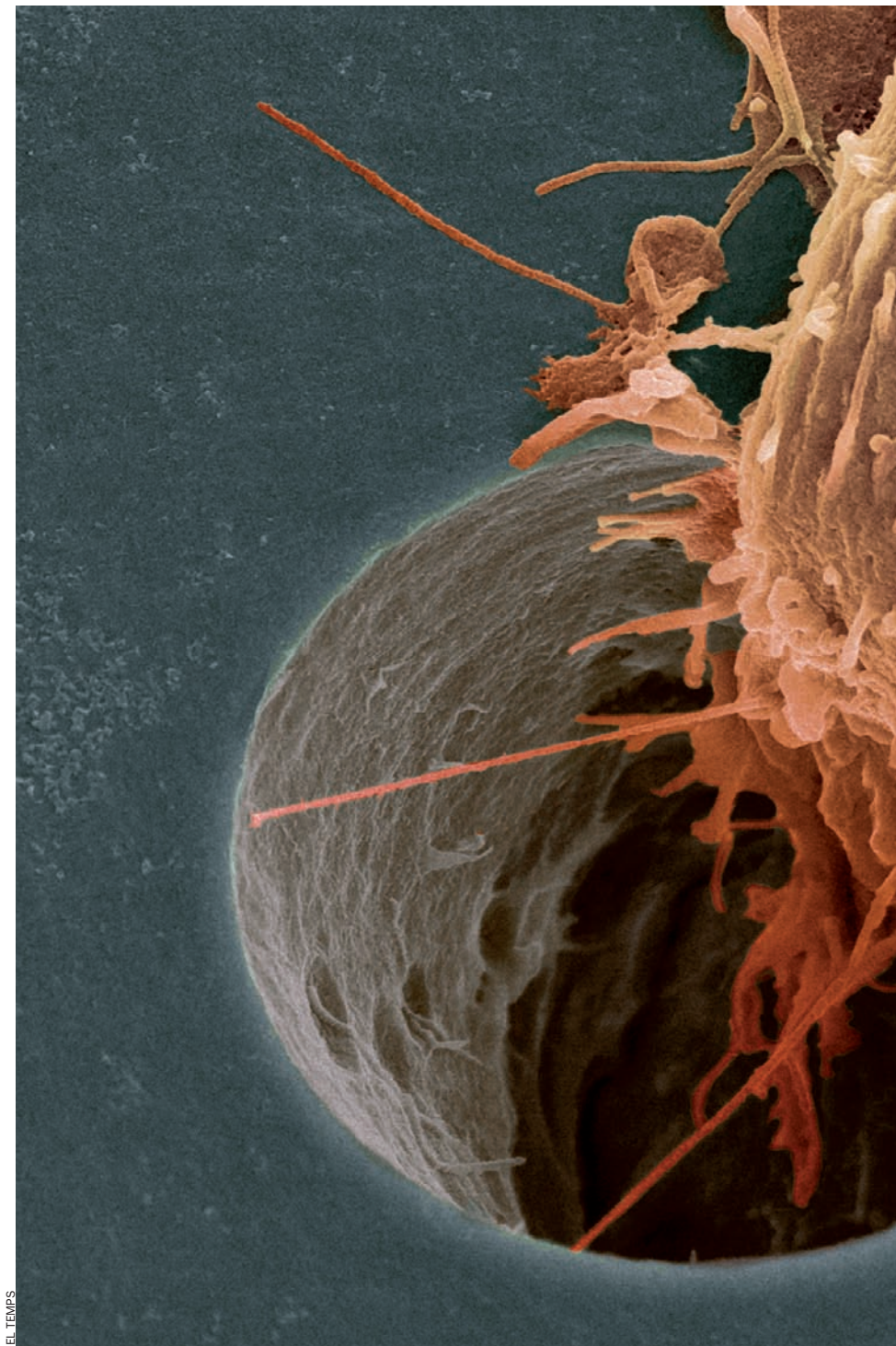


Les noves dianes del càncer

La troballa dels virus que causen la majoria de càncers de coll uterí ha guanyat enguany el premi Nobel de medicina. Precisament les recerques sobre el càncer viuen una revolució gràcies a tres nous camps d'estudi que ofereixen noves formes d'assetjar la malaltia: el paper de les cèl·lules mare en els tumors, les estratègies de les metàstasis i el paper que hi fa el teixit sa sobre el qual es fixa el tumor.



