



“Treballem per a reprogramar el sistema immunitari contra el càncer”

La vostra recerca permet atacar el càncer de pell (melanoma amb metàstasi) amb el sistema immunitari. Aquesta arma, la tenim tots?

—No tots els càncers ni tots els melanomes estan preparats per a això. La clau és que el sistema immunitari no és gaire bo a reconèixer les cèl·lules cancerígenes, perquè hi creixen a dintre, mentre que el sistema immunitari està concebut, per l'evolució i per la natura, per a protegir-nos contra coses que vénen de fora. Tot i això, té la capacitat d'actuar contra coses que vénen de dintre. El problema és que, normalment, aquesta capacitat està bloquejada. L'evolució va decidir que no era bo que tinguéssim el sistema immunitari

L'oncòleg Antoni Ribas (Barcelona, 1966) ha fet avançar l'ús del sistema immunitari contra el càncer al seu laboratori a la Universitat de Califòrnia-Los Angeles. Ara disposa d'un pressupost de 20 milions de dòlars per a investigar amb cèl·lules mare.

actuant contra nosaltres mateixos. Per això s'ha tardat molts anys a adonar-nos que el que fèiem abans, que era estimular el sistema immunitari, no ens permetia avançar gaire. L'estimulàvem, intentàvem activar-lo contra el càncer amb al-

guna vacuna o algun tractament que era com pitjar l'accelerador, però el sistema immunitari té tot de frens. Fa uns 12 o 13 anys que vam començar a treballar amb un anticòs que treia un d'aquests frens. Es deia CTLA4.



ROBERT RAMOS

—Com?

—CTLA4... El meu pare, que era catedràtic de medicina, en deia *CaTa-La 4*.

—Bona fórmula mnemotècnica.

—Sí. Vam veure que alguns malalts, en treure'ls aquest fre, podien donar una bona resposta al càncer i, cosa que era més important, que aquesta resposta era duradora: els malalts passen de tenir un càncer metastàtic a viure molts anys. Vam començar el 2001 i tinc una malalta que continua amb una resposta completa des de llavors. Des d'aquell moment, hem tractat més malalts, però només funcionava en un de cada 10.

—Poc.

—Sí, però el concepte era el fet important. El que hem trobat ara en estudis bàsics és que hi havia un altre fre del sistema immunitari que es diu PD1, que potser era més important. Per què? Perquè aquest PD1 bloqueja les cèl·lules blanques assassines, que són uns limfòcits específics que tenen uns receptors per a reconèixer el que han d'atacar i tenen la capacitat

de matar allò que volen atacar d'una manera molt específica. La cèl·lula cancerígena expressava el lligand que feia que aquest fre estigués activat —es com tenir algú que estira el fre de mà del sistema immunitari—. El que hem fet nosaltres és deixar-lo anar. Amb això hem aconseguit passar d'aquesta resposta d'un de cada 10 malalts a un 40%, aproximadament, de resposta positiva. Encara no sabem el percentatge

“Evitem que la cèl·lula cancerígena posi el fre de mà al sistema immunitari”



exacte, però les dades són que quatre de cada 10 responen bé. Les respostes també semblen duradores, tot i que no tenim 12 anys de seguiment. Però el mecanisme és el mateix: estimulem el sistema immunitari, el sistema ataca el tumor i el tumor no té capacitat d'escapar-se.

—Heu dissenyat un fàrmac?

—El fàrmac és un anticòs monoclonal. Els anticòs són una part del que fa el nostre sistema immunitari per a protegir-nos contra bacteris. El que s'ha fet els darrers 20 anys és utilitzar aquesta capacitat dels anticòs d'unir-se molt específicament a certes

proteïnes. Els anticòs poden activar o bloquejar; aquests són anticòs que bloquegen el fre.

—El fàrmac encara és en la fase inicial per als humans?

