

“MENTRE HI HAGI VIDA, HI HAURÀ CÀNCER”

Joan Massagué (Barcelona, 1953) és des del 1989 el cap del Programa de Biologia Cel·lular del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York, una de les institucions de recerca oncològica més prestigioses del món. Té al seu càrrec un equip de cent cinquanta persones, que treballen en catorze laboratoris, i el seu grup estricte és format per vint investigadors.

Massagué es va doctorar en farmàcia per la Universitat de Barcelona i des d'aquesta disciplina va accedir a la recerca en biologia cel·lular. L'any 1979 va traslladar-se als Estats Units, a la Brown University de Rhode Island. “Jo estudiava el control del metabolisme de sucres en el fetge, el control per hormones, la insulina. Això em va despertar l'interès per l'acció hormonal, és a dir, en els agents que van a la cèl·lula i li diuen com ha de fer certes coses. I després de controlar el sucre em va començar a interessar controlar la divisió cel·lular. És el mateix concepte: una hormona arriba a la superfície d'una cèl·lula, s'enganxa a un receptor i aquest genera una sèrie de reaccions químiques que donen lloc a una resposta”. L'any 1982 el va fitxar la Universitat de Massachussets, on va començar a investigar una proteïna, la TGFbeta, molt desconeguda en aquells moments.

“A Massachussets em van donar l'oportunitat, prematurament diria, de tenir el meu propi laboratori. Llavors vaig decidir que com que la insulina era una hormona que feia dècades que l'estudiaven grups d'investigació molt constituïts, i com que jo era un investigador que començava el seu propi grup, semblava més astut iniciar la recerca amb un tema al qual no es dedicàssim tanta atenció. Aquí és on me la vaig jugar. Vaig agafar una cosa petita, que podia ser petita perquè no fos massa interessant o potser era petita perquè ningú no s'havia adonat de la seva importància. Em vaig arriscar. I si no me n'hagués sortit tan bé, potser ara seria al Passeig de Gràcia prenent una orxata, després d'haver acabat la feina a la farmàcia”.

Fa quinze anys que investiga la proteïna TGFbeta, que

té un paper important en el procés de divisió de la cèl·lula, i la recerca ha donat fruits molt sucosos. Durant la conversa, Massagué ens explica que, fa pocs mesos, el seu equip ha aconseguit definir tots els passos que es desencadenen en el procés de la divisió cel·lular. També assegura que a quinze anys vista, potser s'hauran trobat fàrmacs que incidiran en unes determinades molècules, per canviar el rumb d'alguns tipus de càncer.

“L'IMPACTE MÉS GRAN EN LA RECERCA BÀSICA SOBRE EL CÀNCER S'HA PRODUÏT A TRAVÉS DE LA BIOLOGIA MOLECULAR.”

—L'any 1971, dos anys després del primer viatge a la Lluna, Nixon va anunciar un nou objectiu: vèncer el càncer. Quina evolució han seguit les investigacions sobre el càncer des d'aleshores?

—Des d'aleshores l'impacte més gran que hi ha hagut en la recerca bàsica sobre el càncer l'han produït les eines —la tecnologia— proporcionades per la biologia molecular. Aquesta ha fet possible, durant aquests vint-i-cinc anys, identificar les molècules, els components de la cèl·lula, que controlen el seu comportament normal i que quan fallen per mutació (quan es perden, quan la seva activitat s'exacerba, es torna massa exagerada, quan s'altera l'activitat normal) fan que la cèl·lula no sàpiga com controlar-ne el ritme de divisió.

Llavors la cèl·lula es belluga, envaeix, es va dividint i va fent tumors, metàstasis, allà on es trasllada. Per estudis anteriors se sabia que les cèl·lules canceroses es comportaven d'aquesta manera, però ningú no sabia per què ni de quina manera la cèl·lula adquiria aquestes propietats. L'impacte de la biologia molecular ha fet possible d'identificar les formes normals dels gens i les proteïnes que controlen aquestes activitats, que les mantenen dintre d'un ordre, així com les alteracions d'aquests gens que fan que el control es desgaïlli. La intenció és que basant-se en aquests coneixements hi hagi punts concrets —molècules— del mecanisme de control de la cèl·lula, que siguin idonis per a la intervenció terapèutica. Per dissenyar una droga, un medicament, que reactivi aquella proteïna que la cèl·lula can-

GEMMA COMAS

cerosa no fa prou bé i que és una proteïna de fre de la divisió, per exemple. O per aconseguir blocar aquella proteïna o gen que és la promotora de la divisió i que intenta funcionar quan no hauria de fer-ho.

