

BIOLOGIA DEL CÀNCER

JOSÉ LUIS ROSA i FRANCESC VENTURA

Departament de Ciències Fisiològiques. Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Departament de Ciències Fisiològiques II. Campus de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Pavelló de Govern Central, 4a planta. C/ Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat. Adreces electròniques: rosa@bellvitge.bvg.ub.es i fventura@bellvitge.bvg.ub.es

INTRODUCCIÓ

La paraula *càncer* descriu un grup de malalties caracteritzades pel creixement excessiu i descontrolat de cèl·lules que envaeixen i danyen altres teixits i òrgans, i que provoquen en molts casos la mort de l'individu. Després de les malalties cardiovasculars, el càncer constitueix la causa de mort més elevada en els països desenvolupats i s'estima que en les pròximes dues dècades es convertirà en la primera causa de mort en els Estats Units. Aquest augment de la mortalitat produïda pel càncer està relacionada amb l'increment de l'esperança de vida. A mesura que ens fem grans augmenta la possibilitat de desenvolupar un càncer, de manera que es considera l'edat elevada el principal factor de risc. En aquesta breu revisió comentarem primerament els factors externs i interns relacionats amb l'aparició de càncer, seguidament analitzarem com una cèl·lula perd el control de la seva proliferació i descriurem quins gens estan implicats en

aquest procés, continuarem comentant els mecanismes de progressió tumoral i les teràpies que s'estan aplicant actualment, i acabarem analitzant el present i el futur de la investigació sobre el càncer.

CARCINOGENÈSI

L'origen del càncer està en nosaltres mateixos: són els nostres propis gens els que, en alterar-se, originen càncer. La majoria d'aquestes mutacions es produeixen per l'acció d'agents externs coneguts amb el nom d'agents cancerígens o carcinògens. Els carcinògens són, doncs, agents que causen mutacions en protooncogens, en gens supressors i, possiblement, en gens de reparació del DNA. Aquests agents poden ésser substàncies químiques, tant naturals com generades per l'activitat industrial, agents físics com les radiacions ionitzants o ultraviolades, o agents infecciosos com alguns tipus de virus o bacteris. No tots els agents

que causen mutacions són externs al nostre cos. De fet hi ha una font intrínseca de mutacions en el DNA cel·lular a causa dels errors que la pròpia cèl·lula comet, especialment durant el procés de replicació del DNA i divisió cel·lular.

Hi ha, per tant, una major probabilitat d'acumular mutacions en el DNA a causa d'errors en la replicació i/o per l'exposició a agents cancerígens externs amb el temps, i això pot explicar l'augment exponencial observat d'incidència i de mort per càncer amb l'edat. Aquells casos en què l'aparició de càncer té lloc en persones joves són probablement deguts a una exposició excessiva a carcinògens o a l'herència d'una susceptibilitat per transmissió d'un gen (protooncogèn, gen supressor o gen de reparació) defectuós.

Conèixer els carcinògens és conèixer els factors de risc i és el primer pas en la prevenció del càncer. Estudis realitzats sobre la població dels Estats Units posen de manifest una sèrie de factors de risc:

El *tabac* és actualment responsable d'un terç de totes les morts per càncer dels Estats Units. El fet que el tabac hagi estat considerat com un hàbit social ha fomentat la indiferència social sobre les persones que fumen en públic. Això sense oblidar que el fumar també és una addicció i com a tal és difícil de deixar. La demostració que fumar és un factor elevat de risc per desenvolupar càncer no ha estat suficient per a què la gent, sobretot jove, no comenci a fumar o ho deixi. Força part d'aquest fracàs és degut a les companyies tabaqueres i a les seves campanyes publicitàries, de manera que tot això reflecteix els importants interessos econòmics que hi ha darrere d'aquest carcinogen.

Els *factors dietètics* han estat incriminats en un altre terç de les morts per càncer en els Estats Units. Estudis epidemiològics han demostrat diferències significatives en la in-

cidència de càncers entre grups de població d'acord al seu consum de carn i greixos, factors de risc, o de fruites i verdures, factors protectors. Malgrat aquests estudis, no coneixem els mecanismes moleculars que relacionen la dieta i el risc de càncer, i és per això que es recomana una dieta equilibrada amb moderació de carns i greixos, i molta fruita fresca i verdures. Curiosament una dieta similar s'aconsella per evitar malalties cardiovasculars. Entre els factors dietètics també podem destacar l'alcohol perquè el seu consum elevat sembla estar relacionat amb diferents tipus de càncers (boca, laringe, faringe, esòfag, fetge) i sobretot pel seu efecte sinèrgic amb altres factors de risc com el tabac.

