

Tendències

Les noves fronteres de la biomedicina

Darwin contra el càncer

L'estudi de l'evolució de les cèl·lules tumorals millora els tractaments

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Dos equips científics independents, un d'Itàlia i un altre dels Estats Units, han descobert com algunes cèl·lules canceroses sobreviuen als fàrmacs que s'han dissenyat per destruir-les.

Aquests fàrmacs, introduïts en els últims anys i que ja es fan servir en el tractament de milers de pacients, actuen sobre alteracions genètiques característiques dels tumors. I aconseguixen, tal com esperaven els metges, destruir les cèl·lules tumorals que tenen aquestes alteracions. Però, en contra del que molts esperaven, en un elevat nombre de pacients el càncer torna a créixer uns mesos després d'haver-se iniciat el tractament.

L'explicació, segons els resultats presentats a la revista *Nature*, és que algunes cèl·lules tumorals estan dotades d'una segona alteració genètica que les fa resistents als fàrmacs. I, tot i que el tractament destrueix gairebé la totalitat de les cèl·lules del tumor inicial, n'hi ha una minoria que sobreviu, troba via lliure per proliferar i fa créixer de nou el tumor.

La solució passa per combinar diversos fàrmacs per atacar les diferents alteracions genètiques de què depèn la supervivència de les cèl·lules canceroses. És a dir, es tracta d'atacar tant les alteracions que guien el seu creixement inicial com les que li permeten resistir als fàrmacs.

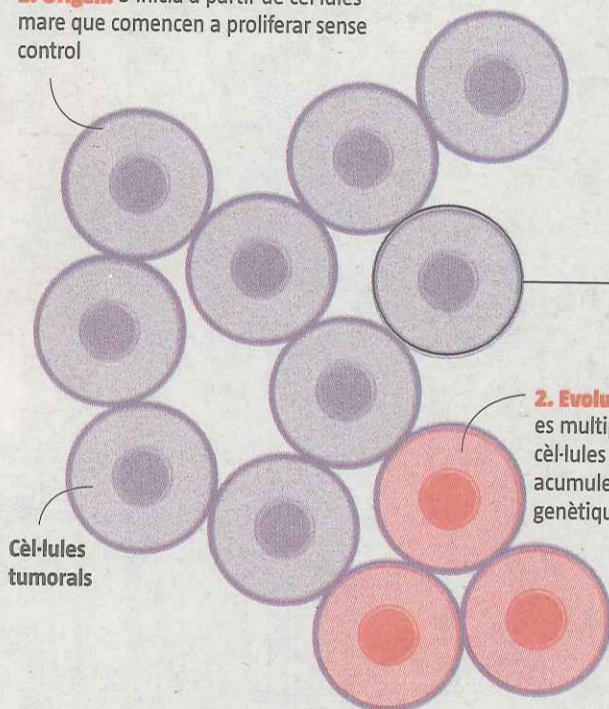
"És un avenç molt rellevant", destaca Josep Tabernero, cap del servei d'oncologia de l'hospital Vall d'Hebron, a qui *Nature* ha demanat un article editorial per valorar la investigació. "Suposa un canvi conceptual de gran importància, perquè es demostra per primera vegada que el tumor evoluciona adaptant-se als tractaments que administrem. I suposarà una millora important per als pacients, perquè ens permetrà adaptar els tractaments a l'evolució del tumor".

Els tractaments actuals ja aconseguixen que sobrevisqui un elevat percentatge de persones amb càncer. Però n'hi ha d'altres que responen malament a les teràpies i són les que es poden beneficiar més dels nous avenços.

Encara que les dues investigacions s'han fet amb cèl·lules de tumors colorectals, els resultats expliquen l'evolució d'altres tipus de càncer. Per això, s'espera que ajudin a millorar els tractaments d'altres tumors que, com

Una nova estratègia per combatre el càncer

1. Origen. S'inicia a partir de cèl·lules mare que comencen a proliferar sense control



3. Diagnòstic. En el moment de diagnosticar un càncer, és habitual extreure cèl·lules tumorals per analitzar-les

4. Tractament. L'anàlisi ajuda a decidir quin és el tractament més adequat

2. Evolució. A mesura que es multipliquen, les cèl·lules tumorals acumulen mutacions genètiques

5. Remissió. El tractament elimina gran part de les cèl·lules tumorals

6. Resistència. Un petit nombre de cèl·lules, amb una altra mutació genètica, resisteix el tractament i el tumor torna a créixer

7. Noves anàlisis. Més proves revelen quines són les alteracions genètiques que han permès resistir el tractament

alguns de mama i de pulmó, també es combaten amb fàrmacs dirigits contra alteracions genètiques concretes.