—El que hem reportat és la fase 1. El desenvolupament de fàrmacs té tres fases: 1, 2 i 3. Durant la fase 1 es va augmentant la dosi fins a trobar la quantitat que no és tòxica i dona resultats. Vam augmentar la dosi d'aquest fàrmac concret, i no s'ha trobat una dosi tòxica, però tampoc no es pot fer més fàrmac, perquè després té una toxicitat econòmica, que en diem: no en podríem produir més. Ara és en la fase 2, on el grup de malalts és molt més gran, per a anar veient si el 40%, que era el percentatge amb 130 malalts, és el mateix en un grup nombrós. La fase 3 es fa amb malalts, la meitat dels quals reben el nou fàrmac, i l'altra meitat, el tractament tradicional que donàvem abans. És molt difícil per als malalts i els metges, perquè uns malalts poden ser en un grup i uns altres no. Però això és el que es necessita per a obtenir l'aprovació d'aquests fàrmacs i aconseguir que després tothom hi tingui accés.

—Aquest mètode d'utilitzar el sistema immunitari serveix per a gaires càncers?

—Tradicionalment, la immunoteràpia ha tingut resultats en melanoma, en càncer de ronyó i en alguns limfomes. Era quan intentàvem estimular el sistema immunitari. Ara, com que tenim un tractament que funciona molt més en melanoma, podem començar a veure que en uns altres càncers, en què els tractaments antics amb immunoteràpia no funcionaven, comença a funcionar. S'ha provat en ronyó i funciona —en un 30%, per ara—, i en càncer de pulmó, cosa inèdita, perquè els darrers 40 anys cap càncer de pulmó no s'ha beneficiat mai de la immunoteràpia. Ara amb aquests fàrmacs —en total hi ha set fàrmacs amb petites diferències— hem aconseguit resultats; no són al nivell del melanoma, però el fet que hi siguin és important, perquè es pot canviar el tractament per al càncer més freqüent, el que mata més gent.

—Les diferències que hi ha entre aquests set fàrmacs que esmenteu són mínimes?

—Són de matís. Tots es basen en anticòs monoclonals, bloquegen el receptor del PD1 o el lligand que activa el PD1. Pots bloquejar un cantó o l'altre: el receptor o el lligand que activa el receptor.

—Als Estats Units és més fàcil treballar en recerca que no pas aquí?

—No sé si és més fàcil. S'hi posen més mitjans. L'Institut Nacional de Salut, que és qui hi posa més mitjans, té un programa de beques que ha estat actiu els darrers 50 anys; són beques d'un quart de milió de dòlars per any i en donen moltes. La major part d'investigadors treballen gràcies a aquestes beques, que es diuen CIRM, i després hi ha beques per a grups de diferents projectes i són beques més grans —es diuen P01— que permeten tenir línies de recerca a llarg termini, no solament per a projectes d'un any, sinó que et permeten continuar aprenent i no només tenir sort una vegada.

—Vau estudiar a Barcelona, doncs?

—Aquí vaig fer la carrera de medicina entre l'Hospital Clínic i l'Hospital de Bellvitge, a la Universitat de Barcelona, i després vaig fer la residència a la Vall d'Hebron. Vaig marxar just quan hi entrava Josep Baselga. Va ser una època molt bona de formació i d'obertura, perquè vam veure que l'oncologia que fèiem —que era oncologia d'estar per casa, perquè no es basava a donar medicines que no tenien gaire sentit— havia de canviar. Que es podien desenvolupar nous tractaments. Aquesta formació em va servir per a tenir un interès científic a millorar, a entendre coses noves.

—Sovint es critica la formació universitària catalana, però d'aquí han sortit molt bons oncòlegs en recerca i en clínica. Són molts els que han completat la formació als EUA, però la base els la va donar la universitat catalana. Heu esmentat Josep Baselga, però Joan Massagué i Manel Esteller també dirigeixen investigacions de repercussió mundial.