Una varietat d'*agents infecciosos* ha estat implicada en aproximadament un 15 % dels càncers en les nacions desenvolupades. En destaquen els virus de l'hepatitis (càncer de fetge), alguns virus dels papil·lomes (càncer cervical), el virus Epstein-Barr (limfomes i càncer nasofaringi), un herpesvirus (sarcoma de Kaposi), i el bacteri *Helicobacter pylori* (càncer d'estómac). Mesures preventives com la vacunació (s'està utilitzant actualment amb el virus de l'hepatitis B) i la profilaxi ajudaran a disminuir el nombre de casos per agents infecciosos.

La *radiació ultraviolada* de la llum solar és freqüentment la causa dels tumors de pell encara que la majoria no produeixen mortalitat. Una excepció són els melanomes, la freqüència dels quals darrerament s'ha incrementat en els Estats Units possiblement a causa d'una excessiva exposició a la llum solar com a conseqüència de la moda de prendre el sol, en conjunció amb la destrucció paulatina de la capa d'ozó atmosfèrica, que actua com a filtre natural d'aquesta radiació a la Terra, per les emissions de compostos clorofluorocarbonats. Per tant, la *pol·lució ambiental* també és un factor de risc. De fet, s'estima que aproximadament un 5 %

dels càncers als Estats Units són deguts a exposicions ocupacionals i un altre 2 % a contaminants ambientals.

No tots els factors de risc per a desenvolupar un càncer són extrínsecs al nostre cos. Per exemple, nivells elevats i mantinguts d'hormones sexuals (estrògens i andrògens) s'han relacionat amb els càncers de mama, ovari, úter i pròstata. Un altre exemple són les síndromes canceroses hereditàries que representen aproximadament un 1 % dels càncers.

Un aspecte positiu de tots aquests factors de risc és que ens indiquen que les causes externes, no genètiques, i per tant en principi evitables, són responsables d'un 80-90 % dels casos de càncer. Per tant, conèixer les causes i evitar els factors de risc són els pilars que hauríem de mantenir i potenciar en la lluita contra aquesta malaltia. Dues ciències, en un principi allunyades com l'epidemiologia i la biologia molecular, comencen a treballar juntes per augmentar el coneixement sobre el càncer, de manera que en els propers anys la prevenció sigui la primera etapa per començar a controlar el càncer.

MECANISME I GENS IMPLICATS

Actualment s'ha descrit més d'una centena de tipus de càncer produïts pel creixement descontrolat d'una de les cèl·lules que constitueixen el nostre organisme. Malgrat aquesta diversitat, tots els tipus de càncer comparteixen un mecanisme comú: la pèrdua de control dels gens responsables d'una ordenada proliferació cel·lular. Aquesta pèrdua de control es produeix per l'alteració o mutació inicial d'algun gen que confereix una major capacitat de proliferació a una cèl·lula (origen monoclonal de càncer). Els gens diana d'aquestes mutacions són: els protooncogens, els gens supressors de tumors (també coneguts amb el nom d'antion-

cogens) i els gens de reparació de la molècula d'àcid desoxirribonucleic (DNA).

Protooncogens

Els protooncogens codifiquen proteïnes responsables d'activar la proliferació cel·lular durant el desenvolupament embrionari, morfogènesi, regeneració de cèl·lules mortes, curació de ferides i altres situacions. Aquests protooncogens poden patir una mutació que doni lloc a una forma activada que rep el nom d'oncogen. Si analitzem els oncogens trobem pràcticament tots els diferents tipus de molècules implicades en la comunicació cel·lular:

— Factors de creixement com: *sis*, la seva forma protooncogènica és la cadena B del PDGF (*platelet-derived growth factor*, factor de creixement derivat de plaquetes) associat a gliomes, sarcomes i alguns carcinomes humans; interleucina 3 (IL-3) trobada en leucèmies limfocítiques agudes; FGF-3, -4 i -5 (*fibroblast growth factors*, factor de creixement dels fibroblasts), relacionats amb carcinomes de mama, tumors d'estómac i sarcomes de Kaposi, i tumors de bufeta humans, respectivament; *wnt-5A*, associat a carcinomes de pulmó, pròstata i mama, i melanomes. S'atribueix l'oncogenicitat d'aquests tipus d'oncogens a la seva sobreexpressió.

— Receptors de membrana amb activitat tirosina quinasa com: *v-erbB*, forma truncada i activada del receptor de l'EGF (*epithelial growth factor*, factor de creixement epitecial) (*c-erbB*) que es troba amplificat en carcinomes de mama, bufeta, ronyó, gàstrics i d'ovaris, glioblastomes i melanomes; *erbB-2/neu* (receptor de l'herregulina/NDF i dels factors de creixement glials, GGF, *glial growth factor*), relacionat amb carcinomes de mama, ovari, adenocarcinomes gàstrics, de bufeta, de pulmó, i de cap i coll; *met* (receptor del factor de creixement de l'hepatòcit, HGF, *hepatocyt growth factor*),

associat a carcinomes d'estómac, tiroide, hepatocel·lular, gliomes i sarcomes; *ret* (una subunitat del receptor del factor neurotròfic derivat de glia, GDNF, *glial derived neurotrophic factor*) s'ha trobat activat en tres síndromes hereditàries que produeixen l'aparició de tumors humans específics (neoplàsies múltiples endocrines MEN 2A i MEN 2B, i els carcinomes medul·lars familiars de tiroide, FMTC). Les formes protoncogèniques d'aquests receptors tenen activitat tirosina quinasa que és activada per la unió del factor. Les formes mutades presenten normalment activació constitutiva de la seva activitat quinasa. En alguns casos, la seva sobreexpressió és suficient per produir oncogenicitat.

