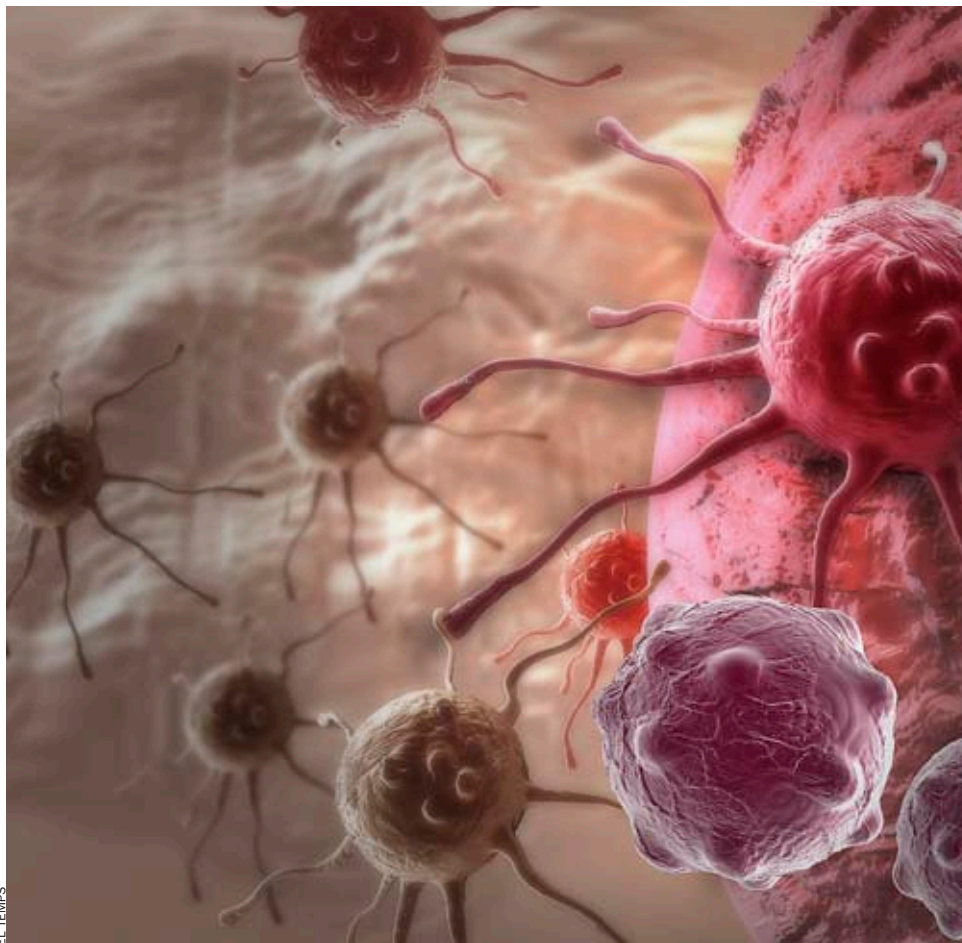


Els oncòlegs cerquen per múltiples vies, sovint combinades, la millor estratègia per a vèncer una malaltia que és la causa de la mort del 25 per cent de la població. Els darrers anys, han trobat fórmules noves gràcies a l'anomenada 'medicina de precisió', la genòmica, l'epigenètica, els models ortotòpics (amb animals), i aliats nous en el sistema immunològic o els virus.



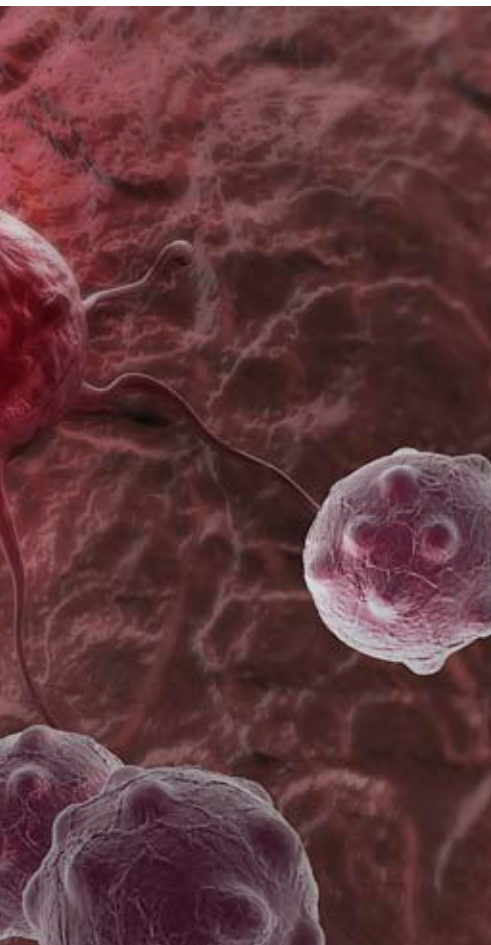
Una bala de plata, una estaca i un rest d'alls

