

Acorralant el càncer

Extremadament divers, escapadís i canviant, el càncer continua essent el pitjor enemic de la salut pública als països desenvolupats. El temps i els diners invertits en recerca, de mica en mica, han donat i continuen donant fruits, però encara queda un llarg camí per recórrer. El Vall d'Hebron Institut d'Oncologia ajunta les tècniques més modernes amb investigadors de gran prestigi per contribuir en la lluita global contra el càncer. Una recerca que, en aquest cas, està molt vinculada a les necessitats específiques dels grups de pacients d'aquest hospital català.

Reportatge d'Àstrid Bierge

L'any 1971 Richard Nixon va declarar la “guerra contra el càncer” esperant que, amb un impuls econòmic de la recerca oncològica, es pogués trobar un tractament que acabés el càncer igual que la penicil·lina aniquilava els bacteris. Ni ell ni ningú coneixia encara prou bé l'enemic a batre.

El càncer és una malaltia extremadament complexa i tot indica que mai no es podrà trobar una única solució. Per diversos motius, no hi haurà panacea. Començant pel fet que es donen molts tipus de càncer, i no només perquè es pugui desenvolupar en diferents teixits del cos sinó també i sobretot perquè els mecanismes moleculars que fallen i provoquen la malaltia poden ser molt diversos. L'ADN de les cèl·lules pot tenir mutacions genètiques –heretades o adquirides– que originin el càncer, però de

vegades la malaltia es desenvolupa perquè les cèl·lules generen massa quantitat d'una determinada proteïna. Alhora, hi ha molts tipus de mutacions i d'alteracions moleculars que poden causar la malaltia.

Tenint en compte els diferents errors genètics o epigenètics que poden causar un tumor, es pot dir que hi ha vora dos-cents tipus de càncer coneguts. Aquesta diversitat ha complicat i encara complica molt la feina dels investigadors oncològics, tant a l'hora de trobar mètodes de diagnòstic com de trobar tractaments.

Una complicació afegida és que els tumors sovint no poden combatre's amb un sol tractament. Cal tenir en compte que un tumor pot ser heterogeni i canviant. És a dir, en un mateix tumor hi pot haver cèl·lules amb diferents tipus de mutacions i, a més, la proporció pot anar evolucionant. Darwinianament. De



VHIO

la mateixa manera que els antibiòtics fomenten la reproducció dels bacteris que els són resistents, un tractament per al càncer pot eliminar totes les cèl·lules amb una determinada mutació i no d'altres que siguin resistents a aquell tractament. Per tant, el tumor surt reforçat, passa a guanyar resistència i cal atacar-lo amb un fàrmac diferent. Indubtablement, és un enemic molt dur de pelar.

Amb els pacients al cap

El Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) és un centre de recerca biomèdica que investiga per desxifrar els mis-



teris d'aquesta malaltia i poder diagnosticar i tractar amb més eficàcia les seves variants. El fet que el centre estigui vinculat a l'Hospital de la Vall d'Hebron no només facilita la recerca –és més senzill aconseguir mostres, per exemple– sinó que aquest vincle, d'alguna manera, defineix l'enfocament dels projectes de recerca. “Aquí, des de l'inici d'un projecte, sempre tenim molt en ment els pacients”, assegura el Dr. Alejandro Piris, coordinador científic del VHIO.

Abans de poder resoldre un problema, es obvi que primer cal conèixer-lo bé. Això també es fa, al VHIO, però en-

cara que els projectes sempre hagin de passar per una primera etapa imprescindible de recerca bàsica –l'estadi més allunyat de la consecució d'un producte o dispositiu final–, l'objectiu primordial del centre és desenvolupar projectes translacionals que tinguin el mateix pacient i les seves mostres com una de les fonts de coneixement i estudi més importants, ajudant a desenvolupar mètodes de pronòstic i nous tractaments. Una gran part dels projectes del VHIO tenen un objectiu molt concret des del principi, buscant respostes a problemes mèdics que presenten pacients que

pateixen càncer. A més, un cop s'obté un fàrmac que sigui prou segur i fiable per poder fer proves clíniques amb els pacients, són els mateixos oncòlegs de l'hospital els qui determinen quins són els pacients òptims per provar les noves opcions terapèutiques, sempre en funció de les característiques dels seus tumors.

