

DESEMMASCARAR EL CÀNCER

CENTENARS DE MALALTIES, UN SOL NOM

SALVADOR MACIP

Tothom té una idea més o menys clara del que representa un càncer: un conjunt de cèl·lules que es divideixen sense control. Darrere d'aquesta imatge simplista s'amaga un dels problemes de salut més complexos i més greus que existeixen. És gràcies als avenços biomèdics dels últims vint anys que finalment estem reconeixent les grans diferències que hi ha entre els tipus de càncer coneguts, un descobriment que serà clau per dissenyar teràpies més efectives en un futur proper.

Paraules clau: càncer, oncogen, p53, supressors tumorals, teràpies personalitzades.

El càncer és una malaltia que avui dia afecta una de cada tres persones. En la majoria dels casos és el resultat del que s'anomena una «expansió clonal»: el procés comença amb una sola cèl·lula que es copia a si mateixa indefinidament. Totes les cèl·lules d'un tumor serien, doncs, idèntiques a l'original. A més, es pot dir que el càncer és una malaltia «genètica»: aquest comportament anòmal és causat per alteracions específiques en els gens de les cèl·lules afectades. El nostre ADN està constantment sotmès a estressos ambientals i substàncies tòxiques que poden malmetre'l. També pot passar que quan l'ADN s'ha de duplicar perquè la cèl·lula s'està dividint, s'introdueixi un error involuntari en la còpia del material genètic. Totes aquestes situacions produeixen el que anomenem *mutacions*, canvis en les «lletres» que formen els nostres gens. Per sort, tenim sistemes de reparació molt sofisticats que solucionen ràpidament la majoria d'aquests errors al genoma. Però molt de tant en tant alguna mutació escapa dels sistemes de vigilància.

Si això passa, tindrem un canvi imprevist a la seqüència d'un gen. Pot ser que no afecti gaire l'ARN i la proteïna que estan codificats per aquest gen. Llavors no representarà cap problema: haurà estat una mutació «silent», sense conseqüències. La majoria de vegades, en canvi, ni que sigui en un sol nucleòtid del gen, pot portar greus problemes. Pot fer, per exemple, que la proteïna que es fabriqui a partir d'aquell gen sigui diferent a la normal. O que sigui més curta. O que sigui

més potent en la seva funció habitual, o tot el contrari, que sigui menys efectiva. Depenent de quin gen sigui l'afectat, això pot provocar un trastorn molt important per a les funcions bàsiques de la cèl·lula.

Suposem que el gen que ha mutat és el responsable d'una proteïna de les que activen el procés de divisió cel·lular. Si la mutació fa que es fabriqui més proteïna del compte, el que passarà és que la cèl·lula es replicarà contínuament. Aquesta mena de gen mutat s'anomena *oncogen*. El descobriment dels oncogens pels doctors Varmus i Bishop als anys setanta, pel qual van rebre un Nobel l'any 1989, va representar l'inici de l'oncologia moderna, el primer pas per entendre què és realment el càncer i com aturar-lo (Varmus, 1990).

Els oncogens solen ser els responsables del tret de sortida del càncer. Una cèl·lula amb un oncogen activat es dividirà ràpidament i donarà lloc a dues cèl·lules filles. Aquestes tindran la mateixa alteració als seus gens, ja que l'ADN de la cèl·lula original s'haurà copiat lletra a lletra, fins i tot les que estan equivocades. Haurem passat de tenir una cèl·lula amb una mutació, que s'està dividint sense control, a tenir-ne dues. Aquestes es duplicaran amb la mateixa rapidesa i en poca estona en tindrem quatre i aviat vuit, etcètera, totes elles amb l'oncogen activat i amb ganes de continuar dividint-se seguint una progressió imparable.

Però abans d'arribar a aquest punt hi ha mecanismes molt eficaços per evitar mals majors. Hi ha una sèrie

**«ELS ONCOGENS SOLEN
SER ELS RESPONSABLES
DEL TRET DE SORTIDA DEL
CÀNCER. UNA CÈL·LULA
AMB UN ONCOGEN ACTIVAT
ES DIVIDIRÀ RÀPIDAMENT
I DONARÀ LLOC A DUES
CÈL·LULES FILLES»**

de proteïnes que patrullen la cèl·lula constantment buscant errors i problemes a l'ADN que puguin donar lloc a aquesta duplicació cel·lular excessiva que descrivíem. Quan en troben un, activen els anomenats *supressors tumorals*, unes proteïnes que tenen com a missió evitar que la cèl·lula es converteixi en cancerosa. Com que aquesta és una feina molt important per a l'organisme, hi ha uns quants supressors tumorals diferents sempre a punt. El principal de tots ells és la proteïna que coneixem com p53. Quan la p53 o algun dels altres supressors rep la notícia que s'ha activat un oncogen en algun lloc de l'ADN i la cèl·lula s'està comportant d'una manera estranya, intenta per tots els mitjans aturar-la. Simultàniament crida les proteïnes capaces de reparar l'ADN per veure si es pot arreglar el dany que s'hagi fet als gens. Moltes vegades aquestes proteïnes reparadores són prou hàbils per solucionar el problema i al cap de poca estona tot torna a la normalitat. Però, si no és així, la p53 no se la juga: davant el dubte, activa un programa de suïcidi cel·lular anomenat *apoptosi*, i la cèl·lula trastornada s'autoelimina. Entre aquest i altres mecanismes de supressió tumoral, normalment s'evita amb molta eficàcia que apareguin cèl·lules malignes.