—La formació d'aquí és boníssima, penso. Quan vaig anar als EUA i vaig tornar a fer la formació d'oncòleg, em vaig adonar que el que ja havia fet tenia el mateix nivell. Sí que hi havia coses de biologia i de recerca que eren més fortes allà, però la formació clí-

nica que havia tingut i els estudis de medicina de la UB eren molt bons. No tenien res a envejar a qualsevol altre lloc del món.

—**Per què vau marxar als EUA?**

—Hi vaig anar amb una beca del Ministeri d'Educació que donaven per a dos anys a l'estranger. Quan hi vaig arribar, em vaig adonar que no donava per a viure. Hi anàvem per a dos anys amb la intenció de tornar després, però les coses van anar bé. Vaig anar involucrant-me en recerques que eren productives, i hi havia la possibilitat d'aplicar-la en malalts. Jo treballava amb ratolins, i es podia començar a treballar amb malalts. Des que vaig fer la residència a la Vall d'Hebron tenia molt interès a veure que una cosa que nosaltres havíem creat es convertia en una recerca aplicable en pacients. Era un tractament sobre el sistema immunitari, no pas el d'ara. Tot i que no va tenir resultats efectius, ens va donar la prova que anàvem pel bon camí i que hi havíem de continuar treballant. Em vaig reciclar fent un *fellowship*, que és una promoció clínica als Estats Units, per a ser metge adjunt a la Facultat de Medicina de la Universitat de Califòrnia. Vaig acabar el 2001 i des de llavors he estat professor; de primer, assistent; després, adjunt, i, finalment, professor.

—**Però feu classes?**

—Molt poques, perquè allà ser professor d'universitat no solament és fer classes. En alguns casos, el benefici per a la universitat és que faci investigació. Jo faig recerca de laboratori amb un equip de 16 persones, i intentem agafar idees de la ciència bàsica i fer el pas intermedi entre aquesta ciència, que treballa amb cèl·lules o ratolins, i el fet d'aplicar-la en humans.

—**Això és el que heu fet en aquest cas, també?**

—El fet de poder modelar les recerques em permet veure quins són els tractaments que poden tenir més possibilitats. Normalment, els fàrmacs són desenvolupats per la indústria farmacèutica, i s'hi col·labora per a esbrinar quins són més útils per a segons quins malalts. No solament això, sinó que també fem unes altres coses: la gran part del meu pressupost de recerca és per a utilitzar els limfòcits, els

“Califòrnia va votar que s'invertissin 2.000 milions de dòlars en recerca en cèl·lules mare”

mateixos limfòcits als quals traiem el fre; moltes vegades no existeixen. Els pots treure el fre, però no funcionarà, perquè no hi ha els limfòcits que tenen receptors específics per a atacar el càncer. Per transferència gènica mirem de posar aquests receptors en limfòcits de malalts que veiem que no en tenen. Aquests limfòcits els donem als malalts com si fos un trasplantament de moll d'os —no és ben bé el mateix, però s'hi assembla—. El que fem és canviar el sistema immunitari. Ara ho fem amb limfòcits madurs, els que corren per la sang, però tenim una beca de 20 milions de dòlars per a aquests quatre anys, una ajuda de l'Institut de Cèl·lules Mare de Califòrnia.

—**Un bon pressupost.**

—Califòrnia va votar, fa set o vuit anys, que s'havien d'invertir 2.000 milions de dòlars en recerca en cèl·lules mare.

—**Una decisió valenta.**

—Va ser quan el president Bush va dir que la recerca en cèl·lules mare s'havia de prohibir. Califòrnia va creure que això era anar enrere i que s'havien de regular les coses per a fer les coses d'una manera ètica, però no aturar la recerca. Això ha atret molts bons científics a Califòrnia, però també ha fet que investigadors com jo, que no hi teníem cap relació, ens hàgim posat a fer investigació en cèl·lules mare. Nosaltres treballem per a alterar genèticament les cèl·lules mare i aconseguir un sistema immunitari reprogramat per a atacar el càncer. Això són coses a més llarg termini, però és la feina principal del meu laboratori.

