



International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsi

CANCER THERAPEUTIC RESISTANCE PROGRESS AND PERSPECTIVES

7 i 8 d'abril, 2016

COSMOCAIXA BARCELONA. C/ ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

COORGANIZED BY:



WITH THE COLLABORATION OF:



TRACTANT EL CÀNCER: LA LLUITA CONTRA LES RESISTÈNCIES

Els tractaments contra el càncer no deixen de progressar: a les millores en els diagnòstics o les cirurgies s'hi han incorporat en els últims anys tota una bateria de fàrmacs basats en l'anomenada medicina de precisió, medicaments dirigits a les característiques particulars de cada tumor per a cada pacient.

No obstant això, un nou obstacle ha sorgit en la lluita. Els tumors són capaços d'evolucionar i adaptar-se al tractament, tornant-se resistents. En certa manera es comporten com una infecció que tracta de sobreviure. Per intentar sobreposar-se a aquesta resistència, els investigadors treballen en diferents vies d'abordatge: analitzen la genètica completa dels tumors per conèixer-los millor i així definir millors tractaments, seguir la seva evolució i detectar els punts febles; al mateix temps investiguen combinacions de fàrmacs per dificultar que el tumor s'escapi de la seva acció; i des de fa uns anys desenvolupen l'anomenada immunoteràpia oncològica, la gran esperança contra el càncer dels últims temps, basada en estimular les nostres pròpies defenses per atacar i controlar el tumor. I tot això amb la mira posada en el preu creixent dels fàrmacs, que amenaça amb dificultar el seu accés general per part de la societat.

Per presentar i discutir els nous avenços, reptes i dificultats en la lluita contra el càncer, experts nacionals i internacionals es van reunir en el debat '[Cancer Therapeutic Resistance](#)'. La trobada va ser organitzada per [B·Debate](#) –una iniciativa de [Biocat](#) i de l'[Obra Social “la Caixa”](#) per promoure el debat científic–, l'[Institut Català d'Oncologia](#) (ICO) i el [Vall d'Hebron Institut d'Oncologia](#) (VHIO).

CONCLUSIONS

- Els tractaments contra el càncer han millorat en els últims anys el pronòstic de la malaltia. No obstant això, un problema que es va infravalorar en el seu dia són les resistències que els tumors desenvolupen a les teràpies, el gran obstacle ara mateix en la lluita contra el càncer.
- La immunoteràpia, l'estímul de les nostres pròpies defenses contra el tumor, és la gran esperança de l'oncologia, i en aquest sentit s'enfoca gran part de la investigació.
- Els estudis genètics a gran escala estan permetent conèixer millor les característiques de cada tumor i els seus punts febles. Les teràpies del futur passaran per combinacions de fàrmacs per dificultar que el càncer escapi de la seva acció.
- Un problema creixent és l'augment en el preu dels medicaments. Part de les solucions passen per un major diàleg entre la indústria i les administracions, a través, per exemple, dels anomenats acords per resultats (l'hospital només paga a la indústria si el seu fàrmac ha funcionat).

LES RESISTÈNCIES AL TRACTAMENT DEL CÀNCER: UN PROBLEMA DE SALUT PÚBLICA

"Fa 20 anys, aproximadament la meitat de les persones a les que es diagnosticava un càncer seguien vives al cap de cinc anys. Ara és gairebé un 70%", va assegurar [Joaquín Arribas](#), director del Programa d'Investigació Preclínica a l'Institut de Recerca de l'Hospital Vall d'Hebron, i un dels líders científics d'aquest B·Debate. Fa també gairebé 20 anys que van començar a fer-ser servir fàrmacs contra el càncer basats en la medicina de precisió: en lloc de destruir de forma global les cèl·lules que es divideixen, com fa la quimioteràpia clàssica, es dirigeixen a dianes concretes particularment alterades en les cèl·lules d'un tumor. Això fa que tendeixin a ser més eficaços i amb efectes secundaris menors. Des de llavors, la major part dels medicaments contra el càncer es basen en aquesta filosofia: "dels 45 fàrmacs aprovats entre 2009 i 2014, gairebé tots estan basats en dianes farmacològiques", va assegurar Arribas.

No obstant això, **excepte en casos molt comptats, la immensa majoria d'aquests fàrmacs acaba fracassant**. Els tumors es comporten com comunitats vives que [evolucionen de forma brutalment accelerada](#), d'una manera similar a com ho fa una infecció. Alguns d'ells seran indiferents al tractament des del primer moment. D'altres evolucionaran per buscar una sortida: aniran acumulant diferents canvis en les seves cèl·lules que els permeti sobreviure, i en molts casos ho aconseguiran. Per això és important diagnosticar de forma primerenca un tumor, perquè la cirurgia (o la seva combinació amb radioteràpia i farmacoteràpia) aconsegueixi acabar amb la totalitat de les seves cèl·lules abans que puguin progressar.