Si la bala de plata era l'única manera de matar els homes llop, la victòria contra el càncer s'haurà d'aconseguir a poc a poc amb una combinació d'investigacions en disciplines molt diverses, no solament perquè *càncer* és un terme que es fa servir per a classes diferents de tumor, sinó també perquè un mateix tumor pot ser provocat per causes diverses. Encara que l'origen comú és l'alteració genètica de les cèl·lules per unes raons o unes altres, un tumor pot tenir diverses mutacions, de manera que sovint no n'hi ha prou d'atacar-ne una. Ho explica Josep Ramon Germà, direc-

tor científic de l'Institut Català d'Oncologia (ICO): "El problema important és que les cèl·lules tumorals són molt llestes, i la teoria de l'evolució de Darwin funciona també al seu entorn. Quan nosaltres canviem l'ambient a què està sotmès el tumor, unes quantes cèl·lules són capaces de sobreviure. I aquestes cèl·lules selectes creixen de nou, tot i que tu les ataquis."

Medicina de precisió. Una de les estratègies que la medicina ha establert per a atacar el càncer ha estat la medicina personalitzada o medicina de precisió.

La Societat Europea d'Oncologia Mèdica fins i tot ha decidit que aquest 2013 sigui l'any d'aquesta pràctica. Josep Ramon Germà prefereix el terme *medicina de precisió*: "Si parlem de medicina personalitzada, sembla que parlem no solament del tumor, sinó també de l'hoste, de la persona. És clar que dues persones que tenen el mateix tumor responen diferentment a una medicació, perquè tot el seu metabolisme és diferent. Però per a arribar aquí encara ens falta molt. En canvi, sí que es pot parlar de medicina de precisió, que és la medicina associada a les característiques del tumor. En el



fons fem una anàlisi molt més profunda de la genòmica del tumor i de les alteracions que té aquest tumor. Com més coneixem els mecanismes dels tumors, més fàcil és trobar-hi solucions”.

Al començament dels anys 80 es troba que la causa comuna dels càncers és una alteració dels gens. 30 anys després s’ha aprofundit força en els mecanismes que diferencien les cèl·lules canceroses de les cèl·lules normals. “Alguns d’aquests mecanismes”, explica Germà, “és el que sobretot des del 2000 hem començat a convertir en dianes, dianes específiques que les cèl·lules normals no tenen; això ens permet discriminar més clarament entre les cèl·lules normals i les tumorals. Hem vist que hi ha una sèrie de tumors en els quals aquestes dianes són essencials perquè aquell tumor visqui. Contra aquestes dianes essencials hem trobat uns fàrmacs específics que han fet canviar de debò la teràpia aplicada en alguns tumors.”

El primer, el cas que va demostrar que aquesta medicina de precisió suposava un avenç significatiu que es podia aplicar en uns altres casos, va ser, diu Germà, el de la leucèmia mieloide crònica: “Aquest càncer presenta una alteració genètica contra la qual actua un fàrmac, el Glivec, que bloqueja específicament aquesta classe d’alteració. Això ha comportat que es passi d’uns malalts amb una esperança de vida de quatre o sis anys per als pacients de leucèmia mieloide a uns malalts que fa 10 anys que es prenen aquest fàrmac, que els va bé. Aquest fàrmac, a més, s’administra per via oral i, per tant, té aquest avantatge. Això tampoc no vol dir que sigui menys tòxic que uns altres tractaments”.