– Receptors sense activitat tirosina quinasa com: *TSH-R* (receptor de l'hormona hipofisiària tiròtropa) mutat i activat en carcinomes de tiroide; *IL-2-R*, *IL-3-R* i *GM-CSF-R* (receptors dels factors de creixement de cèl·lules hematopoètiques IL-2, IL-3 i GM-CSF, respectivament) associats amb leucèmies.

– Tirosines quinases intracel·lulars com: *src* (primer oncogen retroviral aïllat en el sarcoma de Rous en pollastres i primera tirosina quinasa descrita); *yes*; *abl*, activada en leucèmies agudes i mielocítiques cròniques per translocació cromosòmica; *fgr*, sobreexpressat en limfòcits B transformats pel virus d'Epstein-Barr. Algunes d'elles es troben unides a membrana, fet generalment necessari per a la seva activitat transformant, per mitjà de la incorporació de residus lipídics. La seva capacitat oncogènica és produïda també per pèrdua de la seva regulació negativa localitzada a la regió carboxiterminal.

– Proteïnes adaptadores citoplasmàtiques com: *crk*, una proteïna adaptadora amb dominis SH2. La presència de dominis SH2 permet interaccions proteïna-proteïna que es troben implicades en diverses etapes de les vies de transducció de senyals proliferatives on intervien tirosina quinases.

– Proteïnes transductores citoplasmàtiques com: *ras*, una proteïna que uneix GTP i que es caracteritza perquè algun dels membres de la seva família (*H-ras*, *K-ras* o *N-ras*) es troba mutat en un 30 % de tots els tumors humans. S'ha trobat mutat en càncers de pàncrees (90 %), carcinomes de còlon (50 %), seminomes (40 %), adenocarcinomes de pulmó (30 %), carcinomes de tiroide (25 %) i melanomes (20 %). L'activació d'aquestes proteïnes s'efectua per unió de GTP en resposta a senyals induïdes pels receptors de membrana. Aquesta activació és transitòria, passant a un estat inactiu (unit a GDP) per mitjà d'una activitat GTPasa intrínseca i estimulada per enzims específics. Les mutacions transformants de *ras* es produeixen per mutacions puntuals que eliminen aquesta activitat GTPasa intrínseca, mantenint-la constitutivament activada.

– Proteïnes citosòliques amb activitat serina/treonina quinasa com: *raf*, relacionat amb el càncer de pulmó i activat en leucèmies; i *mos*, trobat en adenomes de les glàndules salivals. Aquestes dues proteïnes es troben involucrades a les vies de transducció dels mitògens que condueixen a l'activació de la via de les MAP quinases. L'activació continuada d'aquestes quinases per sobreexpressió, en el cas de *mos*, o deguda a la pèrdua de les regions de regulació negativa, situades en l'extrem aminoterminal de *raf*, condueix a la transformació cel·lular. Altres serina/treonina quinases oncogèniques però de les quals n'és menys coneguda la relació amb càncers humans són: la família de les proteïnes quinases C (PKC); *v-akt*; *pim-1*; *cot*; i *tpl-2*.

– Factors de transcripció com *myc*, activat per translocació i amplificació en limfomes, leucèmies i carcinomes; *jun* i *fos*, que constitueixen el factor de transcripció AP-1, es troben sobreexpressats en càncers de pulmó i osteosarcomes, respectivament; *erb-A*, relacionat amb el receptor de l'hormona

tiroïdal T3 i trobat alterat en leucèmies, carcinomes de còlon, pulmó, fetge, estómac i mama. Actualment s'han descrit més de quaranta oncogens que codifiquen factors de transcripció.

– Proteïnes que participen directament en el cicle cel·lular com: la ciclina D1, sobreexpressada en adenomes de tiroide, en limfomes de cèl·lules B, en alguns càncers de mama (15-25 %), en carcinomes de cap i coll, d'esòfag, i de pulmó. La seva capacitat oncogènica es basa en la fosforilació de la proteïna retinoblastoma (Rb) per complexos de la ciclina D amb les quinases dependents de ciclines CDK4 o CDK6. Una sobreexpressió de ciclina D ocasionaria la hiperfosforilació permanent de Rb, que conduiria a la pèrdua del punt de control en la transició entre les fases G1 i S del cicle cel·lular. Altres gens com els membres de la família *cdc25* (A i B, però no el C), que codifiquen fosfatases que activen les CDK, són potencials oncogens que s'han detectat sobreexpressats en carcinomes de mama primaris (32 %) i semblen estar relacionats amb un increment de l'angiogènesi i, per tant, amb un mal pronòstic de supervivència dels pacients.