El "canvi conceptual de gran importància" al qual es refereix Tabernero consisteix a aplicar la teoria de l'evolució al tractament dels càncers. A comprendre com les cèl·lules canceroses evolucionen

AMB UN FÀRMAC

El tumor remet al principi però al cap d'uns mesos sol tornar a aparèixer

AMB DIVERSOS FÀRMACS

Els oncòlegs esperen guiar l'evolució del càncer perquè respongui a les teràpies

SEGUINT ELS PASSOS DE LA SIDA

La idea de combinar fàrmacs per controlar una malaltia ja s'aplica contra el VIH

en un tumor de manera similar a com les espècies evolucionen en els ecosistemes. I a entendre com arriben a altres òrgans i teixits de l'organisme de manera similar a com les espècies invasores arriben a altres territoris i continents.

"Ens encaminem cap a una convergència entre la biologia

evolutiva i l'oncologia -afirma Carlos López-Otín, investigador de la Universitat d'Oviedo i codirector del projecte genoma de la leucèmia-. Com més bé compreguem com evolucionen els tumors, més bé podrem tractar-los".

Científics de l'Institut d'Investigació de Londres ja van fer un pas decisiu en aquesta direcció quan van anunciar al març que un mateix tumor conté diferents tipus de cèl·lules amb una gran diversitat genètica. La seva investigació, presentada a la revista *The New England Journal of Medicine*, es va basar a analitzar els genomes de cèl·lules tumorals de quatre pacients. Per a cada pacient, es van analitzar cèl·lules extretes de diferents regions d'un mateix tumor, així com cèl·lules de diferents metastasis.

Els resultats van mostrar que dos terços de les mutacions genètiques identificades no es troben repartides de manera uniforme en els tumors. I que, segons la regió del tumor que en què es faci la biòpsia, un mateix pacient pot rebre la notícia que el seu càncer té un pronòstic favorable o un pronòstic desfavorable.

Encara que en aquesta investigació hi van participar únicament pacients amb càncer renal, la conclusió que amb una única biòpsia no n'hi ha prou per decidir quin és el millor tractament per a cada pacient es considera vàlida per a altres tipus de càncer. La qual cosa obre la via a millorar els tractaments adaptant-los a la diversitat dels tumors.

"L'heterogeneïtat tumoral es convertirà en el futur en un tema recurrent en la investigació del càncer", prediu Tabernero.

Les dues noves investigacions presentades ara a *Nature* suposen un pas més enllà en la mateixa direcció. Treballant en aquest cas amb càncers colorectals, científics de l'Institut per a la Investigació i el Tractament del Càncer de Candiolo (Itàlia) i de la Universitat Johns Hopkins de Baltimore (Estats Units) han demostrat per què els fàrmacs que ataquen un taló d'Aquil·les d'alguns tumors solen perdre l'eficàcia després d'uns quants mesos de tractament.

Aquests fàrmacs bloquegen una molècula anomenada EGFR que estimula la multiplicació de

Fàrmac immunitari prometedor

■ Un fàrmac experimental que ajuda el sistema immunitari a atacar les cèl·lules canceroses ha mostrat eficàcia en un 28% de casos de melanoma, un 27% de càncers de ronyó i un 18% de pulmó. El fàrmac bloqueja una proteïna anomenada PD-1 que les cèl·lules cance-

roses aprofiten per no ser reconegudes. Tot i que encara falta aprendre a identificar els pacients que es beneficiaran d'aquesta immunoteràpia, "podria tenir un gran impacte en el tractament del càncer", destaca Antoni Ribas, de la Universitat de Califòrnia a Los Angeles.