[Miquel Àngel Pujana](#), investigador a l'Institut Català d'Oncologia (ICO, l'IDIBELL) i també líder científic del B·Debate, va exemplificar el problema amb xifres: "El 2015 es van diagnosticar a l'ICO 1700 dones amb càncer de mama i 300 casos de resistència al tractament, la qual cosa té un enorme impacte en la salut, però també a nivell econòmic: **el 50% de la despesa farmacèutica per al càncer de mama es va dedicar a tractar les resistències**". Motivats per això, es va decidir crear a l'ICO i IDIBELL el programa [ProCURE](#) (Programa Contra la Resistència Terapèutica al Càncer), que engloba nou grups diferents d'investigació en la lluita contra aquest problema i del qual Pujana és director.

Davant d'aquesta situació sorgeix la següent pregunta: es va sobrevalorar la capacitat de la medicina de precisió? Per Arribas no és així. Per exemple, tractaments d'aquest tipus aconsegueixen cronificar de per vida certs casos de leucèmia i en el cas d'alguns tumors de mama hi ha ara "quatre línies de tractament que es poden succeir, quan fa uns anys no es podia fer res", comenta. El que passa és que "es va menysprear el problema perquè no es coneixia".

Ara és un assumpte fonamental, i són nombroses les vies que s'estudien per conèixer-lo millor i aconseguir minimitzar-lo. Entre elles, entendre la genètica dels tumors, la seva evolució, i estimular el sistema immunitari per lluitar-hi en contra.

L'EVOLUCIÓ D'UN TUMOR I LES SEVES FIRMES GENÈTIQUES

A mesura que una cèl·lula tumoral es va dividint, les seves cèl·lules filles van acumulant mutacions que poden ser diferents a les de les seves progenitores. Al final, resulta un conglomerat més o menys heterogeni la variabilitat de la qual marcarà si les cèl·lules són sensibles a un tractament i fins i tot si podran resistir i fer ressorgir de nou el tumor després d'un aparent èxit inicial.

El 2011, el grup d'[Elaine Mardis](#), professora de Genètica i Medicina a la Washington University School of Medicine, va participar en la **primera seqüenciació genètica completa d'un cas de leucèmia al llarg del temps**. El seu estudi va permetre comprovar quines cèl·lules responien al tractament i quines se n'escapaven. Ara els seus estudis són més ambiciosos –si és que això és possible. "En la leucèmia mieloide aguda hi ha molt pocs marcadors que ens indiquin el pronòstic, més enllà de si respon bé o no a la quimioteràpia. La genòmica ens pot ajudar a millorar-ho", va comentar Mardis. Per això [han estudiat el perfil genètic tumoral](#) de més de 70 pacients amb leucèmia. El que han vist és que si al mes persisteixen almenys un 5% de cèl·lules amb determinades mutacions, el seu pronòstic és molt pitjor. Això pot ajudar a classificar els pacients per saber si necessiten nous tractaments abans que el tumor torni a aparèixer.

L'auge de les tècniques de seqüenciació genètica i les eines informàtiques està aportant de mica en mica **grans quantitats d'informació sobre els tumors**. El càncer no és una única malaltia, es parla que hi ha almenys 200 tipus diferents i en realitat hi ha tants tumors com pacients. Però uns són més semblants a d'altres, d'aquí la necessitat d'agrupar-los, perquè en teoria cada grup respondrà millor a un o altre tractament. Un exemple d'aquestes anàlisis s'ha fet amb el càncer de còlon: el grup de [Rodrigo Dienstmann](#), oncòleg i director del Oncology Data Science (ODysSey) Group a l'Institut d'Oncologia de la Vall d'Hebron, ha estudiat a gran escala la genètica de més de 4000 d'aquests tumors i [ha establert 4 grups diferents](#), amb característiques particulars en cada un d'ells i amb un pronòstic diferent després del tractament.

Una altra forma d'agrupar-los és buscar firmes d'uns pocs gens les alteracions dels quals marquen la seva agressivitat i, en ocasions, la seva resposta a determinats fàrmacs. En el càncer de còlon, diverses d'aquestes firmes porten el nom de [Ramón Salazar](#), cap del departament d'Oncologia Mèdica a l'ICO.