—**Per això teniu 20 milions de dòlars?**

—Sí, això ens permet invertir sense estar limitats pels diners. Volem desenvolupar una forma de tractament que no existeix, i aquesta beca ens permet posar tots els recursos que necessitem.



ROBERT RAMOS

—**Tot i ser una recerca que només es pot fer a Califòrnia, els diners també els aporta l'Institut Nacional de Salut?**

—No, no, això és del Californian Institute Regenerative Medicine, que és finançat a partir de la votació d'una proposta de llei dels californians per a posar diners dels impostos en recerca en cèl·lules mare.

—**El dret a decidir de Califòrnia respecte dels EUA en matèria de salut i recerca contrasta molt amb la sobirania en recerca i pressupost de Catalunya respecte d'Espanya.**

—El govern federal va decidir que aquesta classe de recerca no s'havia de fer i l'estat de Califòrnia va decidir dedicar-hi diners com a suport.

—**I el govern federal no ha intentat impedir que Califòrnia faci el que creu que ha de fer? No ha portat la llei al Tribunal Constitucional?**

—Com que Bush havia dit que no es podia fer recerca en cèl·lules mare, l'es-



tat de Califòrnia va fixar una regulació perquè uns comitès d'ètica supervisin la recerca. La ciència acaba sent ciència. Mentre es facin les coses de manera que es puguin defensar en un comitè d'ètica, les deixen fer. Són coses que porten molt d'esforç –passar per les revisions que t'imposen–, però acaben fent que la recerca sigui millor, perquè cada vegada aprens més sobre quina és la millor manera de fer les coses.

—Així doncs, es treballa més bé en recerca als EUA perquè hi ha més inversió pública?

—Hi ha més inversió pública, però també hi ha la mentalitat de voler donar suport a la recerca. M'ha ajudat molta gent sense que hi hagués cap benefici per a ells. Quan vaig poder muntar el meu laboratori, qui havia estat el meu mentor se'n va apartar: “Encara que sigui una cosa que hem començat junts, jo ara me n'aparto”.

—Això va passar dins de la universitat?

—Sí. Una mentalitat en què el fet important és el progrés de la ciència i no el guany personal ni el reconeixement personal és una cosa que costa de trobar. S'ha de tenir aquesta mentalitat. Aquí sovint sentim que el cap sempre vol ser el cap i, per molt que un faci tota la feina, el que hi surt és el cap. Això no ho he viscut gaire als EUA. També hi és, com a tot arreu, però hi ha hagut molta gent que s'ha alegrat que les coses m'anessin bé. No són caps que s'hi continuen posant al davant. Et pregunten què necessites per a continuar endavant.

—Feu classes i recerca, però a més, dediqueu un temps a la consulta?

—Sí. El dilluns i el dimecres a la tarda tinc la consulta plena de pacients amb melanoma. La majoria són pacients sobre els quals fem estudis clínics. Fem coses que pensem que poden tenir un interès científic i ajudar els malalts. També hi ha malalts que no entren en els estudis clínics o

que, tot i entrar-hi, no es beneficien dels fàrmacs.

—El contacte amb els pacients us serveix per a la recerca?

—Sí. La meua línia d'investigació es basa a veure el que funciona en els malalts. Si no ho poguéis fer, faria igualment recerca, però em costaria molt més, perquè a mi m'agrada fer aquest pas entre la recerca bàsica i la clínica. Parlar tots dos llenguatges és molt interessant.

—La vostra consulta és dins de la universitat, però no dins del sistema sanitari públic.

—No, no hi ha cap sistema sanitari públic, per desgràcia, penso. Hi ha un sistema sanitari privat i la cobertura pública és per a gent de més de 65 anys o gent sense recursos, que també veig, però la majoria de pacients que veig són gent amb una assegurança privada.

—Però la universitat és pública.

—La universitat és estatal, però els diners que vénen de l'estat són els bàsics per al manteniment. La major part del centre mèdic funciona autònomament amb els diners que vénen de malalts que tenen una assegurança privada. A més, portem els estudis clínics, que donen opcions a més tractaments.