ELS CÀNCERS
MÉS FREQUENTS
A CATALUNYACasos diagnosticats
el 2010

HOMES

1. Pròstata	6.108
2. Colorectal	3.937
3. Pulmó	3.843

4. Bufeta	2.496
5. Limfoma no Hodgkin	859
6. Estómac	788

DONES

1. Mama	5.206
2. Colorectal	2.439
3. Limfoma no Hodgkin	985

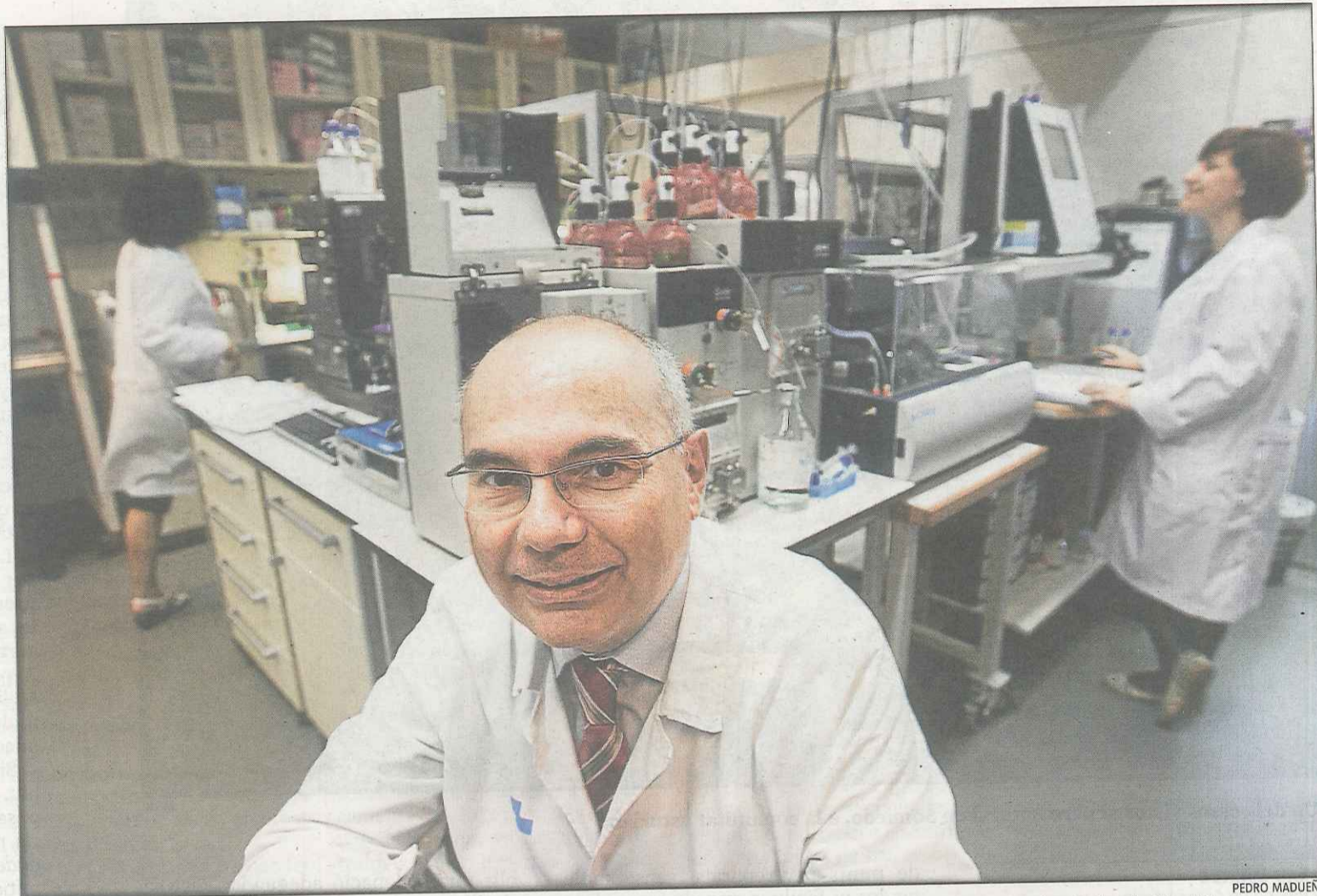
4. Úter	788
5. Pulmó	702
6. Ovari	607

les cèl·lules, per la qual cosa són útils en pacients que tenen un excés d'EGFR. Però quan es queden sense la gasolina de l'EGFR, algunes cèl·lules tumorals recorren a una altra molècula anomenada KRAS com a combustible alternatiu. D'aquí la idea de combinar un fàrmac contra EGFR i un altre contra KRAS -que diferents companyies farmacèutiques ja han desenvolupat- per tractar aquests pacients.

"A mesura que compreguem millor aquests fenòmens, aplicarem cada vegada més tractaments combinats", afirma Rafael Rosell, cap de servei de l'Institut Català d'Oncologia a l'hospital Germans Trias i Pujol i pioner en l'ús d'inhibidors d'EGFR en càncer de pulmó.

Les combinacions de fàrmacs, prediuen els oncòlegs, no es basaran únicament a administrar diversos tractaments alhora, sinó també a administrar-ne uns després dels altres. "Haurem d'aprendre a evolucionar en els tractaments per adaptar-nos a com evoluciona un tumor", prediu Taberero. En lloc de decidir el tractament en funció d'una única biòpsia, "haurem de ser dinàmics".

