

Càncer: noves perspectives

Del 14 al 16 de maig se citaren a Barcelona els protagonistes internacionalment més rellevants de la recerca sobre el càncer. Uns dies d'intensa discussió sobre l'extraordinari allau de noves aportacions a l'entorn d'aquesta, dissortadament famosa, malaltia. A tall d'introducció, podríem recordar breument qui fou l'home que dona nom a aquesta reunió científica internacional: Francesc Duran-Reynals. Nascut a Barcelona el 1899 i mort a New Haven el 1958, fou un precursor de la teoria viral del càncer en uns moments d'incomprensió per part dels seus col·legues. El 1971 i el 1973 se celebraren, respectivament, el primer i segon congressos internacionals. Enguany, l'Institut de Biologia Fonamental de la UAB ha organitzat el "3rd Duran-Reynals International Symposium on Viruses, Oncogenes and Cancer" (DRIS). Onze anys després del segon, s'han trobat motius sobrats per tornar a

reunir els científics d'aquesta especialitat, l'oncologia, per les noves perspectives obertes sobretot els últims cinc anys.

Què és el càncer?

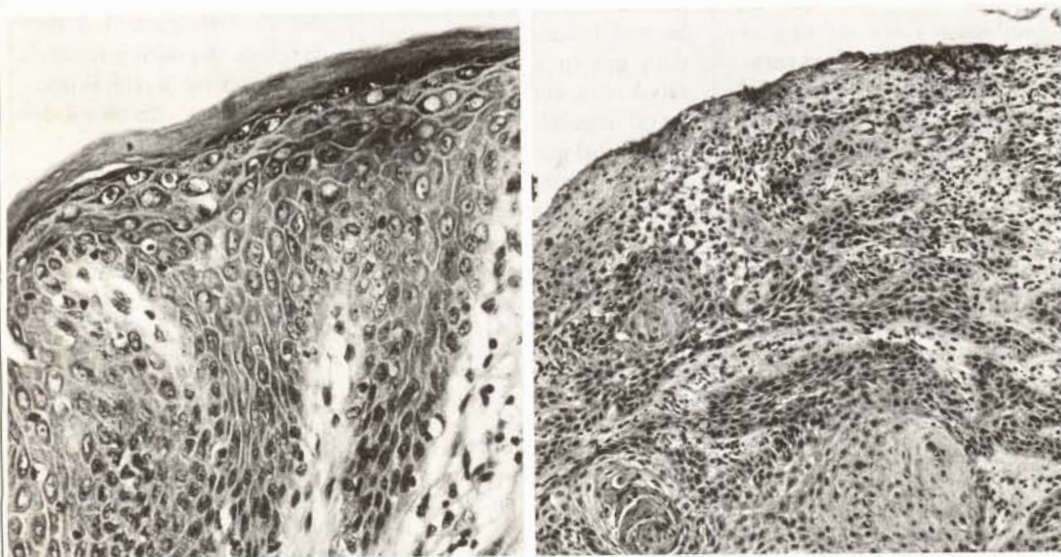
Comparades amb les cèl·lules normals, les canceroses mostren una diferència fonamental: les seues divisions incontrolades i sense fi. Hi ha bona cosa d'altres diferències de tipus bioquímic, immunològic i funcional. Però se'ns escapen les seues raons últimes.

El funcionament correcte d'un teixit, d'un conjunt de cèl·lules especialitzades, requereix una xarxa d'informació mútua que controle el creixement i les divisions de totes les cèl·lules que el componen. Quan una cèl·lula perd la connexió amb aquesta xarxa, d'alguna forma s'inde-

penditza i inicia un creixement fora del control. Perd també el caràcter de cèl·lula especialitzada. Posteriorment, el traspàs d'algunes d'aquestes cèl·lules transformades al torrent sanguini, facilita llur migració i invasió d'altres teixits, allunyats d'aquell on s'originaren, fent-se sobiranes del terreny ocupat i sense limitacions pel que fa a la seua expansió. Aquesta colonització arreu l'organisme s'anomena metàstasi.

Hi ha una altra característica de la cèl·lula cancerosa: la seua captació de sucres (matèria prima principal per obtenir energia) es veu força incrementada. Una cèl·lula cancerosa furta l'aliment a les seues veïnes normals, perturbant llur metabolisme energètic i, així, el seu funcionament correcte. Pel que fa al sistema immunitari, les cèl·lules malignes no són reconegudes com a res d'estrany, car són tan nostres com les cèl·lules normals, i passen, per tant, desapercebudes. Citant el Dr.

3rd International Symposium



L'estructura d'un teixit normal (en aquest cas, la pell) manté un ordre en la disposició cel·lular, mentre que els tumors (foto de la dreta) reflecteixen el creixement desordenat i invasiu característic dels càncers (Font: gentilesa del doctor Sancho del Servei de Patologia de l'Hospital de Sant Pau)

Alfred Giner-Sorolla, "el càncer és el preu que hem de pagar per gaudir del sistema immunitari".

Hi ha una base molecular?

La primera evidència d'un agent causal de la transformació maligna sorgeix el 1910, quan P.E. Rous establí l'associació d'un virus amb un sarcoma (càncer del teixit conjuntiu) als pollastres. Posteriorment, recolzat pel desenvolupament de la virologia, el 1960 R. Dulbecco aconseguí la transformació de cèl·lules normals en cultiu poc temps després d'haver-hi afegit el virus del polioma. L'evidència definitiva ens arribà el 1979: Chiaho Shih transformà cèl·lules normals amb DNA obtingut de cèl·lules canceroses. No hi ha, doncs, cap dubte que la causa del càncer resideix a la molècula de DNA.

