

A LES PORTES D'UN NOU SEGLE I CAP AL FINAL D'UN LLARG CAMÍ

Tot just comenci el nou segle es compliran 100 anys de la primera fita terapèutica específica important de la lluita de l'home contra les malalties neoplàstiques. La radioteràpia, en efecte, introduïda ben al començament d'aquest segle, aconseguia alshores els seus primers resultats, que hom contemplava amb sorpresa i esperança. Constituïa el primer pas important d'aquest llarg camí que, amb interrupcions més o menys perllongades, aniria conduint a l'esclat de progressos que estem vivint actualment. I quan diem esclat ens referim concretament a la biologia molecular, la qual, amb un constant i profund avenç, ens està descobrint les bases genètiques que condicionaran, sens dubte, la futura terapèutica oncològica.

Des de l'esmentada introducció de la radioteràpia fins que disposarem dels primers citostàtics, que permetien contemplar el tractament de la malaltia estesa, passaren més de 40 anys. Durant aquestes llargues dècades, l'home s'ho enginyà per treure el millor partit possible de la primera arma de què disposava, però, si hom fa excepció de determinats processos localitzats, les victòries que s'aconseguien, quasi sempre amb el decisiu ajut de la cirurgia, eren força limitades. En aquesta fase, en efecte, la cirurgia, que havia assolit un molt important desenvolupament, contribuï, més que la mateixa radioteràpia, a la curació del càncer. Quan arriba la Segona Guerra Mundial continuen morint-se la majoria de pacients afectats de malalties malignes.

Per aquelles estranyes circumstàncies del destí, una substància, anomenada gas mostassa, utilitzada com a producte bèl·lic durant aquesta gran guerra, passarà ràpidament des dels camps de batalla de Flandes a les venes dels nostres pacients, fet que inaugura, el 1946, la quimioteràpia citostàtica en la història de la Medicina. A partir d'aquí seguiran 50 anys de progressos continuats, durant els quals s'introdueix el concepte d'estratègia diagnòstica i terapèutica en la lluita contra aquestes malalties i que dona naixença a una nova especialitat anomenada Oncologia Mèdica, la qual estableix les bases científiques que permeten treure el màxim profit de tots els avanços que es van registrant i que es produeixen sobretot a mesura que s'introdueixen i apliquen els nous fàrmacs citostàtics. Aquests medicaments permeten estructurar combinacions poliquimioteràpiques que, seguint els conceptes d'intensitat i d'intermitència, destrueixen les cèl·lules neoplàstiques, tot i que amb un inevitable dany, que es pro-

cura reduir al mínim possible, sobre les cèl·lules normals. Amb totes aquestes combinacions, amb el decisiu ajut de la cirurgia i de la radioteràpia, i amb un millor coneixement de les estratègies diagnòstica i terapèutica oncològiques, ens trobem al final d'aquest segle amb l'important avenç que significa el poder guarir aproximadament la meitat de totes aquestes malalties. Però en arribar a aquest punt és obligat també que acceptem, amb humilitat, que essent molt el que s'ha avançat és també molt el que manca per aconseguir. Queda encara un llarg camí per recórrer.

Es digui el que es digui, des de fa uns 15 anys, gairebé no es produeixen innovacions terapèutiques transcendents en la lluita contra el càncer. Ens consola, emperò, el fet de poder presagiar que els progressos de les ciències bàsiques ens permetran disposar, relativament aviat, de nous tractaments, més selectius que els actuals citostàtics i que aniran dirigits contra els mecanismes íntims que anem progressivament coneixent i que representen graons més concrets que condueixen al desenvolupament de la malaltia cancerosa. La quimioteràpia no progressa amb la rapidesa desitjable. Es van introduint nous fàrmacs que permeten dissenyar noves combinacions que, en general, es limiten a millorar de forma discreta el percentatge de remissions i de guariments. És excepcional que s'introdueixi un nou citostàtic que sigui molt valuós i que pugui controlar una malaltia, com la 2-clorodesoxiadenosina o la desoxicoformicina ho aconseguen amb la tricoleucèmia. Els citostàtics, a més, disposen, en general, de poc poder autènticament corrector (limitat a la correcció del mecanisme íntim responsable) i solen ser massa tòxics per a les cèl·lules normals. Les molèsties subjectives que causen ens han obligat a introduir nous tractaments per a pal·liar-les. La seva toxicitat hematològica i visceral és també important i ens obliga per tant a emprar factors de creixement i d'altres mesures de suport mentre s'espera que el pacient es recuperi i pugui continuar el tractament. Cal sovint acceptar el preu d'una toxicitat força feixuga, tot i que és clar que en alguns processos, com és el cas de la malaltia de Hodgkin, el tractament se suporta prou bé, sobretot si es té en compte el benefici indiscutible que proporciona. Però, fins i tot en aquestes circumstàncies més favorables, hem de lamentar que es produeixen efectes secundaris tan importants per a la qualitat de vida dels pacients com l'ocasional aparició d'esterilitat o la més greu presentació de segones neoplàsies tardanes, les

quals, paradoxalment, acaben amb la vida de pacients que s'ha aconseguit primer de curar. El mateix recurs de l'auto-trasplantament, amb precursors del moll d'os o de la sang perifèrica, que ens veiem obligats a utilitzar en els casos rebels i que n'aconsegueix de guarir alguns, representa el relatiu fracàs dels actuals agents citostàtics, els quals, en aquests casos, s'han d'utilitzar a dosis encara molt més elevades i per tant molt més tòxiques i que evidencien la limitació dels nostres recursos terapèutics actuals, poc selectius encara i poc respectuosos amb les cèl·lules normals innocents. Estem parlant lògicament de quimioteràpia en general, i no fem esment, per exemple, dels tractaments hormonals minoritaris que s'empren eficaçment en determinades neoplàsies hormonals com són les de pròstata i les de mama.