EL TEMPS

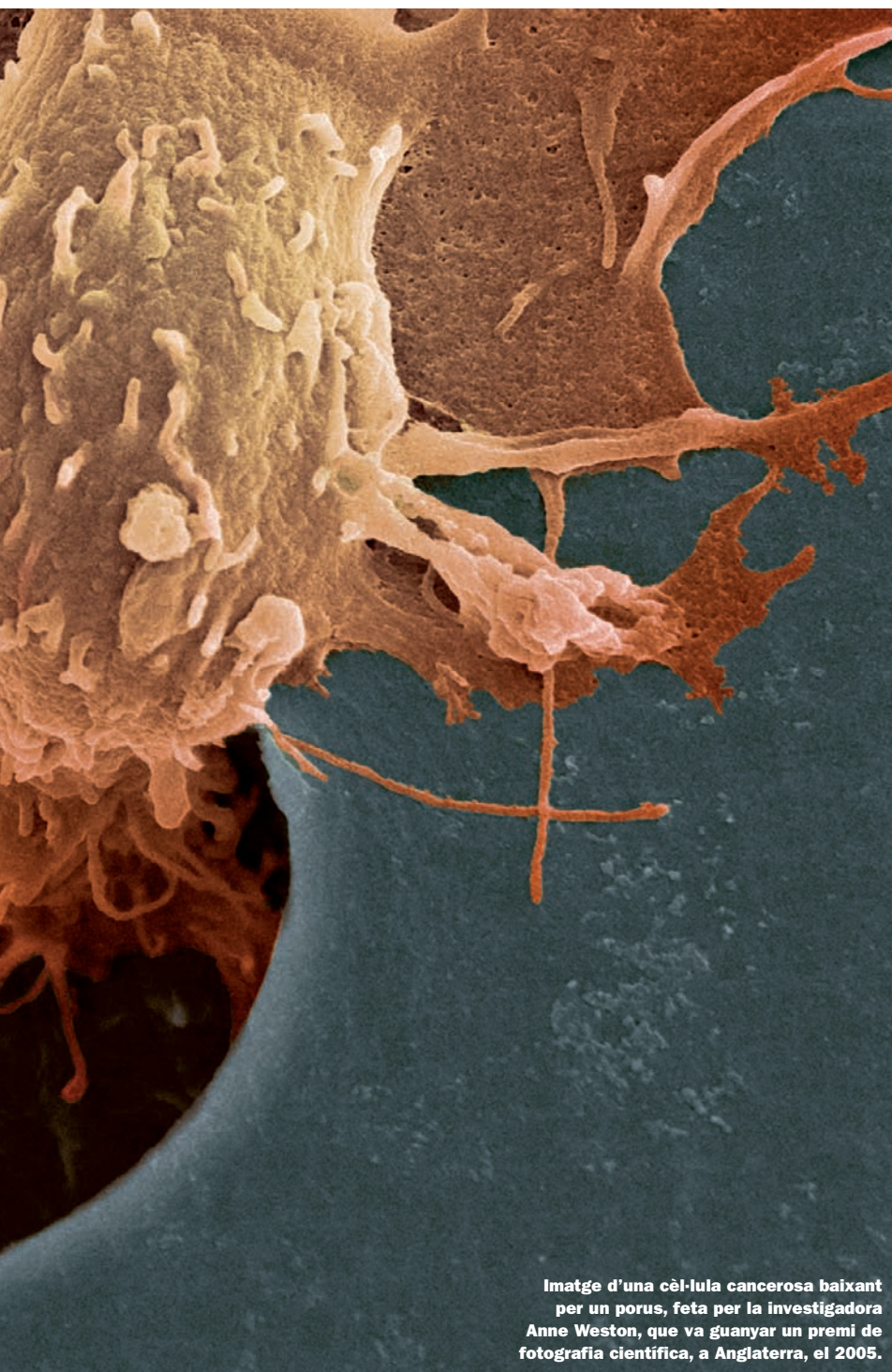
La ciència del segle XXI va perfilant les armes que l'han d'ajudar a combatre la malaltia contemporània per excel·lència, el càncer. No és exòtic ni és inguarible; no és contagiós ni espectacular. El càncer és lent, persistent i omnipresent. Afecta tota la població perquè no discrimina per edat, sexe, classe, posició social ni país d'origen. Com la mort mateixa. Aques-

ta és la visió més estesa de la malaltia, tot i que no és la primera causa de mort al nostre país –ho són les malalties cardíaco-vasculars– ni es tracta d'un procés irremediament inguarible.

Ja fa temps que la ciència ha après a extirpar tumors localitzats i a disparar contra la malaltia amb diverses teràpies força conegudes, que han arribat a obtenir resultats positius, tot i que

pequen sovint d'inespecífics i, per això, provoquen dolorosos efectes secundaris.

Des de fa uns quants anys, noves disciplines científiques –no tant la medicina pròpiament dita com la biologia i la genètica– han començat a desenvolupar recerques que observen el càncer des de nous angles i prometen oferir noves solucions en un futur –ningú no



Imatge d'una cèl·lula cancerosa baixant per un porus, feta per la investigadora Anne Weston, que va guanyar un premi de fotografia científica, a Anglaterra, el 2005.

s'atreveix a dir si pròxim o llunyà ni si aquestes paraules volen dir deu anys, vint o cinquanta.

El càncer no és una única i simple malaltia, sinó centenars de fenòmens que afecten teixits molt diferents, tant sòlids (pròstata, còlon, mama, pulmó o cervell) com líquids (la leucèmia, que afecta la sang), els quals, a més, poden crear metàstasis, nous nuclis

tumorals en teixits diferents de l'original. La ciència, doncs, ha de mirar de cercar característiques comunes a tots –una resposta molt ambicionada però, lògicament, improbable– o trets peculiars de cadascun dels càncers per tal de convertir-los en diana per a un nou medicament.