Com s'origina el càncer?

El pas següent, amb l'ajut de les eines de l'enginyeria genètica, fou fixar la localització molecular dintre del DNA. És a dir, arribar a trobar el gen (o gens) que informen per a la transformació: els oncogens. Durant els darrers cinc anys s'han trobat de l'ordre de vint oncogens. J.M. Bishop, un pioner de la recerca sobre oncogens, durant la seua brillant intervenció al DRIS qualificà aquests gens carcinogènics com "les claus per a descobrir els secrets del càncer". Aquests gens s'han trobat en certs virus, integrats al DNA de les cèl·lules transformades i, açò és encara desconcertant, a les cèl·lules absolutament normals. Què fa un oncogen dintre d'una

cèl·lula no cancerosa? No se sap res amb certesa però se suposa que llur funció deu d'ésser cabdal. Si es comparen els oncogens localitzats a l'ésser humà, a altres mamífers, a certes aus, a la mosca del vinagre i, també darrerament, al rent, s'hi descobreix una gran homologia. La informació continguda als oncogens s'ha conservat al llarg de milions d'anys d'evolució, cosa que és indicativa de llur paper fonamental en el funcionament de la cèl·lula normal. El problema seria, doncs, explicar com aquests gens arriben, sota determinades circumstàncies, a fer que la cèl·lula es transforme. Actualment s'intenta classificar les formes d'activació dintre de cinc mecanismes, no exclusius:

1. La mutació puntual.

Aquesta possibilitat és estudiada per l'equip de M. Barbacid, a Maryland. La hipòtesi de treball és que l'oncogen sofreix un canvi en una de les bases nitrogenades de la seqüència, produint-se així l'activació. A la seua conferència al DRIS, Barbacid exposà magistralment els resultats que demostren que en nombrosos casos de càncers humans açò és cert. Si es compara la seqüència de bases de l'oncogen aïllat d'un tumor de pulmó d'un malalt i la d'oncogens aïllats de teixits sans del mateix malalt, es descobreix que només hi ha una base diferent: una guanina és substituïda per una adenina al codó 12. Fins ara, l'activació d'aquest tipus de gens transformants (la família d'oncogens *ras*) ha estat observada en el 20% dels tumors humans analitzats.

Sobre aquesta mateixa hipòtesi treballa l'equip de M. Perucho, a Nova York, considerant la modificació d'un segon codó, el 61, a més del 12.

2. L'origen cromosòmic de les neoplàsies

El mecanisme fou exposat al DRIS per J. Yunis (que treballa a Minnesota). Fins el 1981 hom creia que només la meitat de tumors mostraven efectes cromosòmics i, en pocs casos, aquests eren específics. Des d'aleshores, i fent ús d'una tècnica molt sensible desenvolupada al laboratori de Yunis, s'ha demostrat que en 353 malalts de càncer estudiats tots presentaven lesions cromosòmiques específiques en llurs cèl·lules canceroses. Aquests defectes són forces vegades translocacions recíproques o pèrdua d'alguna banda cromosòmica. També s'hi troben, per bé que menys freqüentment, trisomies i inversions. Un exemple típic n'és el limfoma de Burkitt al qual la porció terminal del cromosoma 8 es transloca al 14, anant a allotjar-se dintre la regió, extraordinàriament activa, que regula la producció d'anticossos.

3. La inserció vírica

Dins d'aquest es contemplen dues versions: que el genoma víric s'integre pertorbant el funcionament normal d'un gen (mutació) o que el DNA víric continga un fragment regulador molt actiu (promotor) que, en situar-se a prop d'un oncogen cel·lular, augmenta sensiblement la seua activitat. Aquesta darrera possibilitat s'ha associat a certs tipus de leucèmia.

4. Cooperativitat entre oncogens

La participació al DRIS de L.L.F. Parada, de l'equip de R.A. Weinberg (del Mas-

sachusetts Institut of Technology) fou al voltant de la idea que calen dos o més oncogens, en col·laboració simultània, perquè el càncer es desenvolupe. Llurs resultats suggereixen que oncogens diferents (com són els de les famílies *ras* i *myc*) poden tenir diferents funcions bioquímiques i cap d'ells per separat no és suficient per causar la transformació.

5. Oncogens i factors de creixement

Aquesta relació fou il·lustrada per la intervenció de J. Massagué (que treballa a Massachusetts). S'ha demostrat amb cèl·lules canceroses d'origen víric que, en cultiu, alliberen al medi dos factors de creixement (*transforming growth factors, TGFs*) que actuant alhora, poden induir les cèl·lules normals a una transformació fenotípica. Aquesta observació encaixaria amb els recents resultats de l'equip de Waterfield, que, malhauradament, no va poder assistir al DRIS. Aquests resultats han remostrat que un oncogen codifica per a un factor de creixement en el cas d'una infecció pel SSV (*simian sarcoma virus*), mentre que s'ha vist que el AEV (*avian erythroblastosis virus*) ha adquirit una seqüència cel·lular que codifica per al receptor d'un factor de creixement. Tot això suggereix que, mitjançant factors de creixement i/o llurs receptors, es poden generar els senyals perquè la cèl·lula iniciï les divisions incontrolades (senyals mitogèniques).

De tot allò que es digué al DRIS, i que hem tractat de condensar aquí, sobresurt la imatge de l'aclaparadora evolució a l'entorn de la comprensió del càncer a la que hem assistit darrerament. El futur proper ens reserva, sens dubte, avenços encara majors, cosa que no vol dir, com d'una manera triomfalista declara la premsa diària, que la guarició del càncer siga un fet imminent.

P. Vera Vera
J.G. Peretó Magraner