– Proteïnes implicades en la mort cel·lular com *bcl-2*, que es troba sobreexpressat en limfomes fol·liculars de cèl·lules B, en neuroblastomes, en carcinomes de còlon i pròstata, i en altres. L'acció oncogènica de *bcl-2* no és deguda a un augment de la proliferació sinó a una inhibició de la mort cel·lular per apoptosi (mort cel·lular programada) de cèl·lules que d'altra manera no podrien resistir la limitació de factors de creixement i altres condicions adverses.

Gens supressors de tumors

Els gens supressors de tumors tenen la funció de mantenir la cèl·lula en un estat de repòs o d'activar processos apoptòtics en aquelles cèl·lules en què es detectin anoma-

lies en el DNA quan s'està replicant. A causa d'aquestes funcions no és estrany que aquests gens siguin reguladors del cicle de divisió cel·lular, del procés d'apoptosi, de l'adhesió cel·lular, i del manteniment de l'estabilitat genòmica davant de l'acció d'agents externs. Actualment, hi ha descrita més d'una quinzena de gens supressors. Alguns exemples d'aquests gens són: 1) retinoblastoma (*Rb*), un regulador de la fase G₁/S del cicle cel·lular que s'ha detectat mutat en un 50 % dels càncers humans i es troba associat a retinoblastomes, osteosarcomes, carcinomes de còlon, pulmó, mama, bufeta, pròstata, esòfag, úter, i a algunes leucèmies; 2) *p53*, que codifica una proteïna multifuncional (controla el cicle cel·lular, la replicació i reparació del DNA, l'estabilitat del genoma, l'apoptosi i el creixement tumoral) i es troba mutat també en aproximadament el 50 % dels tumors humans (s'ha trobat en càncers de: pulmó, mama, fetge, ovari, bufeta, cervell, estómac, esòfag, sarcomes, limfomes, leucèmies, malaltia de Li-Fraumeni) a causa, normalment, de mutacions puntuals que originen la substitució d'un aminoàcid per un altre i inactiven la proteïna; 3) els gens *MTS1* i *MTS2*, que codifiquen els inhibidors p16, p19 i p15 dels complexos ciclina D-CDK4 i ciclina D-CDK6 que són actius durant la fase G₁, s'han trobat mutats – algun d'ells – en càncers de pàncrees, de vies biliars, d'esòfag, de bufeta, de pulmó, de ronyó, de pròstata, leucèmies limfoblàstiques agudes, gliomes, tumors de cap i coll, i en famílies amb susceptibilitat hereditària a melanomes i càncer de pàncrees; 4) els gens *BRCA1* i *BRCA2*, que codifiquen proteïnes l'activitat de les quals encara no està definida amb claredat, s'han trobat delecionats en la majoria de casos de càncer de mama hereditari, el gen *BRCA1* s'ha trobat també delecionat en el 80 % dels càncers familiars i esporàdics d'ovari, i el gen *BRCA2* en un 20-40 % dels càncers de mama

esporàdics; 4) els gens *APC*, *MCC* i *DCC*, que codifiquen proteïnes que participen en l'adhesió cel·lular, es troben mutats en carcinomes de còlon i, en el cas del *DCC*, també es troba inactivat en carcinomes d'estómac, pàncrees, mama, pròstata, endometri, esòfag, bufeta i en leucèmies, gliomes i tumors de cèl·lules germinals masculines; 5) el gen *DPC4*, que intervé en la transmissió del senyal inhibidor de la proliferació cel·lular, es troba mutat en carcinomes pancreàtics i en tumors colorectals; 6) i el gen *wf1*, que codifica un factor de transcripció que regula normalment de manera negativa la transcripció de gens implicats en la proliferació cel·lular, s'ha trobat mutat en pacients amb la síndrome de Denys-Drash i en pacients amb predisposició hereditària a desenvolupar tumors de Wilms (càncer de ronyó).

Gens de reparació

Els gens de reparació del DNA són els responsables de resoldre els errors produïts en la incorporació dels nucleòtids durant la replicació del DNA (gens MMR: *mismatch repair*) i de reparar les alteracions de la molècula de DNA induïdes per agents externs (gens NER: *nucleotide excision repair*). Mutacions d'algun d'aquests gens de la maquinària de reparació del DNA produirien múltiples mutacions del genoma (fenomen conegut amb el nom de fenotip mutador). Comencem a conèixer gens de reparació que pertanyen a un d'aquests dos grups com: els gens *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* i *PMS2* de la família MMR implicats en el càncer colorectal hereditari del tipus no polipós (HNPCC, de l'anglès hereditary non-polyposis colorectal cancer); els gens *GTBP* i *MSH3* també de la família MMR i associats en carcinomes colorectals esporàdic i d'endometri, respectivament; i els gens *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG*, *CSA* i *CSB* de la família NER, i involucrats en síndro-

mes hereditàries com la síndrome de Cockayne i la tricotiodistròfia, no relacionades amb tumors, o com la xerodermia pigmentada relacionada amb melanomes malignes.