Aquesta mateixa estratègia ja s'aplica amb èxit en el tractament de la sida. Els fàrmacs anti-retrovirals es combinen de manera que, encara que no puguin eliminar el virus de l'organisme, almenys no el deixen evolucionar cap a soques mortals. Els oncòlegs persegueixen el mateix objectiu. Si no poden eradicar completament les cèl·lules tumorals, almenys esperen convertir els càncers en malalties cròniques amb les combinacions adequades de fàrmacs. Però "no serà fàcil", adverteix Taberero. "Comparades amb un virus, les cèl·lules tumorals són molt més complexes".



Josep Taberero dirigeix l'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron (VHIO), que té una línia de treball sobre biòpsia líquida

L'anàlisi d'ADN dels tumors a la sang obre la via a teràpies més precises

"La biòpsia líquida està destinada a utilitzar-se a gran escala", afirma Taberero

J. CORBELLA Barcelona

Per al pacient consisteix en una simple anàlisi de sang. Per al metge aporta informació valuosa sobre les cèl·lules tumorals.

És una tècnica encara experimental. Però, segons coincideixen a destacar diferents especialistes en investigació oncològica, està destinada a canviar el tractament dels càncers.

En l'última demostració del potencial d'aquesta tècnica, equips d'investigació d'Itàlia i dels Estats Units han detectat rastres de tumors colorectals a la sang deu mesos abans que fossin visibles amb tècniques convencionals de diagnòstic radiològic.

"És un resultat espectacular; la biòpsia líquida està destinada a utilitzar-se a gran escala", destaca Josep Taberero, director de l'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron (VHIO), que desenvolupa una línia de treball sobre aquesta tècnica.

El gran avantatge de la biòpsia líquida és que permetrà accedir a mostres del tumor sense les dificultats i els riscos associats a una biòpsia convencional. Això pot ser particularment important en tumors de difícil accés com, per exemple, els de pulmó o els cerebrals.

Un avantatge addicional és que, precisament perquè és una tècnica senzilla, permetrà repetir biòpsies cada cert temps per controlar com evoluciona un pa-

cient. Per exemple, se li podria fer una anàlisi de sang després d'iniciar un tractament amb un nou fàrmac per veure com hi respon. O es podrien buscar les noves alteracions genètiques que apareixen en el tumor amb l'objectiu d'adaptar els tractaments a l'evolució del càncer.

Falta investigar encara quins tumors es podran diagnosticar o monitoritzar amb una biòpsia

La senzillesa de la biòpsia sanguínia ajudarà a controlar millor l'evolució dels pacients

líquida i quins continuaran requerint altres tècniques. Encara que els resultats observats amb càncers colorectals són prometedors, és improbable que l'eficàcia sigui la mateixa en tumors que aporten menys material genètic a la sang com els sarcomes.

En el cas del càncer de pulmó, "la possibilitat de mirar les mutacions a la sang suposarà un gran avenç", destaca Rafael Rosell, de l'hospital Ger-

mans Trias i Pujol de Badalona.

Falta demostrar també que la informació que aporta la biòpsia líquida reflecteix amb fidelitat el que passa en el tumor. L'Agència d'Aliments i Fàrmacs (FDA) dels Estats Units ha aprovat una primera tècnica de biòpsia líquida que analitza cèl·lules tumorals que circulen a la sang. Però és una tècnica poc utilitzada perquè aquestes cèl·lules són escasses i perquè les cèl·lules que escapen d'un tumor són poc representatives de les cèl·lules que conté.

Els investigadors d'Itàlia i dels Estats Units, que van presentar els seus resultats el 14 de juny al web de la revista *Nature*, han resolt aquest problema analitzant fragments d'ADN que es desprenen dels tumors i que circulen a la sang fora de les cèl·lules. Són trossos d'ADN trencat que, segons Taberero, "ofereixen una imatge més representativa dels tumors".

"El concepte de biòpsia líquida és realment un avenç", ha declarat al web de la revista *Science* Alberto Bardelli, de l'Institut per a la Investigació i el Tractament del Càncer de Candiolo i director de l'estudi italià. "Estic segur que s'utilitzarà àmpliament", conclou.

8. Tractament combinat.

Els metges esperen que combinant diversos fàrmacs que actuin sobre diferents alteracions genètiques es pugui bloquejar el creixement de totes les cèl·lules tumorals

9. Cronificació de la malaltia.

Si no es destrueixen totes les cèl·lules, esperen poder guiar les mutacions de manera que el càncer continuï responent al tractament