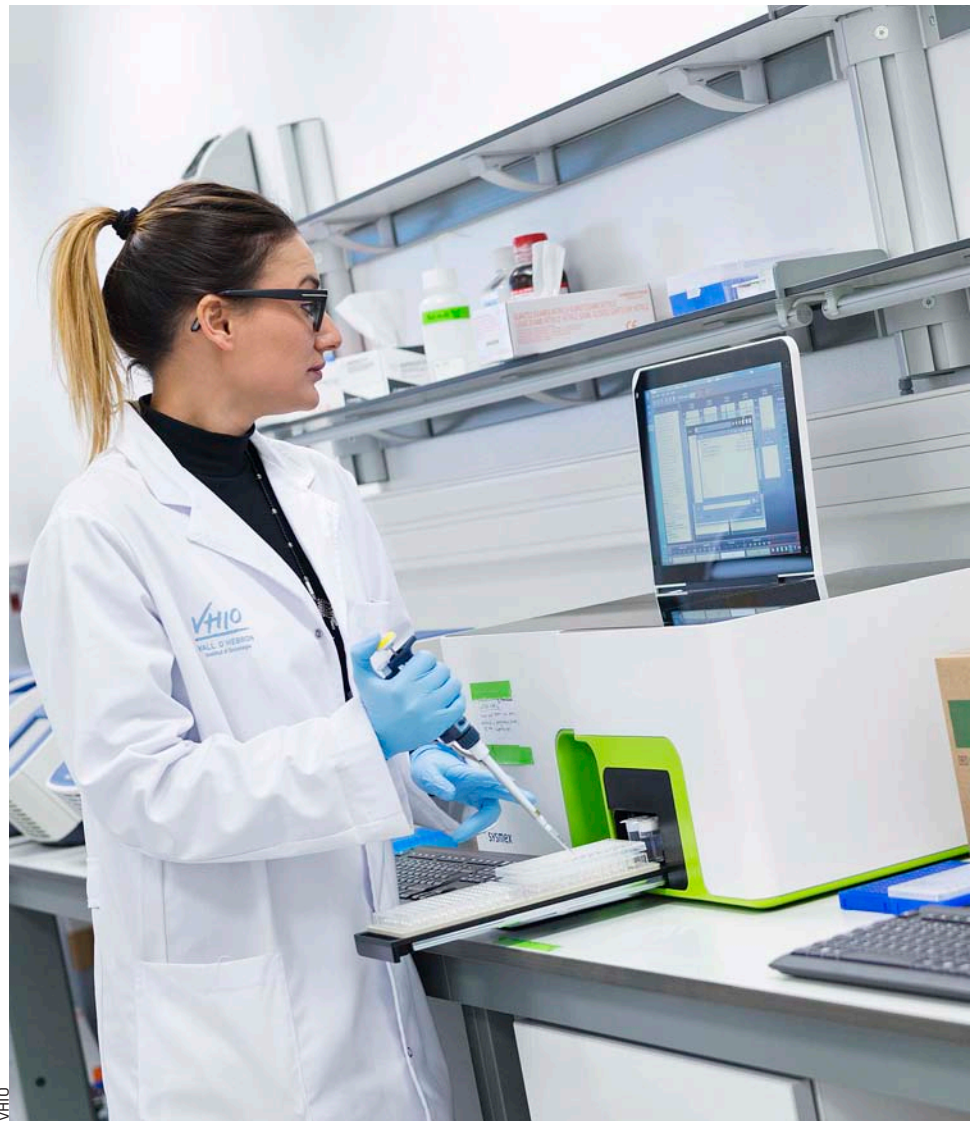
Històries d'èxit

Si bé la batalla contra el càncer és una feina àrdua, també es poden explicar algunes històries d'èxit, amb solucions que de vegades marquen un abans i un després. És el cas del càncer de mama, que →

→ fins fa quinze anys tenia un elevat índex de mortalitat però que avui dia és superat per més d'un 80% de les dones que tenen accés al tractament. La millora en l'esperança de vida d'un 20% de les pacients amb càncer de mama va arribar quan es va descobrir que els seus tumors eren causats per una sobreexpressió de la proteïna HER2. Un cop identificada aquesta diana, es van poder dissenyar anticossos específics per atacar-la. Aquest tipus de tractaments s'anomenen teràpies dirigides, que són molt menys invasives que la quimioteràpia, que ho ataca tot.

El Dr. Joaquín Arribas, cap del Grup de Factors de Creixement del VHIO, investiga per combatre les cèl·lules que són resistents a aquest fàrmac. També busquen nous tractaments que puguin ser efectius contra els tipus de càncer de mama que no són causats per una sobreexpressió de la proteïna HER2 i que per tant es continuen tractant amb quimioteràpia o hormonoteràpia.