Perquè es desencadeni un procés tumoral, s'ha de produir la conjunció de lesions genètiques en els protooncogens i en els gens supressors. El protooncogen ha d'experimentar una mutació que el converteix en oncogen. I s'ha de produir una altra mutació que inactivi un dels gens supressors, de manera que es produeix una pèrdua de la facultat de posar fre a la proliferació generada per l'oncogen. Si la mutació es produeix en algun gen de reparació del DNA, això comportarà múltiples mutacions del genoma que tindran efectes cancerígens quan afectin els protooncogens i els gens supressors. El descobriment del paper decisiu de protooncogens i gens supressors en la carcinogènesi va promoure l'estudi detallat dels gens implicats. Així, es van aïllar i caracteritzar els gens prèviament esmentats, i molts altres, i es va veure que mutacions d'aquests gens (per deleció o inserció de nucleòtids, per translocació del gen, o per substitució puntual d'un nucleòtid) originaven processos de transformació cel·lular. Aquests estudis van permetre conèixer el paper d'aquests gens en aquests processos i descobrir rutes de senyalització essencials per regular el control de la divisió i de la diferenciació cel·lulars.

PROGRESSIÓ TUMORAL

La metàstasi és la principal causa de mort dels pacients de càncer. Anomenem metàstasi la invasió per les cèl·lules canceroses d'òrgans distants del lloc inicial on es va originar el procés de transformació maligna. La metàstasi és tan sols la fase ulterior del procés de creixement desordenat inherent a tot procés tumoral. Sabem que el càn-

cer és el resultat de l'acumulació de mutacions en protooncogens, en gens supressors i en gens de reparació del DNA que poden explicar l'augment de la proliferació cel·lular. Aquesta acumulació progressiva de mutacions origina en primer lloc una hiperplàsia o creixement desordenat, i després invasivitat cel·lular, vascularització o angiogènesi i finalment la metastasi. Actualment molts estudis estan adreçats a conèixer les molècules i els mecanismes moleculars que regulen el procés de metastasi. S'ha demostrat que aquest procés comença amb un fenomen d'invasivitat consistent en una pèrdua de l'adhesió intercel·lular, una degradació de la matriu extracel·lular, i un augment de la mobilitat.

– La *reducció de l'adhesió intercel·lular* causa la separació de les cèl·lules veïnes. Durant aquest procés s'ha observat una variació, normalment una disminució, de les proteïnes d'adhesió intercel·lular com l'E-cadherina (en càncers de mama, carcinomes ductals), les catenines, les integrines (en carcinomes de mama i de còlon disminueixen, i augmenten en càncers de cap i coll, bufeta, pulmó i còlon), la FAK (*focal adhesion kinase*, quinasa d'adhesió focal) que augmenta en càncers de mama i còlon, el receptor de l'àcid hialurònic CD44 (càncer colorectal, de pulmó, de cap i coll) o la glicoproteïna tenascina (carcinomes colorectals i astrocitomes).

– La *degradació de la matriu extracel·lular* és deguda a un augment de l'activitat proteolítica com a conseqüència de l'expressió i secreció de proteases. Es coneixien alguns tipus de proteases que estan involucrades de forma variable en diferents tipus de càncers com les metal·loproteases (col·lagenases 1 i 3, gelatinases, estromelisines, proteases de membrana), les serïna proteases (uPA i tPA), les sisteïna proteases (cathepsines B, C, H i L) i les aspartic proteases (cathepsina D).

– Les cèl·lules canceroses mostren una *major mobilitat* que les normals i aquesta mo-

bilitat s'incrementa amb l'augment del seu potencial invasiu i metastàtic. Aquest moviment pot estar estimulat per agents quimiotàctics com l'HGF (*hepatocyte growth factor*, factor de creixement de l'hepatocit), l'AMF (*autocrine motility factor*, factor de mobilitat autocrina) els FGF (*fibroblast growth factor*), el PDGF, els IGF (*insulin-like growth factors*: I i II; factors de creixement semblants a la insulina: I i II) i les IL (*interleukines*: 6 i 8; interleucines: 6 i 8). Actualment es creu que la migració cel·lular es produeix per la formació seqüencial de protrusions com filopodis, lamel·lipodis i pseudopodis, formades per filaments entrecreuats d'actina en zones concretes sota la membrana cel·lular denominades unions focals. En aquest procés estan involucrades integrines, diverses quinasas (PI3K, FAK i PKC), proteïnes G (de les famílies Rho, Rac i Cdc42) i les seves proteïnes reguladores, i altres proteïnes associades a actina o presents en les unions focals.