Naturalment, si això fos sempre així, no existiria el càncer. Com s'ho fa la cèl·lula per escapar d'aquesta condemna a mort? El sistema és el mateix que en el cas dels oncogens: perquè el càncer es desenvolupi cal una nova mutació, una que desactivi les nostres defenses naturals. S'ha vist que la meitat dels càncers tenen precisament una alteració al gen de la p53 que fa que la proteïna no es fabriqui o no sigui activa. Més encara: es pensa que la resta de càncers podrien tenir també algun error en algun o altre gen regulador del grup que treballa coordinadament amb la p53.

El càncer, per tant, només es dóna si s'acumulen una sèrie de mutacions en certs gens claus. Una de sola no és suficient. De fet, ni tan sols dues. En calen unes quantes, encara no se sap el nombre exacte. Una de les teories més acceptades avui dia, proposada pels investigadors Hanahan i Weinberg per primer cop l'any 2000 i revisada el 2011, és que la cèl·lula cancerosa com a mínim ha de ser capaç de poder dur a terme les següents coses: dividir-se contínuament, ser immune als senyals que li diuen que pari de fer-ho, poder escapar de l'apoptosi i els altres mecanismes de supressió tumoral, convertir-se en immortal, ser capaç de generar vasos sanguinis i poder envair altres teixits. Això implica que molts gens han de mutar i funcionar malament perquè la cèl·lula adquireixi

**«EL CÀNCER NOMÉS ES
DÓNIA SI S'ACUMULEN UNA
SÈRIE DE MUTACIONS EN
CERTS GENS CLAU. UNA
DE SOLA NO ÉS SUFICIENT.
EN CALEN UNES QUANTES,
ENCARA NO SE SAP EL
NOMBRE EXACTE»**



© Tino Soriano

Fotografia de la sèrie «Explorant el càncer» (2009) de Tino Soriano, on podem veure Anna (Banyoles) mostrant la seua cicatriu després d'una intervenció en la glàndula tiroïdes. Hi ha diferents supressors tumorals, com la proteïna p53, que reparen l'ADN de les cèl·lules i eviten la formació de tumors. La meitat dels càncers tenen precisament una alteració al gen de la p53 que fa que la proteïna no es fabriqui o no sigui activa.

tots els poders que necessita per formar un tumor.

Així doncs, es podria veure el càncer com un cas extrem de mala sort. Que l'ADN muti per culpa d'algun tòxic o un estrès és més o menys difícil, però pot passar. Que la mutació afecti un gen important per la divisió cel·lular és una coincidència, encara que no molt improbable. Però que una sola cèl·lula pateixi una mutació darrere l'altra a gens importants fins que es converteixi en cancerosa és estadísticament molt difícil. I tenim sort que sigui així. Com que en el nostre organisme hi ha bilions de cèl·lules, constantment dividint-se i sotmeses a agressions que poden alterar el seu ADN, si el càncer fos un trastorn més fàcil d'adquirir, en patiríem tots als pocs anys de vida. Això és el que passa si eliminem experimentalment els supressors tumorals en un ratolí usant tècniques de manipulació genètica: precisament la importància de la p53 i proteïnes com ella s'ha descobert perquè si generem ratolins que no en tinguin, tots acaben desenvolupant càncers ràpidament. És tam-



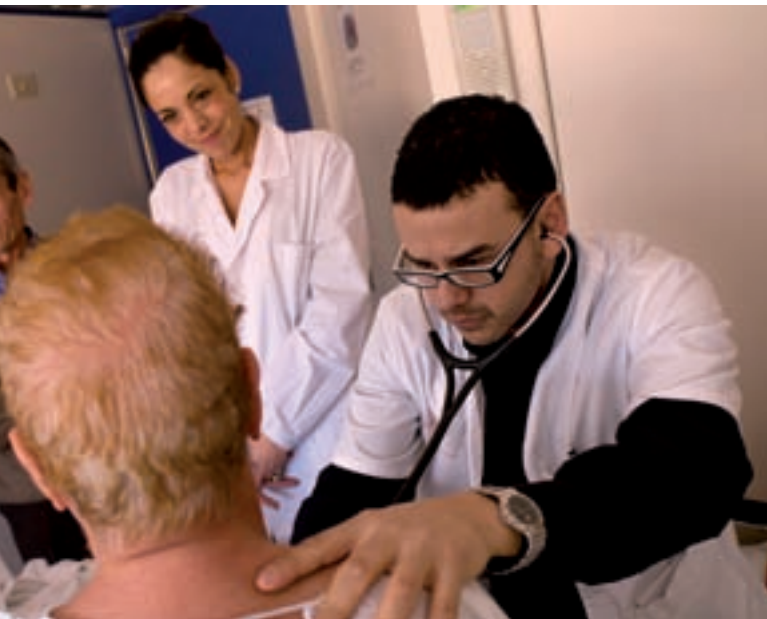
© Tino Soriano

bé el cas d'una malaltia infreqüent anomenada síndrome de Li-Fraumeni, en la qual els afectats tenen una mutació hereditària al gen de la p53 que fa que apareguin diferents tipus de càncer abans no arribin als quaranta anys.