La cèl·lula tumoral és difícil de reconèixer perquè la seva natura la fa

mutant i esquivia. El cap del programa de metàstasi de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, Roger Gomis, explica de manera senzilla com una cèl·lula sana esdevé tumor i crea una metàstasi: “Tens tot de cèl·lules sanes que interaccionen amb el seu entorn seguint a unes pautes de comportament. Aquesta cèl·lules són sotmeses a un seguit d'insults oncogènics; no un, diversos insults: l'estrès n'és un, el tabaquisme un altre, però també ho és el fet que els teus pares tinguessin una mutació x o z. Aquests insults oncogènics van transformant una cèl·lula, que aconsegueix la capacitat d'adquirir mutacions, variacions cromosòmiques que acaben generant el que anomenem 'inestabilitat genòmica'. Cada vegada que una cèl·lula amb inestabilitat genòmica es divideix, la probabilitat que adquireixi una mutació és més i més gran. Ens trobem, doncs, en una situació darwiniana, en què la població va canviant i seleccionant una cèl·lula més resistent. Com el bacteri que es va adaptar als guèisers que són a més de noranta graus, aquí hi ha una cèl·lula tumoral que va introduint canvis, de manera que algun dels mutants sempre pot créixer millor que els anteriors i aquesta va repoblant tota la població. Com en aquest procés, també hi ha un alliberament de cèl·lules a la circulació sanguínia, algunes mutacions potser no ajuden el tumor original a créixer a la mama o a créixer al pulmó, però sí que afavoreixen que hi hagi la metàstasi i es colonitzi un altre lloc i s'hi creï un nou tumor.”

La més innovadora de les recents línies de recerca és la que obre la investigació de les cèl·lules mare o troncales, que són les cèl·lules capaces de crear cèl·lules de teixits diferents i també de reproduir-se infinitament, i que, en dividir-se, donen lloc a una nova cèl·lula mare i a una cèl·lula específica d'un teixit. Aquestes cèl·lules mare poden ser embrionàries –que es troben en els primers dies de vida d'un embrió i són pluripotencials perquè poden crear cèl·lules de qualsevol teixit, ja sigui pell, sang, os o el que calgui– i cèl·lules mare adultes –que es troben, en tots nosaltres, a la medul·la espinal, al cervell, als músculs i en molts altres òrgans, i poden reproduir tota mena de cèl·lules d'aquell teixit on es troben.

Què és el càncer?

Sota aquest terme, general i encara tabú per a molta gent (*mal dolent* pot ser un eufemisme utilitzat sovint, *llarga malaltia* és el que solen triar els mitjans de comunicació amb idèntic pudor), s'hi amaguen en realitat més de 200 tipus de malalties, cadascuna amb característiques pròpies i que, de fet, es podrien considerar independents. El lligam entre totes és, tal com recullen les definicions de diccionari, l'alteració dels mecanismes de control mitjançant els quals les cèl·lules del nostre cos es divideixen, periòdicament i de manera regular, per tal de garantir la regeneració dels òrgans corresponents: en comptes d'aquesta regulació que determina quan s'han de dividir les cèl·lules i de quina manera, de vegades s'esdevé una divisió descontrolada i es crea un tumor amb capacitat d'envair teixits i òrgans del seu voltant (fet que s'anomena infiltració) i de traslladar-se cap a unes altres parts de l'organisme (la metastasi), tot alterant-ne el funcionament. Si no té aquesta capacitat invasora i destructora, el tumor és benigne; si la té, és un càncer.

Val a dir, també, que no sempre hi ha tumor en els càncers: en el cas de les leucèmies, per exemple, les cèl·lules que s'alteren es reproduïxen i envaeixen la medul·la òssia i després també poden arribar a la sang i a òrgans diversos.

En resum, les cèl·lules cancerígenes tenen característiques comunes:

- **Neoplàsia:** variacions en la forma i la mida de les cèl·lules i també en les seves funcions. Actuen fora dels paràmetres que les definien.
- **Displàsia:** fallen els mecanismes reguladors del ritme de divisió cel·lular: les cèl·lules s'acumulen i, normalment, formen un tumor.
- **Activitat invasora:** el càncer s'estén pel cos, bé mitjançant la propagació local, tot envaint teixits veïns, bé a distància, tot traslladant-se mitjançant, sobretot, els vasos sanguinis i limfàtics.

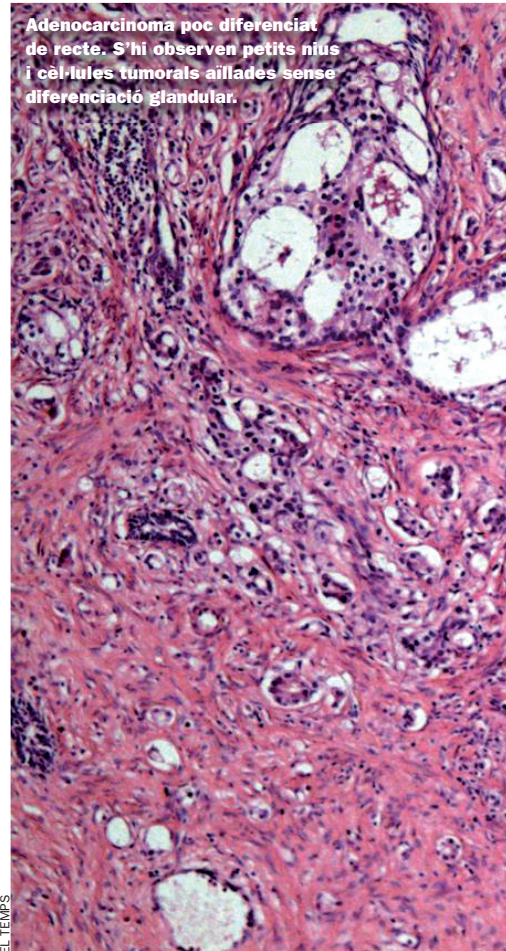
El cap del programa d'oncologia de l'IRB Barcelona, Eduard Batlle, dirigeix precisament una recerca sobre el càncer de còlon i les cèl·lules mare. Tota la recerca gira a l'entorn d'una sospita científica relativament nova: el fet que els tumors tenen cèl·lules mare adultes igual com els teixits normals: "La idea que algunes característiques de les cèl·lules mare poden estar implicades en el desenvolupament del càncer és relativament nova. Fa temps que n'hi ha evidències, però les recerques per a demostrar o refutar aquestes teories no s'han desenvolupat fins ara fa tres o quatre anys. Sabem que els nostres teixits estan organitzats en forma jeràrquica: a la pell, a la sang, al cervell o a l'intestí hi ha les cèl·lules troncales o cèl·lules mare, que són el motor per a la regeneració dels teixits. Aquestes cèl·lules mare tenen filles, que es divideixen, fan la seva funció i al cap d'un temps moren. La idea dels càncers, fins ara, era que aquest procés havia estat alterat i totes les cèl·lules del tumor proliferaven. Però ara