A més del fenomen d'invasivitat cel·lular, el creixement tumoral requereix una vascularització paral·lela per arribar a ésser una metastasi. Aquesta vascularització es produeix mitjançant la formació de nous vasos sanguinis a partir dels vasos preexistents (fenomen conegut amb el nom d'angiogènesi). Això permetrà al tumor primari accedir a nutrients per créixer i disseminar les seves cèl·lules canceroses pel torrent sanguini. Al final, quan alguna cèl·lula que hagi sobreviscut a l'extravasació colonotzi algun teixit distant, s'iniciarà el creixement de nous tumors. Actualment s'utilitza la densitat de vasos com a factor pronòstic significatiu dels càncers de mama i pròstata. S'han descrit una sèrie de factors amb activitat angiogènica com els FGF (bàsic i àcid), els VPF (*vascular permeability factors*, factors de permeabilitat vascular), l'HGF, la IL-8, el TNF- α (*tumor necrosis factor α* , factor de necrosi tumoral), les prostaglandines E₁ i E₂, l'angiogenina, el PD-ECGF (*platelet-derived endothe-*

lial cell growth factor, factor de creixement de la cèl·lula endotelial denvat de plaquetes), la tenascina i la integrina $\alpha_v\beta_3$. També s'han identificat factors amb activitat antiangiogènica com el TGF- β (*transforming growth factor β* , factor de creixement transformador β), els interferons (α , β i γ), el TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases 1*, teixit inhibidor de metal·loproteïnes), la trombospondina 1, la vitamina D₃, la IL-1, el PF-4 (*platelet factor 4*, factor 4 de plaquetes) i derivats hormonals com el tetrahidrocortisol o el 2-metoxiestradiol.

En alguns tipus de càncer coneixem alteracions en oncogens i gens supressors implicats en el desenvolupament del tumor. El model més estudiat de progressió tumoral ha estat el càncer de còlon humà. En aquest model s'ha pogut observar com els diferents estadis de progressió es corresponen amb l'aparició i l'acumulació de mutacions en gens concrets. De manera que podem associar cada estadi amb l'aparició d'un gen mutat. La primera alteració detectada a l'epiteli normal és freqüentment la deleció d'un fragment del braç llarg del cromosoma 5 que inclou el gen *APC* (poliposi coliadematosa). Quan l'adenoma creix (més d'un centímetre de diàmetre) apareixen mutacions en *K-ras* i, posteriorment, s'observen delecions en diferents cromosomes, generalment el 18 i el 17, que inclouen el gen *DCC* i *p53*, respectivament. Aquestes mutacions ja provoquen l'aparició de carcinomes invasius. Aquests gens no són exclusius i ja comencen a identificar-se altres gens que s'han trobat mutats associats a algun estadi com són: el TGF β -*RII* (epiteli normal), el *DPC4* (adenoma), i el *bcl-2* (carcinomes).

TERÀPIES

Es podria pensar que els tumors, que són el resultat d'una proliferació cel·lular

descontrolada i que a causa de les mutacions dels gens expressen proteïnes aberrants, haurien d'ésser diana de l'acció del sistema immunitari. Però s'ha observat que diverses respostes immunitàries estan reduïdes en pacients amb càncer, de manera que podem dir que les cèl·lules tumorals són molt poc antigèniques. A causa d'aquesta ineficàcia del nostre sistema immunitari per a reconèixer i eliminar les cèl·lules tumorals, necessitem tractaments, que eliminin o, com a mínim, frenin aquest creixement descontrolat. Les dues dificultats principals que troben les teràpies són la necessitat d'eliminar totes les cèl·lules canceroses i la manca d'especificitat dels tractaments, que no poden distingir les cèl·lules canceroses de les sanes. Si analitzem tant la incidència com la mortalitat per càncer, observarem que continua augmentant, fet que indica que encara no disposem de teràpies eficaces contra el càncer. Això no significa que en alguns tipus de càncer no s'hagin aconseguit avenços significatius, com en les leucèmies i alguns limfomes, utilitzant els trasplantaments de medul·la òssia. Però en la majoria de tipus de càncer els avenços són petits (estómac, còlon, ovari, coll uterí) o pràcticament nuls (pulmó, fetge, melanoma, esòfag, cervell, mama, pàncrees).