—*La recerca avui dia, en quin punt es troba?*

—S'ha arribat a entendre que el control de la proliferació cel·lular no és un mecanisme senzill, tant pel que fa als mecanismes que indueixen a la proliferació cel·lular com pel que fa als mecanismes que l'aturen. Avui alguns aspectes del mecanisme ja estan prou ben definits per tal d'explicar el paper que hi representen. Sabem que tenim molècules que es poden fer servir com a model per buscar agents terapèutics. Ja hi ha compostos, que actuen molt bé en animals de laboratori, que no solament impedeixen la formació de tumors, sinó que també els eliminen. Mentre que hi ha altres aspectes del mecanisme global de reproducció cel·lular que estan una mica més verds, dels quals no en sabem prou. Perquè no es pot administrar un medicament que actuï contra la cèl·lula cancerosa si aquest afecta altres cèl·lules de l'organisme i atura reaccions secundàries... Per altra banda, una de les aportacions més clares avui dia de la biologia molecular es manifesta en el camp del diagnòstic i del pronòstic de malalties. Un dels canvis més significatius, en la millora de la curació de certs tipus de càncer, és la capacitat de diagnosticar-los molt d'hora o de diagnosticar-los millor. Cada càncer és una història diferent. Per exemple, un càncer de pròstata es pot desenvolupar de manera molt agressiva o de manera molt atenuada. Això no es pot saber només mirant la morfologia d'una biòpsia, perquè el càncer que serà agressiu i el que no ho serà tenen, a vegades inicialment, el mateix aspecte. El que la biologia molecular ha permès és identificar marcadors, molècules que encara que no se sàpiga ben bé què fan, se sap que si estan en el tumor, doncs és un bon senyal o no. Això pot donar una capacitat molt bona a l'hora de fer el pronòstic.

—*Concretament, la recerca que vostè duu a terme amb la proteïna TGFbeta, en què consisteix?*

—El nostre interès en la proteïna TGFbeta ha anat evolucionant al llarg del temps, des del moment que es va aïllar en el meu laboratori i altres laboratoris ja fa quinze anys. L'interès del meu laboratori és saber com s'ho fa el TGFbeta, a quina proteïna s'enganxa quan arriba a la closca de la cèl·lula per iniciar el procés i com la proteïna receptora, quan nota que se li enganxa el TGFbeta per fora de la cèl·lula —per l'altra banda de la membrana— com s'ho fa per emetre una cadena de reaccions, que acaben aturant els enzims de dintre el nucli, la feina dels quals ja és la de dividir la cèl·lula. Una sèrie de fites importants han anat consolidant aquest coneixement. Enguany hem arribat a la primera visió de tot el mecanisme contigu de reaccions. Ara, per primera vegada, tenim una noció de tot el procés. Ens queden molts detalls i detallets per esbrinar, però ja tenim a les mans un croquis, potser enca-



ra rudimentari, però un croquis, al cap i a la fi, de totes i cadascuna de les peces, que fan que una cèl·lula estigui equipada per respondre un senyal que li ve de fora, per aturar la divisió cel·lular. A partir d'aquí ens hem començat a fer preguntes. Per exemple: Aquest procés concret s'altera en cas de càncer? Hi ha cèl·lules canceroses en les quals alguna peça d'aquesta cadena falli, per la qual la cèl·lula es quedi desproveïda de la capacitat de ser inhibida? Això ja s'ha mirat, no pel nostre grup, sinó per altres col·legues, aprofitant la feina que nosaltres hem fet, estudiant sistemàticament una sèrie de casos de càncer. I han trobat que en dos tipus de càncer concret (el de pàncrees i en una de les diverses formes que existeixen de càncer de còlon), dues d'aquestes peces de l'engranatge estan mutades, alterades, en una altíssima proporció. S'ha comprovat que el 70% de casos de càncer de pàncrees han perdut el missatger intern de la cèl·lula, el que va del receptor fins al nucli. Pel que fa a un cert tipus de càncer de còlon, a gairebé tots els pacients els hi falla, precisament, el receptor del TGFbeta.

—*La seva investigació és genèrica quant a la cèl·lula, però això no vol dir necessàriament que els descobriments siguin efectius en tot tipus de càncer.*

—Ni de bon tros. Molts dels conceptes generals de control de la proliferació cel·lular són aplicables a tot tipus de cèl·lula; però quan parlem de problemes concrets, de mutacions concretes en càncer humà, la gran majoria (amb la possible excepció de la proteïna p53, que es troba alterada en una gran diversitat de casos de càncer), són propis de certs tipus de càncer, i a priori no sabem de quins.

—Hi ha moltes classes de càncer diferents i les causes que les provoquen també són molt diverses. Fins a quin punt els factors ambientals o externs a l'organisme provoquen aquesta malaltia?