—Dèieu que no hi ha cap sistema públic “per desgràcia”. Això no canviarà?

—La reforma d'Obama permetrà que tothom tingui, poc o molt, alguna mena d'assegurança. Alguna vegada veig malalts que vénen sense assegurança. El melanoma, malauradament, afecta una població de gent relativament jove, i moltes vegades una persona de 40 o 45 anys no ha pensat que pot necessitar una cobertura mèdica a aquesta edat. Si no hi ha l'obligació de tenir assegurança i no hi ha cap cobertura pública, aquesta gent paga la primera visita, la segona visita per a tenir un diagnòstic, però després els escàners costen 2.000 o 3.000 dòlars, els tractaments també costen milers de dòlars... Què fem? És molt difícil ser davant d'un malalt que saps que pots beneficiar però que, per falta d'assegurança mèdica, no pots tractar. Normalment, els puc incloure dins d'assaigs clínics, perquè els assaigs no s'han de pagar, atès que encara no se n'ha provat l'eficàcia, tot



ROBERT RAMOS

“En un país com els EUA, hi ha d’haver cobertura sanitària universal”

i que en alguns casos pot ser la millor opció per a ells.

—**Aprofiteu la recerca per a beneficiar els qui no tenen assegurança.**

—Sí, si el malalt es pot beneficiar d’un estudi clínic i té les característiques que demana l’estudi clínic, el fet que tingui o no assegurança és menys important. L’estudi cobreix la major

part dels costos. La supervisora de la meva clínica la tinc boja amb això, perquè hi ha malalts que tenen visites que sí que s’han de pagar, a banda de l’estudi clínic. Però jo els dono una nota en què dic que no s’ha de pagar. Què hi vols fer? Si tens l’oportunitat de tractar un malalt...

—**A més, són malalts de càncer...**

—... que no tenen gaires més opcions. No li puc dir que vagi a l’hospital de beneficència, perquè allà no li donaran el que jo li puc donar.

—**La reforma d’Obama és bona, doncs?**

—És bo que tothom estigui cobert. En un país tan ric, amb tants recursos, la cobertura universal ha de ser un principi ètic elemental. El sistema actual és que els qui no tenen assegurança mèdica fan que els qui en tenen hagin d’acabar pagant més, perquè fa anys es va fer una llei per la qual tothom qui vagi a un centre d’emergència ha de ser atès. És millor que tothom tingui una assegurança mínima.

—**Allà, als EUA, hi va haver una crisi, i aquí, una altra, ara més greu. Sabeu com ha afectat la crisi la recerca a Catalunya?**

—No gaire.

—**I als EUA? La recerca ha estat víctima de la crisi?**

—La crisi del 2008-2009 va afectar moltes coses als EUA. En aquell moment no hi va haver retallades, però ara l’Institut Nacional de Salut ha retallat els darrers dos anys, i algunes retallades han estat molt importants. Fa uns quants mesos hi va haver el *sequester*... No sé si recordeu que cada sis mesos deien que Obama s’havia de posar d’acord amb el Congrés perquè, si no, els EUA...

—... **haviem de fer una mena de suspensió de pagaments.**

—La darrera vegada van dir que si tornava a passar es retallarien uns quants programes. Van fer una cosa així i han hagut de retallar tot de programes de l’Institut Nacional de Salut. Hem tingut una beca retallada del 30%. Ens continuen donant molts diners, però no és com abans de les retallades en recerca.

—**Malgrat el 30% es continua fent el mateix.**

—Hi ha laboratoris que han hagut de tancar, perquè abans donaven el 15% de les beques demanades; ara en donen el 4 o el 5%. Sí que hi ha retallades. Tot i això, s’ha de retallar molt més per arribar al nivell d’inversió en salut d’Espanya. Allà hi havia molta més inversió i n’hi continua havent més.

Àlex Milian