El punt més crític és la detecció del tumor. Una vegada diagnosticat, la qüestió més urgent és conèixer si el tumor està localitzat o si hi ha metàstasi. Una detecció precoç i localitzada del tumor augmenta considerablement les possibilitats d'èxit en el tractament. El millor tractament actualment per als tumors sòlids és la cirurgia. La cirurgia es complementa amb altres teràpies com són la radioteràpia, la quimioteràpia i, en alguns casos, l'hormonoteràpia. La radioteràpia intenta impedir la proliferació de les cèl·lules tumorals mitjançant la seva irradiació amb raigs X i γ . S'ha demostrat que la molècula de DNA

és una de les dianes de la radiació i que les lesions en aquesta molècula causen la mort cel·lular. Un problema obvi d'aquesta teràpia és la seva inespecificitat; per tant, s'ha d'utilitzar de manera molt localitzada per a evitar els efectes secundaris sobre les cèl·lules normals. La quimioteràpia emprava substàncies químiques citotòxiques que destrueixen les cèl·lules canceroses. Aquesta és una teràpia que s'empra normalment com a complementària a la cirurgia i, donada la poca especificitat dels agents quimioteràpics, sempre s'ha d'avaluar que les dosis emprades siguin més beneficioses per a la destrucció de les cèl·lules tumorals que els seus efectes secundaris tòxics sobre les cèl·lules normals. Aquests fàrmacs quimioteràpics pertanyen a dos grups: els que actuen sobre la molècula de DNA, inhibint-ne la síntesi, i els que actuen sobre components citoplasmàtics, com el citoesquelet o els microtúbuls, inhibint la divisió cel·lular. El major inconvenient de la quimioteràpia és que les cèl·lules tumorals amb el temps es fan resistents a l'acció d'aquests agents quimioteràpics i, per tant, això condueix a la pèrdua de l'eficàcia d'aquests tractaments i a l'aparició d'un tumor ara resistent a aquest tipus de fàrmacs. L'hormonoteràpia s'empra en alguns tipus de càncers on s'ha observat un efecte hormonal sobre la progressió tumoral. Això ocorre, per exemple, en els càncers de mama i pròstata, on els estrògens i andrògens actuen com a promotors tumorals augmentant la proliferació de les cèl·lules tumorals. La teràpia consisteix en l'administració d'agonistes dèbils que redueixen els efectes de l'hormona; més recentment, s'estan utilitzant antagonistes per bloquejar completament la resposta hormonal. Com en el cas de la quimioteràpia, aquests tractaments tenen inconvenients citotòxics secundaris i els seus efectes són transitoris perquè les cèl·lules tumorals amb el temps es fan resistents a aquests fàrmacs.

PRESENT I FUTUR DE LA BIOLOGIA DEL CÀNCER

Després de descriure breument la gran complexitat de factors involucrats en el càncer, podem constatar que en la gènesi i desenvolupament d'aquesta malaltia estan involucrats els mecanismes moleculars que són necessaris per a la viabilitat cel·lular. Per aquesta raó, la curació del càncer és molt difícil, si no impossible, ja que encara que es poguessin identificar i eliminar tots els factors de risc externs (tàbac, dieta...) encara quedaria un factor intern impossible d'eliminar, que és la nostra naturalesa multicel·lular. Aquesta naturalesa és una font d'errors o mutacions deguts a la necessària replicació cel·lular per poder viure. Algunes d'aquestes mutacions les heretem de pares a fills (síndromes hereditàries) i altres simplement les anem adquirint durant la nostra pròpia existència. A més edat, major nombre de mutacions i, per tant, la possibilitat de patir càncer augmenta amb l'esperança de vida. És per això que hauríem d'aprendre a viure amb aquesta malaltia i dirigir els nostres esforços a controlar-la. Per poder viure amb càncer, és del tot necessària una teràpia anticancerosa amb fàrmacs apropiats. Malgrat el gran avenç científic que s'ha fet en els darrers anys en aquest camp, actualment no disposem de tractaments suficientment eficaços contra el càncer. Fins fa poc temps, la manera de trobar un fàrmac amb propietats anticanceroses es basava en la cerca (*screening*), moltes vegades a l'atzar, de substàncies químiques que tinguessin la capacitat d'inhibir la proliferació cel·lular de línies tumorals (assajos de citotoxicitat). D'aquesta manera es van trobar inhibidors genèrics de la síntesis d'àcids nuclèics (DNA i RNA) i inhibidors de la divisió cel·lular, prèviament esmentats. Actualment, els coneixements adquirits sobre els mecanismes d'acció de protooncogens, gens supressors i gens de re-

