



La lluita contra les malalties oncològiques

La ciència accelera contra el càncer

Els resultats de les investigacions arriben cada vegada més de pressa als pacients

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Investigadors de la Universitat de Tòquio (Japó) van descobrir el 2007 una alteració genètica en càncers de pulmó que afecten persones joves no fumadores. Mesos després s'iniciaven assajos clínics d'un fàrmac contra aquesta alteració genètica. Els primers resultats dels assajos, molt positius, es van presentar el 2010. L'any següent, l'agost del 2011, s'autoritzava la comercialització del crizotinib. Només havien passat quatre anys des del descobriment de l'alteració genètica en aquest tipus de càncer de pulmó.

El crizotinib només és eficaç per a aquells pacients que tenen una alteració concreta al gen ALK, que són una minoria. Però és "un exemple de com els resultats de les investigacions estan arribant cada vegada més de pressa als pacients", explica Josep Baselga, director mèdic de l'hospital Memorial Sloan Kettering a Nova York. "Fins fa poc dèiem que els resultats de la investigació trigaven entre deu i quinze anys a arribar als hospitals. Però hi ha molts casos en què ara podem reduir aquest temps a la meitat".

El crizotinib és també un exemple de com les noves teràpies dissenyades per atacar molècules concretes de les cèl·lules tumorals estan canviant el pronòstic de càncers que fins fa poc tenien poques opcions de tractament.

"Hi ha molts altres exemples", afegeix Josep Taberero, cap de l'Institut d'Oncologia de

contra un elevat percentatge de melanomes. El lapatinib contra alguns càncers de mama. L'idelasilib, molt recent, contra alguns limfomes i algunes leucèmies de mal pronòstic. El cas clàssic de l'imatinib (més conegut pel seu nom comercial Glivec), que la companyia Novartis havia abandonat perquè no funcionava bé com a antiinflamatori i que va ser rescatat per la insistència dels investigadors, perquè van descobrir que podia ser útil contra un tipus de leucèmia, i després també contra un tumor gastrointestinal...

"Estem cremant etapes en totes les fases del desenvolupament de les noves teràpies", explica Joan Albanell, cap del servei d'oncologia mèdica de l'hospital del Mar. S'ha escurçat el temps de disseny de les molècules que es convertiran en fàrmacs, el temps dels assajos clínics per comprovar la seva eficàcia i el temps que triguen les autoritats sanitàries a aprovar-los.

El disseny s'ha accelerat gràcies als avenços científics de les tres últimes dècades, des del descobriment dels primers gens del càncer humans el 1982, que han revelat les interioritats de les cèl·lules tumorals. Ara els investigadors saben com han de ser les molècules per atacar les cèl·lules canceroses, mentre que

MEITAT DE TEMPS

El temps necessari per obtenir molts fàrmacs oncològics s'ha reduït a la meitat

CREMANT ETAPES

Els compostos es dissenyen a mida, s'assagen sense retards i s'aproven de pressa

Vall d'Hebron (VHIO), centre líder a Europa en assajos clínics de nous fàrmacs oncològics. Hi ha l'ibrutinib, aprovat el novembre passat contra un tipus de limfoma i un tipus de leucèmia, només sis anys després que l'empresa Celera Genomics dels EUA dissenyés el fàrmac. Hi ha el vemurafenib i l'ipilimumab



A l'hospital Vall d'Hebron. L'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron (VHIO, a la imatge superior) s'ha erigit en centre líder a Europa en assajos clínics de nous fàrmacs per al tractament del càncer



Metges i pacients s'adapten als avenços de la investigació

Un nou perfil d'oncòleg

J. CORBELLA Barcelona

Els avenços en la investigació del càncer han transformat la manera de practicar l'oncologia, les expectatives dels pacients i l'actuació de les companyies farmacèutiques, coincideixen a assenyalar els especialistes consultats per a aquest reportatge.

"Ser oncòleg és diferent avui dia que fa deu anys", explica Rafael Rosell, cap de servei de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) a l'hospital Germans Trias i Pujol. "Abans podies centrarte en el tractament clínic d'un tumor determinat. Ara, per ser un bon oncòleg, has de compren-

CANVIS RÀPIDS

"Ser oncòleg és diferent avui dia que fa deu anys", declara Rafael Rosell

PACIENTS INFORMATS

"Cada vegada hi ha més pacients ben informats", destaca Josep Baselga

dre la ciència del càncer".