s'ha vist que, en molts tipus de tumor, aquesta jerarquia que funciona en els teixits normals es repeteix en el teixit tumoral. El tumor creix utilitzant la mateixa jerarquia interna."

L'experiment més evident sobre aquest fet es va fer amb cèl·lules de pacients de leucèmia, que són més fàcils d'analitzar: "És molt fàcil, en aquest cas, veure que les cèl·lules tumorals són diferents, entre elles, a escala molecular. Quan observes quines molècules expressen aquestes cèl·lules, veus que hi ha una petita subpoblació de cèl·lules que expressen exactament les mateixes molècules que les cèl·lules mare sanguínies. Si fas l'experiment d'agafar aquestes cèl·lules tumorals de la leucèmia que tenen les característiques de cèl·lules mare i les poses en un ratolí, aquestes desenvolupen un càncer, mentre que si agafes la resta de cèl·lules tumorals, el càncer no es desenvolupa."

Això permet una nova aproximació teòrica i obre noves vies per a tractar de dominar els càncers. Segons Eduard

Adenocarcinoma poc diferenciat de recte. S'hi observen petits níus i cèl·lules tumorals aïllades sense diferenciació glandular.



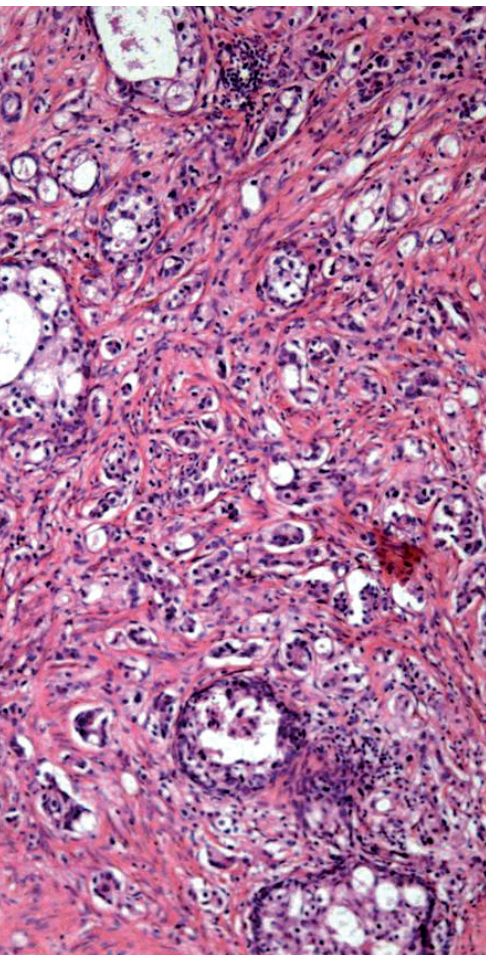
EL TEMPS

Batlle, "això vol dir que, dins del tumor, hi ha les cèl·lules mare, que són el motor de creixement d'aquell tumor: les que donen lloc a la resta de les cèl·lules tumorals." Per posar fi a la malaltia,



RAMON SOLÀ

Eduard Batlle



doncs, aquest coneixement és cabdal: “És una troballa molt important perquè implica que, si tu talles aquesta jerarquia, ets capaç d’aturar el creixement del tumor: si aquestes cèl·lules mare no les deixes dividir, limites la vida del tumor, perquè la resta de cèl·lules, encara que siguin cancerígenes, probablement no tenen la capacitat de regeneració. I a l’inrevés: si tu dissenyes una teràpia que mata totes les cèl·lules del tumor excepte les cèl·lules mare, aquesta cèl·lula mare, per la seva capacitat intrínseca, regenerarà el tumor.”

La descoberta, doncs, arriba acompanyada d’una hipòtesi inquietant: la majoria de les actuals teràpies contra el càncer actuen precisament contra les cèl·lules que més se subdivideixen, precisament les que no són cèl·lules mare. Ho aclareix Eduard Batlle: “Una de les idees que no està del tot provada, però probablement és certa, és que la majoria de teràpies que tenim ara ataquen la majoria de cèl·lules, però no les cèl·lules mare, perquè aquestes, per les seves característiques de dividir-

se, probablement són més resistents. Les cèl·lules mare poden ser poques segons el tumor. Pots liquidar el 95% de les cèl·lules del tumor i resulta que les cèl·lules mare són l’altre 5% capaç de regenerar el tumor.”