El Dr. Arribas, que també dirigeix el Programa de recerca Preclínica del centre, ens parla de la feina d'un dels grups de la unitat, liderat per la Dra. Violeta Serra. El grup se centra en la reparació de l'ADN en un subtipus de càncer de mama. "Que hi hagi defectes a l'ADN és una cosa completament normal, ens passa a tots molts cops al dia perquè les cèl·lules s'estan reproduint constantment i de vegades sorgeixen errors. Però la cèl·lula mateixa té diversos mecanismes per anar reparant aquests defectes. Hi ha un tipus de càncer de mama que s'origina perquè un d'aquests mecanismes funciona malament. Les mutacions genètiques s'acumulen massa i llavors sorgeix el tumor". Ara bé, les cèl·lules –fins i tot les canceroses– no poden sobreviure sense cap dels mecanismes de reparació. Poden tolerar un cert grau de descontrol genètic, però si el descontrol és total, moren. El grup de la Dr. Serra ha trobat la manera d'inhibir completament els reparadors que encara funcionen en aquestes cèl·lules tumorals, que



VHIO

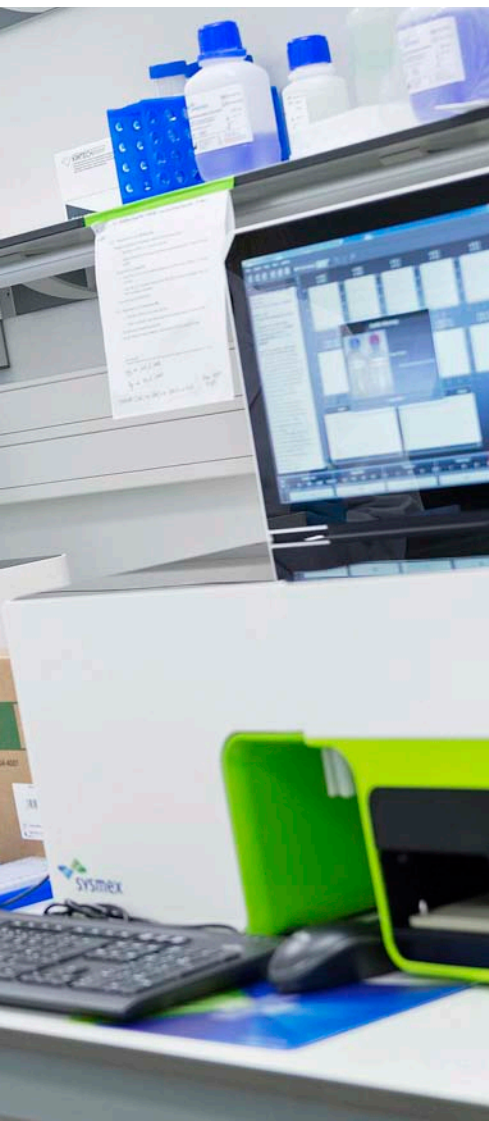
paradoxalment, com hem dit, són canceroses perquè un d'aquests mecanismes no funciona bé.

Aquest fàrmac ja s'ha provat en alguns pacients, però Arribas ens explica que les proves clíniques no acostumen a ser mai el final de la història. "El que passa quasi sempre és que tens una idea, desenvolupes una teràpia i, quan la proves amb persones, resulta que funciona amb alguns pacients i amb d'altres no. Aquí comença una nova via d'investigació per esbrinar la diferència entre tumors que aparentment semblaven ser del mateix tipus. Aquest és un projecte d'investigació clàssic del VHIO, quasi tots els grups en tenen un".

Arribas també és especialista en l'estudi del càncer de pàncrees, un dels més agressius i complexos. "En els darrers

cinquanta anys no hi ha hagut cap avenç en aquest tipus de càncer. Els tractaments actuals aconsegueixen allargar la vida dels pacients fins a sis mesos, però no anem més enllà", diu el científic.

Però no hi ha res perdut. Els PDX, una tècnica d'investigació relativament recent, estan resultant extremadament útils en la recerca oncològica i podrien acabar generant solucions per als càncers que estan menys controlats. Amb aquest mètode, s'extrauen cèl·lules tumorals d'un pacient i s'insereixen en un ratolí. Són soques de ratolins especials, sense sistema immunitari, i per tant no rebutgen el teixit aliè –d'una altra espècie!– i poden desenvolupar el tumor. D'aquesta manera els científics poden provar diferents tractaments i estudiar l'evolució dels tumors.



El VHIO inclou de forma pionera els tests OncoBEAM per a biòpsia líquida, també coneguda com a test de biomarcadors basats en la sang. És un mètode ràpid i simplificat per determinar l'estat de mutació d'alguns tumors.

munitari. A més, es troba a les anomenades cèl·lules mare dels tumors, que són les responsables del seu inici, ressorgiment i metastasi.

