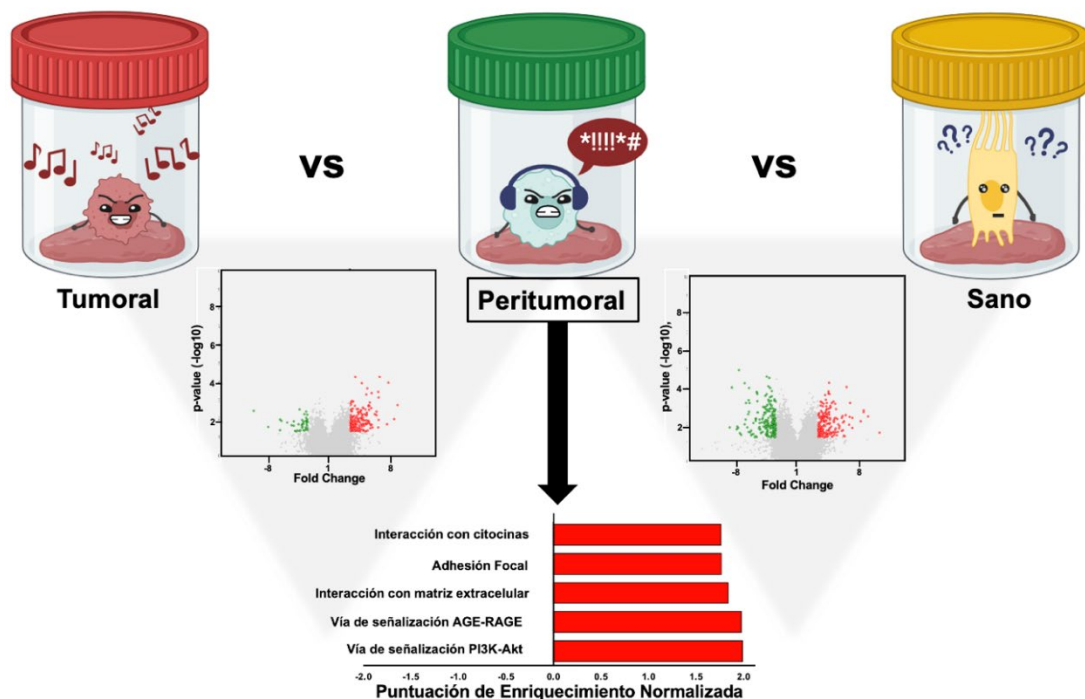


Figura 4. Representació gràfica dels diagrames de volcà que mostren els gens diferencialment expressats de les mostres de teixit peritumoral en comparació amb les mostres de teixit tumoral o sa. Els punts vermells i verds representen els gens diferencialment expressats regulats a l'alça i a la baixa, respectivament. Així mateix, es representen els principals processos biològics que aquest teixit peritumoral presenta alterat. Figura generada amb Biorender.com.

Tot i que les recidives en càncers de mama en estadis primerencs són menys freqüents (entre un 3% i 15%)³ que en estadis avançats, entendre com el teixit no tumoral «recorda» el càncer que hi va haver una vegada i com millorar la **detecció precoç** és clau i similar a resoldre problemes en una comunitat de veïns: la detecció primerenca i la resposta àgil són els nostres millors aliats en aquesta lluita contra el càncer de mama.

A més, aquesta investigació ens recorda que el càncer no és només una malaltia localitzada; té un impacte durador a l'entorn circumdant⁴. Així com el veí que ningú vol pot deixar una marca en una comunitat, les cèl·lules canceroses deixen una

empremta molecular en el teixit, que afecta la manera com les cèl·lules veïnes responen a estímuls futurs recordant esdeveniments passats.

En definitiva, aquest estudi fa llum sobre la complexitat del càncer i subratlla la importància de continuar investigant per comprendre millor les interaccions cel·lulars i desenvolupar estratègies més efectives per prevenir les recidives. Gràcies a la comprensió i la col·laboració entre científics, metges i la comunitat en general podrem afrontar aquests desafiaments de manera més efectiva, treballant junts per construir un futur en què el càncer sigui finalment el veí que ningú vol del passat.

REFERÈNCIES

1. Hanahan, D. & Weinberg, R. a. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
2. Ayala de la Peña, F. et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol* **25**, 2647–2664 (2023).
3. Breast Cancer Recurrence: Rates, Signs & Treatment.
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8328-breast-cancer-recurrence>.
4. Vishnubalaji, R., Sasidharan Nair, V., Ouararhni, K., Elkord, E. & Alajez, N. M. Integrated Transcriptome and Pathway Analyses Revealed Multiple Activated Pathways in Breast Cancer. *Front Oncol* **9**, 476320 (2019).