La bona notícia és que moltes companyies farmacèutiques i molts grups de recerca arreu del món ja es dediquen a investigar les característiques més peculiars de les cèl·lules mare tumorals: aquelles que les converteixen en una diana per als medicaments i, lògicament, les diferencien de les cèl·lules mare sanes. “Es tracta –explica Batlle– de poder identificar-les veient quins gens expressen aquestes cèl·lules mare que no expressen les altres cèl·lules mare normals. Una teràpia ha d’atacar només les cèl·lules mare tumorals, no totes les cèl·lules mare indiscriminadament.”

Cada setmana, les principals revistes científiques, tant les centrades en el càncer com les més generalistes i conegudes, com ara *Nature* i *Science*, aporten noves proves sobre el paper de

les cèl·lules mare en els càncers més diversos. Com més va, la teoria que les cèl·lules mare fan un paper fonamental en el càncer té uns fonaments més sòlids i cada dia creixen les probabilitats que aquest camp de recerca doni fruits.

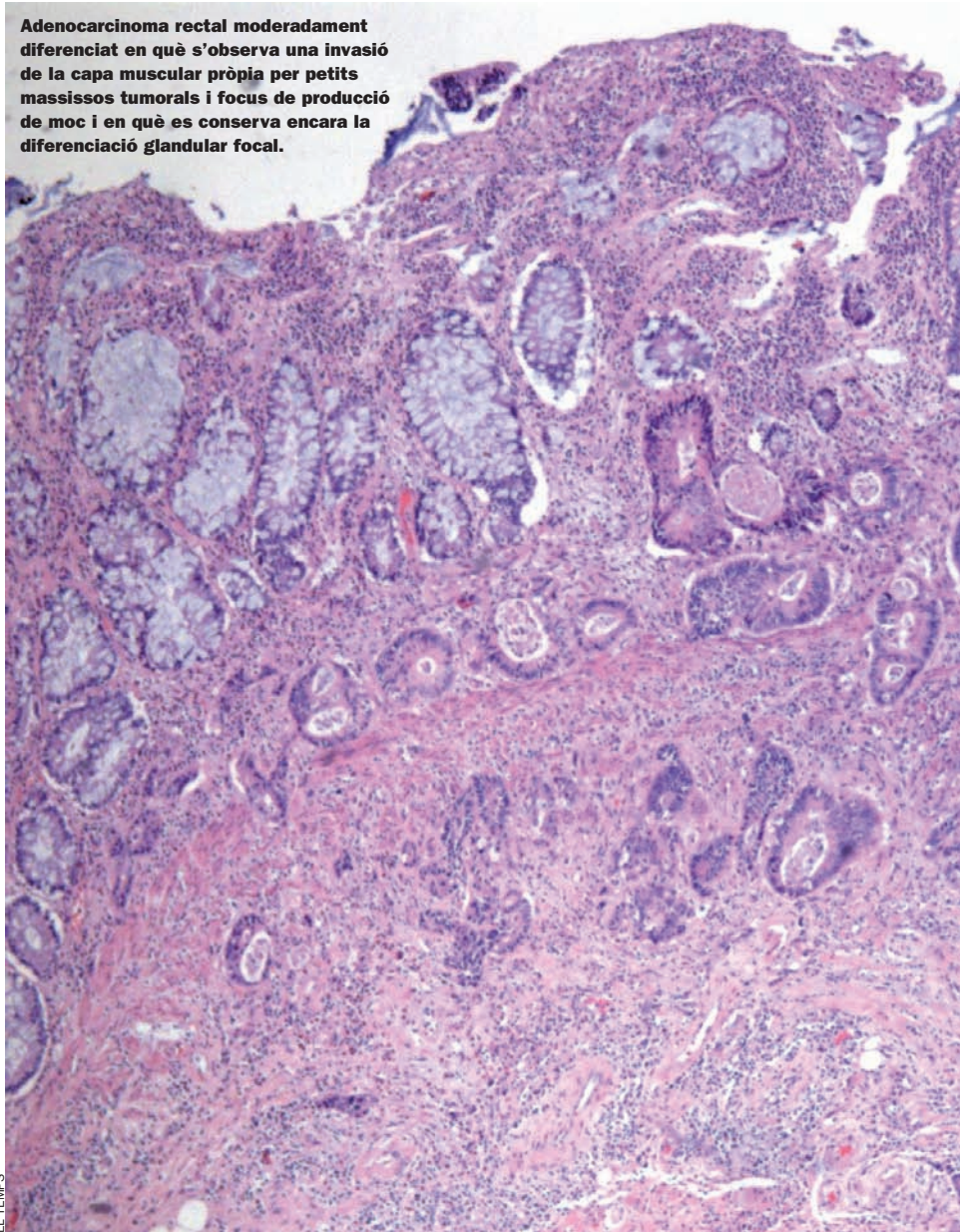
La metastasi. Un altre àmbit de recerca capdavanter en la cura del càncer se centra en els mecanismes de la metastasi. En aquest camp hi ha tingut un paper fonamental el científic Joan Massagué (Barcelona, 1953) que és director adjunt de l’esmentat Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona i responsable del programa de biologia i genètica de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nova York (vegeu entrevista a les pàgines 60 i 61). Massagué és el responsable que moltes de les recerques actuals sobre càncer es fixin en la metastasi, els seus mecanismes, les semblances i diferències entre unes cèl·lules metastàtiques i unes altres. Roger Gomis, cap del programa de metastasi de l’IRB des de