Aquesta classe de tractament s’ha anat aplicant en uns altres tumors. Rafael Rosell, també de l’Institut Català d’Oncologia, ha estat considerat, fa algunes setmanes, com el líder europeu en el camp del càncer de pulmó per la revista científica *The Lancet*. Això ha estat perquè Rosell, explica Germà, “ha trobat una sèrie de petits grups de malalts de càncer de pulmó que tenen una alteració en un gen concret, i aquests malalts responen molt millor a una classe de fàrmac quan els hem detectat aquesta alteració. Aquest grup és format per malalts no fumadors i es dona més en dones que no pas en homes. El fàrmac ha permès augmentar molt la possibilitat de la seva supervivència”. Aquest grup és, proporcionalment, reduït (un 10 per cent), però molt significatiu, numèricament, perquè el càncer de pulmó és el que causa més morts.

Aquesta mateixa medicina de precisió s’ha aplicat en el tractament dels melanomes. “Hi ha un 50 o 60 per cent de malalts”, explica Germà, “que tenen una alteració que es diu BRAF, i s’han trobat fàrmacs específics contra aquesta alteració. Es veuen reaccions positives realment sorprenents, cosa que abans, amb la quimioteràpia, no s’aconseguia.”

Això indica que el camí és correcte i cal aprofundir en el coneixement dels oncogens, perquè es vagi ampliant. “Progressivament”, afirma el director científic de l’ICO, “detectem grups de malalts amb una sèrie de tumors que presenten una alteració contra la qual es pot lluitar amb un fàrmac. Aquests grups no són tan extensos com volem,

perquè el càncer de mama o el de pulmó que no tenen aquesta alteració són més amplis, però anem avançant. En el càncer de mama hi ha un 20 per cent de casos que tenen una sobreexpressió del gen HER-2, per al qual hi ha diversos fàrmacs, un dels quals, el més conegut, és l’herceptina o trastuzumab. Aquest 20 per cent de malalts que tenen aquesta alteració tenen una resposta molt més eficaç quan l’herceptina s’associa amb la quimioteràpia.”

La medicina de precisió no s’ha de limitar pas a la investigació genètica. Germà explica un cas diferent que ha permès millores en el tractament del càncer de ronyó: “Jo he treballat més de 20 anys en l’estudi del càncer de ronyó i abans no teníem res de res. Ens vam adonar que el càncer de ronyó té la particularitat d’estar molt vascularitzat –té molts vasos i capacitat de fer-ne de nous– i, per tant, té molta capacitat d’alimentar-se més i créixer. Gràcies a això, s’ha elaborat un conjunt de fàrmacs que actuen específicament contra la construcció d’aquests vasos, és a dir, no actuen directament sobre el tumor, sinó sobre les coses que representen la intenció del tumor: allò que li fa arribar la sang, que n’és l’aliment. En aquest moment hi ha set o vuit fàrmacs que actuen així, la qual cosa permet que també tinguem taxes de resposta molt interessants quant al càncer de ronyó. Avui dia en el món de la medicina de precisió anem coneixent mecanismes tumorals específics i anem elaborant fàrmacs contra aquestes dianes”.

L’epigenètica. Malgrat els avenços que hi ha hagut gràcies a la genètica i la genòmica, l’estudi de les cèl·lules canceroses mitjançant aquestes disciplines no responia tots els interrogants sobre tots els càncers; per exemple, per què uns bessons amb el mateix ADN podien patir malalties canceroses diferents. La resposta l’ha portada l’epigenètica, que a casa nostra té un investigador de referència: Manel Esteller, director del Programa d’Epigenètica i Biologia del Càncer a l’Institut d’Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). En una entrevista a EL TEMPS fa uns quants mesos [vegeu el número 1504], Esteller explicava per què uns bessons amb el mateix codi genètic poden desenvolupar



EL TEMPS

EFE

Josep Ramon Germà, director científic de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), i Manel Esteller, qui dirigeix el Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer a l'IDIBELL.

tumors diferents: “Encara que tinguin el mateix ADN, tenen una regulació diferent: tenen engegats o apagats, com interruptors, diferents elements del seu material genètic”.

Esteller ampliava l'explicació sobre el seu camp d'estudi: “L'epigenètica és un mecanisme natural per a regular el nostre material genètic. Per exemple, una cèl·lula de la retina i una cèl·lula del cor tenen el mateix ADN, però una ha de veure la llum i l'altra ha de batejar. Com és possible que facin coses tan diferents? Perquè els gens que s'expressen en un lloc i un altre són diferents”.