Però en certs casos no n'hi ha prou amb analitzar el tumor, **també s'ha d'estudiar el seu microentorn**, el teixit que l'envolta i en el qual s'assenta. Així ho assegura [Eduard Batlle](#), coordinador del Programa d'Oncologia a l'Institut de Recerca de Barcelona. Segons Batlle, almenys en el càncer de còlon, "la tendència d'un tumor a fer metàstasi no depèn tant del càncer en si com del teixit que sosté el tumor". El que han vist és que la majoria dels gens que prediuen una recaiguda [estan actius al microentorn del càncer](#), i que la gran majoria s'activen per mitjà d'una molècula anomenada TGF- β . Per això treballen ja en fàrmacs que la inhibeixin.

ELS MODELS DEL CÀNCER

Per estudiar noves teràpies és essencial el paper dels assaigs clínics. Però abans d'arribar a provar un fàrmac en pacients cal prèviament investigar el màxim possible cada fàrmac al laboratori.

Una de les primeres formes d'analitzar com funciona i com es comporta una teràpia és provar-la en línies cel·lulars, cultius en plaques de cèl·lules tumorals immortalitzades. Però aquest és només un primer pas, molt allunyat de la realitat clínica.

Per acostar-se una mica més al "món real" s'utilitzen models coneguts com "xenografts": **fragments de tumors de pacients col·locats en ratolins de laboratori**. Aquests models són àmpliament utilitzats, per exemple, pel grup de [Carlos Caldas](#), professor d'oncologia a la Universitat de Cambridge. Fent servir grans col·leccions d'aquests models han estudiat múltiples característiques de diversos tumors: les seves mutacions, la seva epigenètica, la seva heterogeneïtat. I també busquen nous fàrmacs i combinacions eficaces per mutacions específiques.

Un pas més enllà són el que es coneix com Orthoxenografts, un model que consisteix a **implantar el tumor d'un pacient en l'òrgan corresponent del ratolí**, reproduint així més fidelment la seva biologia. Un dels màxims experts en aquest model és [Alberto Villanueva](#), responsable del grup de Quimioresistència a l'ICO i cofundador de l'*spin-off* [Xenopat](#), centrada en la generació d'aquests models. El seu ús permet, no només investigar el paper de diferents fàrmacs en tumors particulars, sinó també reproduir el curs clínic d'un pacient en concret. Introduint un fragment del seu tumor en una sèrie de ratolins es poden assajar diversos tractaments en paral·lel per intentar identificar quin és més eficaç.

LA INMUNOTERÀPIA CONTRA EL CÀNCER: LA GRAN ESPERANÇA

Tot i que el paper de les nostres defenses contra el càncer [es coneix des de finals del segle XIX](#), ha estat en els últims cinc anys quan la immunoteràpia s'ha consolidat com la nova gran esperança contra el càncer.

El nostre sistema immunitari està constantment vigilant l'aparició de presències estranyes. Quan un tumor s'origina, les seves mutacions el fan ja diferent a la resta de les nostres cèl·lules i les defenses lluiten per eliminar-lo. Però en algun moment donat poden fracassar perquè el càncer troba camins per alliberar-se'n.

Un d'aquests camins és **cobrir-se d'una espècie de capa d'invisibilitat**. Per fer-ho tenen a la seva superfície molècules com l'anomenada PD-L1, que en unir-se a les seves complementàries en

els limfòcits del sistema de defensa, anul·len la seva acció. Uns dels fàrmacs més prometedors són els anomenats inhibidors de punt de control immunitaris: anticossos que bloquegen aquesta capacitat tumoral. La seva introducció ha estat particularment eficaç a l'hora de tractar el melanoma (el càncer de pell més agressiu), i també semblen actuar en tumors com els de pulmó o ronyó. En gran part per això **la immunoteràpia contra el càncer va ser triada el 2013 com l'avenç científic més important de l'any segons la revista Science.**

Però hi ha un altre tipus de tumors en els quals aquests fàrmacs no sembla que funcionin, i no se sap exactament la raó. El grup de [Michael Karin](#), professor de Microbiologia a la Universitat de Califòrnia, investiga les possibles causes en tumors com els de pròstata, fetge o pàncrees. "El sistema immunitari lluita contra el càncer i certes quimioteràpies el poden ajudar a reconèixer-lo", va assegurar Karin. Aquesta teoria es basa, en part, en la quimioteràpia que provoca la mort d'una gran quantitat de cèl·lules tumorals i al destruir-les fa que moltes de les seves substàncies estranyes s'alliberin, facilitant que les defenses puguin *trobar-les*. Però a vegades passa una cosa paradoxal. Com va explicar Karin: "Sona increïble, però alguns limfòcits B (els limfòcits que produeixen anticossos) poden inhibir la lluita que exerceixen els limfòcits T (encarregats de coordinar la resposta immune) contra el tumor provocada per la quimioteràpia". Aquests limfòcits *rebels* semblen exercir la seva acció a través precisament de la molècula PD-L1 (la capa d'invisibilitat), de manera que "una combinació de quimioteràpia i immunoteràpia, si s'administren al mateix temps, podria ser útil en aquest tipus de tumors", va assegurar.