fa dos anys i, abans, col·laborador de Joan Massagué a l'Sloan-Kettering, ho explica: “El seu descobriment va ser fer un salt conceptual: pensar que no tan sols és important què li passa al tumor, sinó com s’escampa aquest tumor, perquè normalment és la metastasi qui acaba matant. Aquest seria el primer *breakthrough* d’en Joan Massagué. El segon *breakthrough* és l’aproximació experimental que ell pren. Ell suma un seguit de tecnologies i les posa al servei de l’estudi de la metastasi. Gràcies a això estudia grups de gens que faciliten la metastasi en un teixit o un altre —els grups de gens que, en les cèl·lules del càncer de mama, faciliten que vagin a colonitzar el cervell o el pulmó o l’os. De l’estudi de les diferències entre unes cèl·lules i unes altres, ell n’extreu conceptes: què necessiten les cèl·lules que van a colonitzar l’os que sigui específic? Què necessiten les cèl·lules que van a colonitzar el pulmó que sigui específic? Què necessiten les cèl·lules tumorals que els permeti de colonitzar el cervell? Què necessiten que sigui específic? Aquest cas és molt clar, perquè tots sabem que el cervell té la barrera hemato-encefàlica que protegeix el cervell de la resta de l’organisme. Per tant, les cèl·lules que vulguin arribar al cervell hauran d’aprendre a creuar això. Hem de pensar que ni els anticossos no poden passar aquesta barrera. Per tant, les cèl·lules han d’aprendre i adquirir un seguit de propietats que són específiques per a accedir al cervell.”

Roger Gomis ho compara amb un conegut joc infantil perquè s’entengui què persegueix la recerca sobre les metastasis: “És com aquell joc de nens per a ensenyar formes i colors, on només els quadrats passen pel forat quadrat i els triangles pel forat triangular. Entenent això, podem entendre millor el procés de metastasi i crear noves dianes terapèutiques: si per arribar al cervell, la cèl·lula necessita la proteïna 25 —ara me n’invento el nom, eh?—, hem de mirar de fer un fàrmac que obstrueixi aquest triangle, que no deixi passar les cèl·lules tumorals amb aquesta proteïna.”

Al programa de metastasi de l’IRB treballen concretament sobre el càncer de mama i pulmó, i miren d’entendre els processos de metastasi que es gene-

Adenocarcinoma rectal moderadament diferenciat en què s’observa una invasió de la capa muscular pròpia per petits massissos tumorals i focus de producció de moc i en què es conserva encara la diferenciació glandular focal.



EL TEMPS

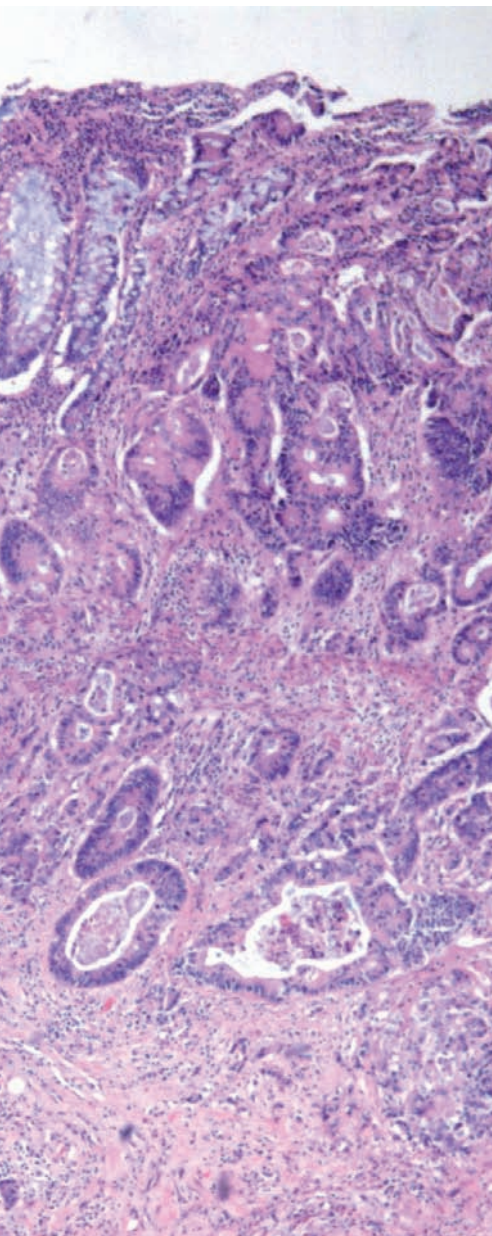
A la recerca de les causes

Un dels camins per anar trobant cures o vies de prevenció per als diversos tipus de càncer és esbrinar-ne les causes. Que són ben heterogènies. Perquè, igual com els càncers són diversos, també ho són els factors que els provoquen: actualment es calcula que entre un 75% i un 80% dels càncers són causats per agents externs que actuen de manera perniciosa sobre l’organisme, mentre que el 20%-25% restant tenen un origen ara per ara no

identificat (hi pot haver mutacions en els gens, espontànies o víriques o per algun altre factor extern no conegut).

Els agents externs se solen dividir en tres grups:

■ **Biològics:** actualment s’estima que cosa d’un 18% dels càncers són provocats per infeccions de virus, bacteris o paràsits (és el cas del càncer de coll d’úter, per exemple, causat pel virus del papil·loma humà).



ren des d'aquests dos tipus de tumor. “Ens basem –explica Gomis– en la premissa que el procés de metastasi pot tenir elements comuns entre els diferents orígens dels teixits i les metastasis en diferents llocs, però també té unes característiques pròpies.” De les diferències i les semblances es poden extreure conclusions per dissenyar dianes: “No és casualitat que el càncer de mama tingui molta predisposició a l'os, cervell i pulmó i, en canvi, el de pròstata només vagi a l'os. El de còlon normalment va al fetge. A més els tipus de lesions que fan els uns i els altres són diferents: les primeres són osteolítiques i les altres, osteoplàstiques: és a dir, que les unes degraden l'os i les altres fan més síntesi de l'os. Això no passa per casualitat.”