Els estudis epigenètics del càncer també són una forma recent d'aprofundir en el coneixement i la curació del càncer. Amb l'epigenètica es poden trobar les raons de comportaments inexplicables del càncer. “Per exemple”, explica Esteller, “hi havia gens que eren molt importants en el càncer hereditari –que representa un 10 per cent–, però en canvi aquests gens no estaven mai mutats. Com era possible? Perquè els tumors no estaven mutats, sinó que estaven, epigenèticament, alterats. L'alteració no era la mutació típica, sinó que era una alteració epigenètica, una marca química que desregulava. A partir d'aquí avui tenim molts gens que sabem que només s'inactiven amb els tumors de forma epigenètica. Són gens que normalment ens protegeixen contra el càncer: uns gens d'inhibició del creixement, uns gens que han de causar la mort de la cèl·lula, que han de causar la diferenciació

de la cèl·lula i no poden fer-ho perquè tenen aquest senyal de *stop* al començament del gen, que el bloqueja i fa que no pugui activar-se. Ara, afortunadament, ho coneixem, i hi ha fàrmacs que són capaços d'eliminar aquest silenciament del gen. Aquests fàrmacs estan aprovats per a algunes classes de leucèmia i limfoma.”

Nous aliats. Una altra mena d'investigació ha consistit a cercar nous aliats per a combatre els tumors. L'amic més lògic i el primer que es va anar a buscar va ser el sistema immunològic, però les nostres defenses estan programades per a no atacar-nos, i ha calgut tombar la truita i fer-los entendre que les cèl·lules canceroses són un enemic interior. L'oncòleg barceloní Antoni Ribas ha aconseguit resultats molt significatius en aquest camp a la Universitat de Califòrnia-Los Àngeles bloquejant el que ell anomena *fre de mà* del sistema immunitari en els melanomes. Ara mira d'aplicar aquests bons resultats en unes altres classes de càncer amb l'ajuda de les cèl·lules mare [vegeu entrevista a partir de la pàgina 17].

A l'ICO, en canvi, han buscat aliances amb els virus. Hi ha un grup de recerca que treballa amb el que s'anomena *virus oncolític*: “Hem creat”, explica Germà, “uns virus específics que colonitzen específicament les cèl·lules tumorals i les destrueixen selectivament. Ja hem treballat amb animals i hem començat a fer proves terapèutiques en pacients.

Això ho porta Ramon Alemany, que ha elaborat diversos Icovirus d'aquests, que hem batejat així per l'ICO.”

Vacunes i ortotòpics. Una altra nova arma contra el càncer són les vacunes, la més coneguda de les quals és, probablement, la que s'ha creat contra el virus del papil·loma humà. “Ara”, explica Germà, “s'intenten crear vacunes que no solament siguin preventives, sinó que actuïn terapèuticament contra aquesta classe de virus. De moment són totes preventives: la del papil·loma i hi ha un prototipus per al càncer de pròstata, i es fa molta recerca en vacunes per al càncer de pulmó i melanomes.”

Per a afinar encara més els tractaments i trobar bales de plata per a dianes específiques, els científics treballen en la transferència de tumors a animals per a estudiar-ne l'evolució i els resultats. “Nosaltres, a l'ICO”, diu Germà, “també tenim models específics d'animals per a trasplantar-los un tumor humà i treballar-hi; per exemple, tens un càncer de pàncrees, n'agafem una part i el col·loquem al pàncrees d'un animal per a tractar l'animal amb fàrmacs i esbrinar quin és el fàrmac més adequat. És el que en diuen *models ortotòpics*. A l'ICO hi ha Alberto Villanueva, expert en aquest camp, que treballa en set o vuit classes de tumor (càncer de pàncrees, d'ovaris, tumors germinals de testicle, càncer de mama, etc.). Intentem esbrinar quina és la millor teràpia que pots administrar al malalt, però estudiant la resposta d'aquest tumor situada a dintre de ratolins. També s'anomenen *avatars*.”

La bala màgica no s'ha trobat, però la combinació de diverses disciplines i tècniques ha modificat considerablement les dades de mortalitat. La recerca va per bon camí, però no hi ha dreceres: “Hem anat descobrint diverses classes de malalts, els tumors dels quals tenen una dependència molt gran a una via. Si som capaços d'atacar aquesta via, potser no curarem la malaltia, però sí que la farem crònica durant anys, com ha passat, per exemple, amb la leucèmia mieloide. Avui dia encara no sabem si aconseguirem curar-los del tot. Ho veurem amb el temps”.

Àlex Milian