—Això no es pot quantificar. Es coneixen alguns dels factors ambientals, alguns molt clars, com la radiació ultravioleta, carcinogens naturals i artificials, el tabac, certes molècules químiques..., però de casos, n'hi ha milions, són incomptables. Quin impacte tenen aquests agents ambientals en la contribució al càncer? També és impossible de comptabilitzar. Perquè el càncer és una malaltia que es genera a base de mutacions, és una malaltia genètica, la qual cosa no vol dir necessàriament hereditària. Cada vegada que una cèl·lula es divideix es copia ella mateixa, es copien totes les lletres de l'alfabet del DNA. Igual que quan un amanuense a l'edat mitjana copiava a mà un llibre i feia errors, de la mateixa manera quan la cèl·lula es divideix també produeix errors, mutacions. Per això moltes mutacions no tenen un origen extern, sinó que són errors que la cèl·lula comet i que no corregeix. En la grandíssima majoria dels casos els errors passen totalment desapercibuts i no seran l'origen d'un càncer. Són una quantitat minúscula, ultramínima d'aquests errors els que es perpetuen i afecten gens, que quan es fan malbé desencadenen processos aberrants de proliferació cel·lular. Per començar, doncs, la cèl·lula, en gran part, és l'origen dels seus propis errors i mutacions. Si a això hi afegeixes els factors ambientals i els hereditaris, hi ha susceptibilitat a tota mena de malalties. I el càncer n'és una més.

—Fins a quin punt és hereditari un càncer?

—Són casos molts rars, minoritaris. Un dels casos definits més recentment i de més interès és la forma hereditària de càncer de mama, que es dona en un percentatge molt petit. Només un tres o un quatre o un cinc per cent dels casos de càncer de mama tenen un component hereditari fort. I s'han identificat els gens responsables, de tal manera que quan s'hereten en forma mutada, predisposen la pacient a adquirir un càncer de mama. Però

els casos en què el component hereditari és molt fort estan claríssims, són limitats, són percentatges petits. Tenen gran transcendència perquè és molt important descobrir això com a model, per entendre que hi ha formes hereditàries molt rares i aquestes, alhora, porten a descobrir gens que són molt importants en formes no hereditàries.

—El càncer no es podrà prevenir mai, doncs.

—No, el càncer globalment no es podrà prevenir mai. Mentre hi hagi vida i éssers vius, amb cèl·lules que es reproduïxen, de tant en tant hi haurà càncer. El que es pot fer és canviar les pautes de conducta amb provat risc de càncer. La més arxifamosa és el tabac. És tan clara que no val la pena ni discutir-la. I n'hi poden haver d'altres amb un impacte més limitat. Però no, no es pot eradicar el càncer, perquè el càncer és una propietat de l'ésser viu, gairebé.

—En aquests moments és una utopia pensar que en el tractament de la malaltia, la radioteràpia i la quimioteràpia deixaran d'utilitzar-se?

—Avui per avui és totalment una utopia. Quan la biologia molecular va començar a fer el seu impacte i es va començar a veure el seu potencial, hi va haver qui creia que els dies estaven comptats per aquestes teràpies convencionals, clàssiques, com a teràpies principals. Però avui dia tothom s'adona que, el que s'ha de tenir a l'abast és una combinació de totes aquestes eines. Per certs tipus de càncer la cirurgia és el millor camí. És altament efectiva. En d'altres casos serà efectiva la combinació de teràpies convencionals amb teràpies que han estat ja dissenyades per incidir en un element concret, dins el sistema de control de la cèl·lula.

—La investigació del càncer s'està realitzant arreu del món. Quin és el nivell de recerca oncològica que tenen els Països Catalans?

—En relació al món, minúscula. Hi ha grups fent la seva tasca d'investigació com n'hi ha en moltes altres àrees. Però hi ha àrees que demanen i que depenen d'un entorn, d'un ambient d'investigació molt actiu. La recerca sobre càncer n'és una. A Catalunya hi ha poca investigació de tota mena i hi ha poca investigació de càncer. La que es fa a Catalunya és bona, raonable, però en general, comparativament, és molt petita. I és petita si la comparem amb la que es podria esperar d'un país com Catalunya, donada la seva situació en el món, la situació que té i la que pretén assolir.

Montserrat Serra

**“ELS CASOS DE
CÀNCER AMB
COMPONENT
HEREDITARI SÓN UN
PERCENTATGE MOLT
PETIT, PERÒ QUE
ENS PERMET
DESCOBRIR GENS
IMPORTANTES EN
FORMES NO
HEREDITÀRIES.”**