Una de les dianes que cerca el grup de metastasi és la que permet al càncer de mama de metastatitzar el cervell. És un projecte que Roger Gomis va començar al MSKCC fa més de tres anys i que el centre novaiorquès ha continuat desenvolupant sota la supervisió de Joan Massagué i amb ajuda de l'IRB. “Això és un projecte que fa tres anys que està engegat i té l'objectiu d'entendre la biologia del sistema –diu Gomis–: el primer és intentar descobrir la metastasi, com es produeix aquest procés, identificar els mecanismes moleculars i veure si hi ha cap fàrmac que bloca això, perquè sovint hi ha fàrmacs que fem servir per a unes altres coses que, a més, apunten cap a la diana que ens interessa (com l'aspirina, que s'utilitzava per a mals

de cap i ara sabem que serveix per a prevenir malalties coronàries).”

Aquest mètode de detectar un fàrmac ja existent per a blocar la metastasi dona alguns resultats interessants en la recerca que l'IRB fa sobre el càncer de mama i la metastasi al pulmó, segons que avança Roger Gomis, que es nega a donar cap pista sobre el medicament: “Treballem amb dos o tres gens que ja van ser identificats com a claus per la metastasi del pulmó, perquè són supressors de la metastasi. És a dir que l'absència d'aquest gen fa que es faciliti el procés de colonització del pulmó. Volem veure si reintroduint aquests gens som capaços de reduir la possibilitat que hi faci metastasi. A més són gens que són dianes per a fàrmacs o vitamines que ja són al mercat. Estudiem si podem validar-los funcionalment i si hi ha efectes sobre les cèl·lules tumorals i sobre la relació entre les cèl·lules tumorals i l'entorn.”

Però les recerques són lentes, s'han de publicar a les revistes científiques adients, que sempre demanen noves proves per a validar els resultats, i només aquest procés final es pot allargar més d'un any.

El microambient. El tercer programa de recerca d'oncologia de l'IRB és també innovador, perquè investiga el microambient del tumor, el teixit sa on arrela el càncer, compost per cèl·lules no cancerígenes però vitals per a la supervivència del tumor: això les converteix en un camp d'estudi força interessant, perquè, com que no són

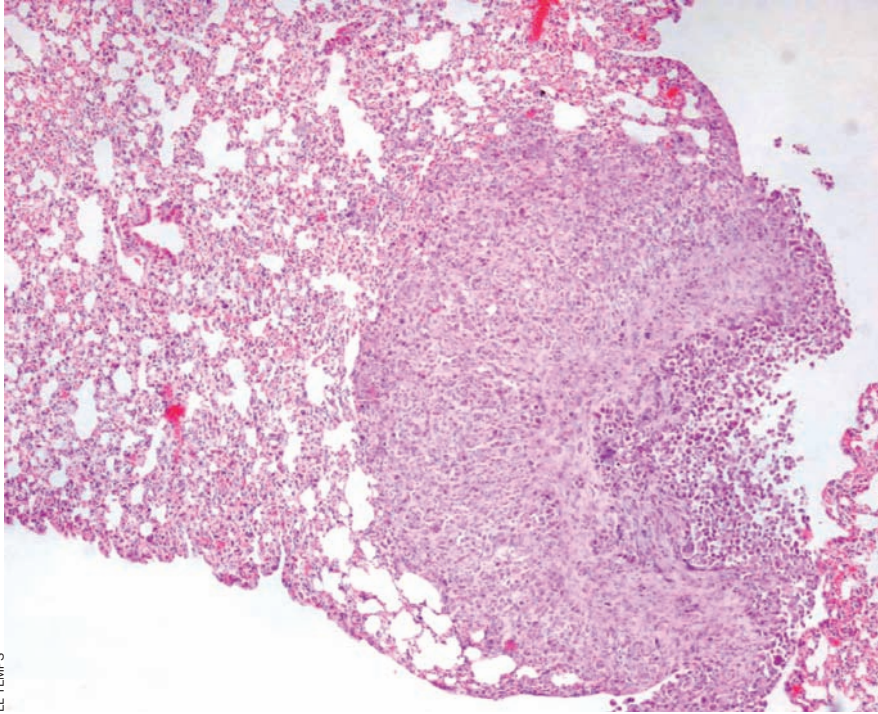
■ **Químics:** les activitats industrials tenen relació directa amb el carcinògens químics: amiant, arsènic, cadmi, mercuri, níquel, plom o hidrocarburs clorats són alguns dels agents més usats amb activitat carcinogènica (per bé que, com en els casos d'agents externs físics, també dependrà de la dosi que se'n pugui rebre o del temps d'exposició, entre més factors).

■ **Físics:** aquí s'hi poden incloure les fugites radioactives de les centrals nuclears, les radiacions ionitzants (raigs X) o les no ionitzants (raigs solars ultraviolats) i les que emet l'escorça terrestre (radó).