Actualment, Seoane és el cap del grup d'Expressió Gènica i Càncer del VHIO i Director del Programa de Recerca Translacional. És especialista en l'estudi del càncer de cervell, que és un dels més agressius. L'any passat, el grup de Seoane va publicar un estudi revolucionari que pot marcar un abans i un després en el control d'aquests tumors.

Concretament, han estat els primers del món a dissenyar una prova per conèixer les característiques dels tumors cerebrals sense la necessitat de fer una biòpsia. El Dr. Seoane ens ho explica molt bé: "Les cèl·lules moren i neixen constantment. Quan moren, no desapareixen d'una manera immediata, sinó que es trenquen i alliberen el que tenen a dins, inclòs l'ADN. El líquid cefaloraquídi, que banya el i d'alguna manera el neteja, recull aquest material i després baixa per la columna vertebral. Amb una punció lumbar en podem agafar una mostra i analitzar-la per buscar ADN cancerós". D'aquesta manera es pot saber en quin estat està el tumor i se'n pot conèixer l'heterogeneïtat, és a dir, els diferents tipus de mutacions que presenta.

Cal tenir en compte que, en el cas del càncer de cervell, per obtenir una biòpsia cal fer una intervenció quirúrgica complexa i arriscada. A més, com que els tumors poden presentar diferents tipus de mutacions, amb una biòpsia es corre el risc d'agafar només un tipus de cèl·lules malaltes, i per tant pot ser una prova que no ens doni una informació completa. En el líquid cefaloraquídi, en canvi, hi viatja l'ADN de tots els tipus de mutacions. Trobar-les no sols serveix per posar-li nom i cognom a un tumor sinó també per fer un seguiment de la seva evolució, ja que es pot saber quin tipus de mutacions van essent eliminades pel tractament i quines estan sobrevivint.

A més, conèixer bé el tumor seria clau per estalviar riscos innecessaris en les intervencions quirúrgiques i aplicar el tractament més adequat des d'un inici. Ja sigui per fer una intervenció quirúrgica com per monitoritzar la resposta del pacient als fàrmacs. Tenir la possibilitat d'extraure líquid cefaloraquídi per saber quin és l'estat del tumor i per poder fer-ne el seguiment, és clarament un avantatge per al pacient respecte la biòpsia.

—I perquè no s'havia pensat abans la possibilitat de fer un anàlisi del líquid cefaloraquídi?

—Perquè fa molt poc que tenim la tecnologia necessària per fer aquest tipus de prova. En primer lloc, la revolució de les biòpsies líquides és del 2014. Que per cert, el VHIO en va ser un centre pioner. Abans només es podien analitzar mostres del tumor mateix, no mostres de sang o d'un altre fluid. En segon lloc, els seqüenciadors cada cop són més ràpids i tenen més profunditat.

—Més profunditat?

—Cal pensar que el líquid cefaloraquídi conté sobretot ADN sa. Per poder trobar l'ADN amb mutacions cal que el seqüenciador sigui molt sensible, ha de poder trobar una agulla en un paller.

Aquest sistema ja s'ha provat amb 23 pacients i aviat es ratificarà amb un grup molt més ampli. "Estem fins i tot saturats davant l'interès que està generant aquesta prova, contactem amb nosaltres metges d'arreu del món demanant-nos que acabem de desenvolupar aquesta tecnologia", assegura el científic. Seoane també destaca els avantatges de fer recerca biomèdica en un context hospitalari: "Quan vaig tenir la idea, vaig poder trucar al cap de cirurgia de l'hospital. Crec que analitzar el líquid cefaloraquídi de pacients amb càncer cerebral ens donaria moltes respostes, li vaig dir. De seguida ens vam poder posar a treballar. Aquesta és la fórmula d'èxit del VHIO: la translació del coneixement del laboratori al malalt i de les necessitats del malalt a la recerca". ●

Pioners

El VHIO va ser el primer centre de l'estat a utilitzar la tècnica del PDX. El Dr. Joan Seoane va ser qui va començar a emprar-la l'any 2004, tot just tornar dels Estats Units, quan fins i tot allà era encara una tecnologia incipient. Ara és un mètode utilitzat arreu del món que ha eixamplat el coneixement dels tumors i ha generat molts nous tractaments.

Al VHIO, per exemple, ha servit per dissenyar un nou fàrmac que es començarà a provar amb pacients l'any que ve. El Dr. Seoane, que ha coordinat el projecte, ens explica que servirà per tractar càncers de cervell, pàncrees, còlon i ovari, ja que ataca la sobreexpressió d'una proteïna que causa diferents tipus de tumors. Aquesta proteïna, produïda en excés, protegeix el tumor del sistema im-