Encara no està molt clar per què una cèl·lula és capaç d'acumular mutacions una darrere l'altra. Una teoria amb bastant de pes proposa que una de les primeres mutacions el que fa realment es provocar una «inestabilitat cromosòmica». És a dir, l'ADN es tornaria més fràgil del que és normalment, cosa que facilitaria que apareguessin mutacions amb una freqüència molt més alta que la normal. Aquesta inestabilitat és una característica que es pot veure en la majoria de cèl·lules canceroses, però no se sap segur si és una de les causes de la transformació o una conseqüència.

Tot això ens dona una primera idea de la complexitat real del càncer i de la dificultat de trobar una estratègia terapèutica que pugui solucionar totes les coses que han deixat de funcionar en una cèl·lula maligna. Però encara n'hi ha més: sota el nom genèric de *càncer* s'agrupen una sèrie de malalties que comparteixen aquests mateixos principis biològics que hem enumerat, però

«SOTA EL NOM GENÈRIC DE CÀNCER S'AGRUPEN UNA SÈRIE DE MALALTIES QUE COMPARTeixEN ELS MATEIXOS PRINCIPIS BIOLÒGICS, PERÒ QUE SÓN EN REALITAT MOLT DIFERENTS ENTRE ELLES»




Encara no està molt clar per què una cèl·lula és capaç d'acumular mutacions una darrere de l'altra. Una de les teories amb pes proposa que una de les primeres mutacions el que fa és tornar l'ADN més fràgil i això facilita que apareguin mutacions amb una freqüència més alta del normal. En la imatge de la sèrie «Explorant el càncer» de Tino Soriano (2009), dos doctors de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona visiten una pacient terminal.

que són en realitat molt diferents entre elles. Els trastorns genètics que les defineixen no només depenen del teixit on apareix el càncer, sinó de cada pacient i de cada cas en concret. Dit d'una altra manera: hi ha centenars de camins per arribar al mateix lloc. Trobar un sol tractament que pugui curar totes les formes de càncer és, amb tota probabilitat, impossible.

Vol dir això que estem perdent la batalla contra el càncer? No necessàriament. Hi ha més de cent tipus de càncer estudiats amb capacitat d'envair teixits veïns i escampar-se però, tot i això, la majoria tendeixen a ser localitzats, cosa que facilita molt el tractament usant els protocols clàssics de cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia.

Les estadístiques diuen que fins a un 90% dels malalts amb càncers localitzats continuen vius cinc anys després del diagnòstic. A més, ens trobem en aquests moments en un punt d'inflexió: els resultats que hem acumulat després de les darreres dècades de recerca biomèdica comencen a donar fruit i estem per primer cop dissenyant fàrmacs específics per tractar els trastorns genètics de certs tipus de càncer.

S'ha obert una nova era en el disseny de les teràpies contra els càncers, i ja comencem a veure'n els primers resultats positius. Nous compostos s'aniran afegint a poc a poc al nostre arsenal. Això, unit al fet que comencem a poder determinar quines alteracions genètiques tenen els tumors de cadascun dels pacients, farà que en un futur sigui possible dissenyar combinacions de fàrmacs a mesura per a cada cas, el que anomenem *teràpies personalitzades*. Gràcies a aquests avenços, podem esperar que els propers anys ens portin canvis revolucionaris en la lluita contra el càncer i aconseguim finalment controlar aquesta malaltia. Però és important recordar que la prevenció i el diagnòstic precoç tenen molta importància a l'hora d'aturar el càncer, i això depèn de tots nosaltres, no només dels metges i els investigadors. És, per tant, essencial que tots estiguem ben informats sobre què és el càncer i com podem contribuir a frenar-lo (Macip, 2012). 

BIBLIOGRAFIA

- HANAHAN, D. i R. A. WEINBERG, 2000. «The Hallmarks of Cancer». *Cell*, 100: 57-70. DOI: <10.1016/S0092-8674(00)81683-9>.
- HANAHAN, D. i R. A. WEINBERG, 2011. «Hallmarks of Cancer: the Next Generation». *Cell*, 144: 646-674. DOI: <10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- MACIP, S., 2012. *Què és el càncer i per què no hem de tenir-li por*. Ara llibres. Barcelona.
- VARMUS, H. E., 1990. «Nobel Lecture. Retroviruses and Oncogenes. I.». *Bio-science Reports*, 10(5): 413-430.

Salvador Macip, Professor del departament de Bioquímica. Universitat de Leicester (Regne Unit).