Una altra forma d'estimular el sistema immunitari contra el càncer són les vacunes. Encara que són una promesa des de fa anys, amb prou feines se n'ha aprovat una contra el càncer de pròstata i la seva eficàcia és més aviat escassa. Però hi ha noves estratègies que busquen augmentar exponencialment la seva força dissenyant vacunes absolutament personalitzades a base de buscar les mutacions presents en cada un dels tumors per determinar aquelles que amb més probabilitat desencadenaran una forta reacció del sistema de defensa. [En això treballa](#) el grup de [Sebastian Kreiter](#), director de l'Immune Therapy Development Center (TRON) a la Universitat Johannes Gutenberg de Mainz, i fruit de les seves investigacions han iniciat ja un assaig clínic d'una vacuna personalitzada en pacients amb melanoma.

I hi ha fins i tot una altra pota en l'abordatge de la quimioteràpia. Es tracta **d'utilitzar virus oncolítics**, virus en principi inofensius que ataquin de manera selectiva les cèl·lules tumorals. En això treballa el grup de [Ramón Alemany](#), líder del Centre de Viroteràpia a l'ICO. "Es busca que la lluita contra el tumor sigui a través del virus, però que aquest també faciliti l'acció del sistema immunitari", va comentar Alemany. D'alguna manera seria una cosa similar al paper de la quimioteràpia, que quan destrueix cèl·lules tumorals les *ensenya* al mateix temps a les defenses. Però no és senzill, perquè en molts casos els virus no arriben en quantitats adequades i perquè les defenses tendeixen a atacar més al virus que al propi tumor. Per això es treballa en solucions. Algunes d'elles: incubar de forma especial els virus per ocultar-los del sistema immunitari o inserir parts del tumor a la coberta del virus per tal que els ataquí a tots dos alhora.

D'una manera o altra, el futur sembla passar en bona mesura per la immunoteràpia, encara que no en exclusiva. Així ho va assegurar Joaquín Arribas: "en molts casos, el tractament del càncer passarà segurament per una combinació de teràpia immune i de medicina de precisió sobre dianes moleculars".

TAULA RODONA:

ELS ACTORS CONTRA EL CÀNCER EN LA RESISTÈNCIA A LES TERÀPIES

En la lluita contra el càncer els avenços científics són indispensables, però també hi tenen un paper fonamental les decisions polítiques i els costos econòmics que comporten els tractaments. Durant el B·Debate va tenir lloc una taula rodona per discutir sobre les dificultats que les noves teràpies i les seves resistències generen a nivell de la sanitat. Van participar-hi diversos actors relacionats amb l'administració, les associacions de pacients, la indústria i els investigadors, i van ser moderats pel periodista Josep Corbella.

Segons [Nieves Mijimolle](#), membre de l'[Associació Espanyola contra el Càncer](#) (AECC), "els pacients viuen la malaltia, però també viuen en aquest món, i els tractaments han patit amb la crisi". Uns tractaments cada vegada més cars, a causa del seu complex procés de desenvolupament i producció. Segons [Francesc Mitjans](#), membre de l'associació d'empreses CataloniaBio, "**cada fàrmac contra el càncer costa de mitjana uns 1000 milions d'euros**". Una dada que l'investigador Alberto Villanueva va voler matisar, entre d'altres coses perquè en aquest càlcul "hi entren també les despeses que suposen altres fàrmacs fallits". Villanueva es va mostrar crític amb part de la investigació, fonamentalment per falta d'interès de la indústria, ja que s'investiga molt més en les resistències als nous fàrmacs tot i que encara amb prou feines es facin servir, "quan encara no sabem els mecanismes de resistència a fàrmacs molt més antics que són avui en dia els que més s'administren" (i que ja han perdut els seus drets de patent).

Una de les crítiques al sistema actual espanyol de recerca és que no s'ha desenvolupat prou la innovació. Per Victoria Ureña, sotsdirectora general de Teràpia Cel·lular i Medicina Regenerativa de l'Institut de Salut Carlos III, "**a Espanya investigar sempre ha estat heroic. I innovar és kafkià**".

Però més enllà d'aquest problema, com fer que l'escalada constant de preus en els fàrmacs no perjudiqui al pacient? Tant per Nieves Mijimole com per a [Gabriel Capellà](#), responsable del Programa d'Innovació en el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, una possible millora passa pels cada vegada més freqüents **acords per resultat**, en els quals l'hospital només paga a la indústria si el seu fàrmac ha funcionat. Segons Francesc Mitjans, tot i que "cada vegada costa més desenvolupar un fàrmac, hi ha marge per al diàleg".