A l'ICO, en metges joves "busquem aquest nou perfil d'oncòleg que comprèn la biologia molecular dels tumors", declara Rosell. Quant als no tan joves, "estem obligats a formar-nos de manera permanent per no quedar enrere".

Els avenços científics estan transformant també l'actitud dels pacients davant el càncer, assenyala Josep Baselga, de l'hospital Memorial Sloan Kettering de Nova York. "Cada vegada hi ha més pacients que estan ben informats de la ciència del càncer, que entenen que la investigació està aportant solucions i les continuaran aportant en el futur", de-

clara l'oncòleg. "Això ens obliga als metges a donar-los informació realista i comprensible i a no crear falses expectatives que puguin generar frustració".

Baselga destaca també com els avenços científics davant el càncer estan revolucionant l'estratègia de la indústria farmacèutica. Tret d'excepcions, les noves teràpies moleculars ja no es creen en grans multinacionals. Són obra, de manera creixent, d'investigadors que descobreixen punts vulnerables a les cèl·lules tumorals i desenvolupen compostos per atacar-les. Els mateixos investigadors creen petites companyies biotecnològiques per iniciar el desenvolupament del fàrmac. Si el projecte és prometedor, les grans multinacionals acaben adquirint la companyia petita, que no té el múscul financer per pagar les fases finals, i més costoses, del desenvolupament. ●

**LES ETAPES DE
DESENVOLUPAMENT
D'UN NOU FÀRMAC**

Disseny

Obtenció d'una molècula candidata a convertir-se en fàrmac

Assajos preclínic

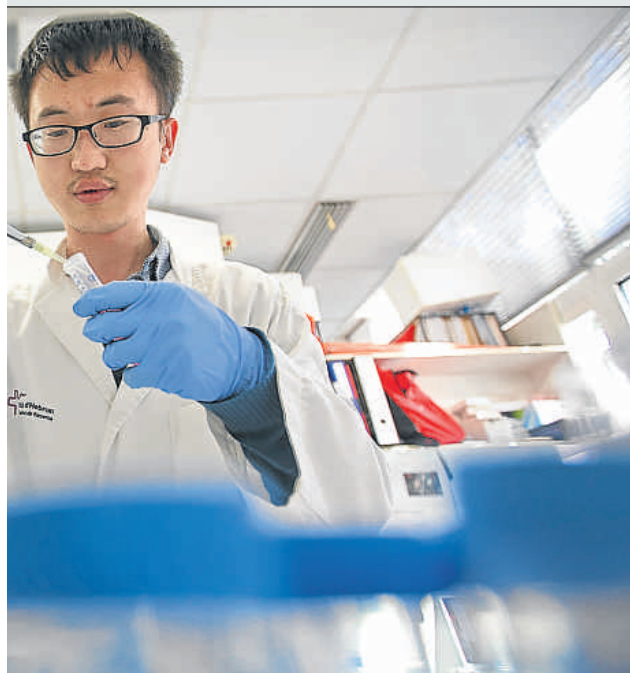
La possible eficàcia i toxicitat de la molècula s'avaluen inicialment en cultius cel·lulars al laboratori i en animals

Assajos clínics

La molècula s'assaja en pacients voluntaris. Primer en grups petits per determinar-ne la dosi, i després en grups més grans per avaluar-ne l'eficàcia i la toxicitat

Aprovació

Si se superen amb èxit els assajos clínics, se sol·licita a les autoritats sanitàries que autoritzin la comercialització del fàrmac



Anàlisi de mostres. Les anàlisis d'ADN s'utilitzen en alguns casos per decidir el tractament d'un pacient. A la foto inferior, un investigador del VHIO processa una mostra per analitzar-la.

en el passat els fàrmacs es buscaven a cegues, provant milers de compostos i mirant quins podien tenir algun efecte. "És més ràpid trobar alguna cosa quan saps què busques", resumeix Albanell.

En saber com actuen els fàrmacs a les cèl·lules tumorals, ara és possible seleccionar les persones que més se'n beneficiaran. Això permet accelerar els assajos clínics, ja que n'hi ha prou amb grups reduïts de pacients per comprovar l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs. En canvi, quan no se sabia qui respondria al tractament i qui no, feien llargs estudis amb milers de pacients per aconseguir resultats estadísticament significatius.