Alguns exemples:

TIPUS DE CÀNCER	AGENT CARCINOGEN
De pell	Radiacions ultraviolades
De pulmó, de ronyó, mesotelioma, de fetge, de pell	Crom, níquel, cobalt, asbest, plom, arsènic
De pulmó, de testicle	Hidrocarburs aromàtics policíclics (fum de tabac, sutge, quitrà, petroli...)
De fetge, d'estómac	Nitrosamines
De fetge	Virus de l'hepatitis B
De coll uterí	Virus del papil·loma humà
D'estómac	<i>Helicobacter pylori</i> (bacteri)

Font: AECC



EL TEMPS

Imatge d'un tumor de pulmó.

cèl·lules tumorals, no adquireixen successives mutacions i, lògicament, no són tan resistents als medicaments com ho poden ser les del càncer. Ho explica Eduard Batlle: “Les cèl·lules tumorals muten ràpidament i de vegades poden eludir l'atac que els llancem –de vegades es fan resistents perquè han canviat l'ADN ràpidament, seleccionen clons resistents, etc.–, però aquestes cèl·lules són normals, i sembla lògic que siguin més fàcils d'atacar per tal d'aturar el creixement del tumor.”

Aquest programa de recerca l'encapçala Elena Sancho. Segons Batlle, els resultats d'aquestes recerques serien molt útils per a tots els càncers sòlids –no serviria, en canvi, per la leucèmia–, de manera que les lliçons de l'estudi sobre el càncer colo-rectal que es desenvolupa a l'IRB podrien ser vàlides per a molts altres. L'objectiu és estudiar l'estroma o microambient del tumor: “Quan els tumors sòlids creixen –els tumors de còlon, de pàncrees, de pell, de cervell– les cèl·lules tumorals no estan soles; aquestes cèl·lules creixen sobre un teixit que els fa de suport. Elena Sancho treballa per entendre quins canvis es produeixen en aquest teixit de suport i si les cèl·lules d'aquest teixit de suport podrien ser un *target* per a teràpia.” La nova diana, doncs, no seria el tumor en si, sinó les cèl·lules

que l'aferren a l'òrgan: “És molt interessant perquè les cèl·lules d'aquests teixits de suport són molt semblants entre si, molt més semblants que no les cèl·lules d'un tumor i un altre, perquè la inestabilitat genètica de les cèl·lules tumorals les fa molt i molt diferents. Fins i tot dos tumors de còlon, entre si, poden ser molt diferents. En canvi, les cèl·lules normals d'aquest teixit de suport són molt semblants.”

La cosa és tan senzilla –i tan complexa– com trobar les set diferències –en aquest cas n'hi hauria prou amb una– entre les cèl·lules de suport i les cèl·lules del teixit normal. I, després, “tallar la comunicació entre les cèl·lules del tumor –que estan preparades per a induir aquestes cèl·lules de suport– i les mateixes cèl·lules de suport i aconseguir així una nova via per a detenir el creixement dels tumors.”

Aquests nous enfocaments en la recerca sobre el càncer han d'obrir noves portes al control del càncer en anys o dècades. Però són només una estratègia per a afegir noves armes a una guerra contra la mort mateixa que es lliura sobretot en els centres d'atenció primària, les visites dels oncòlegs i els quiròfans.

Alex Milian
Núria Cadenes

Quines són les claus que han de permetre de controlar el càncer?

—Les claus del càncer les trobarem entenent com funcionen les cèl·lules malignes, les habilitats que agafen i de quins elements se serveixen per prosperar i expandir-se. Ens endinsem en la part més íntima de les cèl·lules, les sanes i les canceroses, i és aquí on trobarem les claus del càncer. Ja tenim una llista molt llarga de possibles dianes terapèutiques (proteïnes, gens, àcids ribonucleics d'interferència...) i tota aquesta llista de peces ens ha de servir per a combatre i controlar el càncer en poques dècades. La recerca bàsica i la recerca clínica treballen conjuntament per oferir aviat nous remeis o trobar noves propietats a fàrmacs que ja tenim al mercat.

—En el càncer, hi influeix la genètica i l'ambient. Podem imaginar un futur on la tendència a patir un càncer (o qualsevol càncer) sigui corregida genèticament? És més fàcil de reduir els “efectes cancerígens ambientals” que aquesta tendència genètica?

—Aquesta precisament és la descripció d'una malaltia complexa, i les 200 malalties que s'engloben sota el nom de *càncer* indubtablement ho són. El futur previsible és poder predir si una persona, amb un perfil genètic, tindrà un risc més elevat que la mitjana a patir uns certs càncers, un risc mitjà a patir-ne uns altres, i un risc baix a patir-ne uns altres. Amb aquesta informació, la persona podrà optar per fer pautes de vida més aconsellables. Aquest coneixement és primordial per diferents motius: u, per a evitar actituds que accelerin l'aparició del càncer quan se n'és procliu (exemple: fumar no és bo per a ningú, però hi ha gent que té més factors de risc a desenvolupar un càncer de pulmó); i dos, per a detectar l'aparició de càncer prematurament i, si apareix, actuar molt més ràpidament i, per tant, tallant-ne el creixement. Intervenir genèticament, manipulant els gens, això no és possible ara per ara.

—Sabem que el càncer és ben antic i que Hipòcrates ja en parlava el segle V aC. Tot i això ens sembla una malaltia contemporània, del segle XX. Podem afirmar amb rotunditat que avui hi ha més agents cancerígens ambientals que fa 200 anys? És només una impressió? És fruit del nostre desconeixement sobre les causes de la mortalitat en segles anteriors?