Les malalties neoplàstiques es desencadenen a partir de desviacions dels gens que intervenen en el control de la multiplicació cel·lular. Els gens muten, s'amplifiquen o pateixen translocacions que determinen el desencadenament d'una proliferació anòmla. El gran descobriment, l'any 1953, de l'estructura del DNA, fou l'inici d'un progrés indeturable que conduí a la identificació, fa uns 25 anys, de les primeres alteracions genètiques somàtiques específiques vinculades a les neoplàsies i que donaven origen al desenvolupament de la biologia molecular en l'àmbit de l'estudi del càncer. Durant tot aquest darrer quart de segle s'ha anat aprofundint més i més en el coneixement dels mecanismes més íntims que intervenen en la gènesi de la malaltia cancerosa i cal esperar que, a mesura que progressem en aquest coneixement, anem descobrint zones i punts "diana" que permetin que les terapèutiques del futur disposin d'objectius d'atac molt més precisos i concrets per a poder interferir la proliferació i el creixement tumorals. Uns gens faciliten la multiplicació i d'altres la inhibeixen afavorint la mort programada o apoptosi. És així com es configura el caràcter agressiu d'unes malalties i l'acumulatiu, relativament quiescent, d'altres i és així també com, coneixent els gens responsables, podrem arribar a interferir la mateixa patogènesi de tots aquests processos. Mentrestant, en l'àmbit experimental, hom disposa de nucleòtids antisentit que poden interferir el gen quimèric de la translocació t(9;22) de la leucèmia mieloide crònica i fins i tot, en clínica humana, d'una substància com és l'àcid holotransretinoic el qual, com que disposa d'un receptor específic en el cromosoma 17, que és el que rep el gen PML localitzat en el cromosoma 15, determina la diferenciació cel·lular normal dels promielòcits leucèmics generats per aquesta translocació i, en conseqüència, la

remissió de la malaltia. Fa poc que disposem ja, també en clínica humana i per al tractament dels limfomes no hodgki-nians, d'anticossos monoclonals anti CD20 que es poden dirigir contra cèl·lules B limfomatoses que expressen aquest antígen i també d'altres, com ara els anticossos monoclonals dirigits contra el gen c-erb B₂ per al tractament de determinats casos de càncer de mama avançats amb sobreexpressió HER 2. I mentrestant, i des de fa pocs anys, coneixem el que són els anomenats telòmers que governen la vida de les cèl·lules i que, ubicats en els extrems dels cromosomes, són sintetitzats per l'acció de l'enzim telomerasa, del qual disposen les cèl·lules embrionàries i canceroses per a aconseguir la immortalitat. Les cèl·lules normals, que posseeixen un capital determinat de telòmers, envelleixen i moren perquè no disposen de telomerasa i, per tant, de la capacitat de sintetitzar els telòmers que van perdent. Les cèl·lules neoplàstiques, que van recuperant el dot de telòmers, es multipliquen continuament fins acabar amb la vida de l'hoste que en pateix la presència. Imaginem que un dia disposem en clínica humana d'un inhibidor de la telomerasa que, d'una forma àmplia i inespecífica, interfereixi la síntesi de telòmers i determini que s'aturi el desenvolupament d'un gran nombre de neoplàsies.

Diu David Lane, en un recent treball publicat a la revista "Lancet", que és sempre instructiu endevinar el futur i que és molt possible que, en el camp concret de les malalties neoplàstiques, s'esdevingui un gran canvi en els propers 25 anys, els mateixos que s'ha trigat a arribar on som ara, des que començà l'aplicació de la biologia molecular en el terreny del càncer. És fàcil presagiar que la distància entre els conceptes bàsics i la seva aplicabilitat clínica s'anirà escurçant progressivament fins arribar a una nova època en la qual, gràcies a aquesta progressiva aproximació, disposarem ja de tractaments molt més selectius, molt més correctors i molt més ben dirigits, per tant, contra els mecanismes íntims que intervenen decisivament en la gènesi i el desencadenament de la malaltia neoplàstica. Quan arribi aquest moment, la majoria dels actuals tractaments, molt valuosos ara, però sovint massa tòxics, quedaran reduïts a una pura anècdota històrica.

En el col·loqui que motiva aquest editorial hom pot comprovar aquests grans progressos que s'estan enregistrant en el coneixement de la intimitat genètica de diferents neoplàsies i que són la base, repetim, dels canvis pràctics conceptuals, diagnòstics i terapèutics que presagiem, que desitgem i que s'acosten.

JORDI SANS-SABRAFEN