Un exemple clàssic és el del gefitinib, desenvolupat inicialment contra el càncer de pulmó. Els assajos clínics inicials es van fer sense seleccionar els pacients, ja que no se sabia qui respondria al tractament i qui no. Després es va descobrir, gràcies al treball de Rafael Rosell a l'hospital Germans Trias i Pujol, que el gefitinib només és eficaç en persones que tenen alterat el gen EGFR. A partir d'aquell moment, "es va començar a avançar més de pressa, perquè es va poder seleccionar els pacients que es beneficien del fàrmac i els resultats dels assajos clínics van ser més clars", destaca Josep Taberner, de Vall d'Hebron.

Amb resultats clars d'eficàcia i d'efectes secundaris, l'aprovació dels nous tractaments per part de les autoritats sanitàries resulta molt més ràpida que en el passat. Contra el càncer de mama, és il·lustratiu el cas del pertuzumab, aprovat el 2012 per al 25% de pacients que tenen alterat el receptor HER2. Com és habitual en nous tractaments oncològics, el pertuzumab es va aprovar inicialment per a pacients amb metastasi. Però l'any següent ja es va aprovar per a pacients que tenien un tumor localitzat amb alteracions al receptor HER2.

"Això hauria estat impensable fa tot just cinc anys, quan passava molt de temps des de l'aprovació d'un fàrmac per pacients amb malaltia avançada i l'aprovació per a les fases inicials de la malaltia", destaca Rafael Rosell, de l'hospital Germans Trias i Pujol. Aquesta rapidesa s'explica perquè "ara coneixem millor la biologia de les cèl·lules tumorals i entenem per què un fàrmac ha de ser eficaç en fases inicials".

Alguns descobriments sobre el càncer continuen necessitant molts anys de treball abans de fructificar en millores per als pacients. És el cas de la investigació sobre l'origen de les metastasis que l'investigador Joan Massagué va presentar el 27 de fe-

**LA INVESTIGACIÓ DÓNA FRUITS
L'eclosió de noves
teràpies és resultat
dels avenços en la
comprensió del càncer**

**TERÀPIES MOLECULARS
Es dissenyen per
atacar molècules
concretes de les
cèl·lules tumorals**

brer a la revista *Cell*. Encara que el seu objectiu final és desenvolupar tractaments específics contra les metastasis, encara falta comprovar si diferents tipus de metastasis es formen pel mateix mecanisme, dissenyar un fàrmac que pugui evitar que apareguin i demostrar la seva eficàcia i seguretat en assajos clínics.

Però "tot el que sigui avançar en la comprensió científica del càncer acaba sent útil per als pacients abans o després", recorda Rafael Rosell. En el cas de la investigació de Massagué, "no sabem quant trigarà, però no hi ha cap dubte que ajudarà a millorar el tractament del càncer".

Resultats prometedors d'una innovadora immunoteràpia

J. CORBELLA Barcelona

Una teràpia experimental que educa les cèl·lules immunitàries dels pacients perquè aprenguin a combatre les cèl·lules canceroses ha tractat amb èxit un 88% de persones que tenien una forma greu de leucèmia.

La teràpia consisteix a extreure limfòcits dels pacients i modificar-los genèticament al laboratori perquè reconeguin una molècula de les cèl·lules canceroses. Quan les cèl·lules immunitàries estan preparades per atacar el càncer, s'injecten en els pacients.

La teràpia s'ha assajat en 16 persones amb leucèmia limfoblàstica aguda que no responien als tractaments i que tenien mal pronòstic. Segons resultats presentats el 19 de febrer a la revista *Science Translational Medicine*, catorze dels setze van tenir una resposta completa a la teràpia i van poder sotmetre's a un trasplantament de medul·la per curar-se.

"Aquests resultats extraordinaris demostren que la teràpia cel·lular és un tractament potent per als pacients que han esgotat totes les teràpies convencionals",

declara Michael Sadelain, codirector de l'estudi, en un comunicat difós per l'hospital Memorial Sloan Kettering de Nova York.

Tècnics anomenades receptors d'antigen quimèrics (CAR, per les seves inicials en anglès), les molècules que s'afegeixen a les cèl·lules immunitàries perquè ataquin el càncer emergeixen com una teràpia prometedora. Tres equips d'investigació dels EUA han presentat l'últim any resultats positius en grups reduïts de pacients amb leucèmia. Altres investigadors estan desenvolupant CAR per atacar altres tipus de càncer -entre ells, colorectals, melanomes i de ronyó-.

"És molt prometedor, però encara preliminar", adverteix Joan Albanell, cap del servei d'oncologia mèdica de l'hospital del Mar de Barcelona.