paració del DNA permeten la cerca més selectiva i planificada d'agents terapèutics més específics i menys tòxics que actuïn sobre aquests gens o les vies on estan implicats. Fruit d'aquest treball són una sèrie d'agents desenvolupats per diferents companyies farmacèutiques que ja s'estan utilitzant en assajos clínics i formaran part de les teràpies del futur. Alguns d'aquests nous agents quimioterapèutics són: *anticossos* que bloquegen els receptors específics de factors de creixement com HER2 (càncer de mama) o EGF (càncers de ronyó, pròstata, mama, cap i coll); *inhibidors de tirosina quinases* que inhibeixen receptors de factors de creixement com EGF o PDGF (gliomes); *inhibidors de la farnesiltransferasa* que inhibeixen l'activitat de Ras (mutat en el 30 % dels tumors); *inhibidors de quinases dependents de ciclins* (CDK) que bloquegen el cicle cel·lular (diferents tumors); seqüències nucleotídiques de RNA complementàries (*antisenses*) de bcl-2 per disminuir l'expressió d'aquesta proteïna i restablir l'apoptosi cel·lular (limfomes i altres tumors); *virus recombinants amb p53* per restablir la pèrdua d'activitat d'aquesta proteïna supressora de tumors (mutada en el 50 % dels tumors); *adenovirus dissenyats* per matar selectivament cèl·lules en les quals p53 no és funcional (cèl·lules tumorals). Com podem veure, les teràpies anticanceroses del futur (*anticossos, antisenses, virus, inhibidors específics...*) es basen en el coneixement adquirit de la biologia molecular i cel·lular del càncer i és per això que hem de continuar augmentant aquest coneixement bàsic per a poder en un futur, si no eradicar, sí com a mínim controlar el càncer.

Observant la investigació feta sobre el càncer en els darrers vint anys, podem concloure que hem augmentat molt el nostre coneixement sobre aquesta malaltia. Avui coneixem factors que la poden originar, mecanismes moleculars i cel·lulars implicats en el seu origen i progressió, gens

reguladors de la proliferació cel·lular la mutació dels quals està relacionada amb processos cancerígens i que a vegades s'utilitzen com a marcadors d'estadis de la progressió tumoral, fàrmacs que inhibeixen processos bàsics de la divisió cel·lular... Aquests estudis que hem anat enumerant en aquest article ens permeten extreure moltes consideracions i ens agradaria destacar les següents com a conclusions: 1) la millor manera de combatre el càncer consisteix en evitar els factors de risc, ja que la majoria són evitables i, per tant, la identificació de nous factors de risc (estudis epidemiològics) i les campanyes de concienciació de la població (conferències, premsa, ràdio, televisió...) sobre els efectes d'hàbits inadequats són de màxima necessitat; 2) la detecció precoç és vital per a una teràpia més efectiva i, per aquesta raó, el coneixement dels gens involucrats (protooncogens, gens supressors, gens de reparació) i les seves formes mutades relacionades amb processos cancerígens és imprescindible per detectar els tumors (utilitzant tècniques com la de la reacció en cadena de la polimerasa, PCR) en els primers estadis, per seguir l'evolució tumoral, i per a la identificació de predisposició genètica a contreure alguns tipus de càncer; 3) el càncer com a malaltia possiblement sigui impossible d'eradicar perquè està associat a la nostra pròpia naturalesa multicel·lular; 4) el coneixement dels mecanismes moleculars i cel·lulars és fonamental per al disseny de noves teràpies que en un futur no molt allunyat ens permetin morir amb aquesta malaltia però no d'aquesta malaltia.

AGRAÏMENTS

Els autors agraeixen l'ajuda rebuda del Dr. Ramon Bartrons i de Cristina Cruz en l'elaboració d'aquest article. Els estudis realitzats per aquest grup estan subvencionats

pel Ministerio de Educación y Ciencia (SAF98-0129 i PM-0171) i la Generalitat de Catalunya (97SGR-74).

BIBLIOGRAFIA

- BAILAR, J. C.; H. L. GORNIK (1997). «Cancer Undefeated». *New England Journal of Medicine*, núm. 336, pàg. 1569-1574.
- BARINAGA, M. (1997). «From Bench Top to Bedside». *Science*, núm. 278, pàg. 1036-1039.
- BISHOP, J. M. (1997). «Cancer: What Should Be Done?». *Science*, núm. 278, pàg. 995.
- FEARON, E. R. (1997). «Human Cancer Syndromes: Clues to the Origin and Nature of Cancer». *Science*, núm. 278, pàg. 1043-1050.
- HARTWELL, L. H.; P. SZANKASI; C. J. ROBERTS; A. W. MURRAY; S. H. FRIEND (1997). «Integrating Genetic Approaches into Discovery of Anticancer Drugs». *Science*, núm. 278, pàg. 1064-1068.
- HONG, W. K.; M. B. SPORN (1997). «Recent Advances in Chemoprevention of Cancer». *Science*, núm. 278, pàg. 1073-1077.
- HUNTER, T. (1997). «Oncoprotein Networks». *Cell*, núm. 88, pàg. 333-346.
- KRAMER, B. S.; R. D. KLAUSNER (1997). «Grappling with Cancer Defeatism versus the Reality of Progress». *New England Journal of Medicine*, núm. 337, pàg. 931-4 i 937-938.
- MASSAGUÉ, J. (1998). «TGF- β Signal Transduction». *Annual Review of Biochemistry*, núm. 67, pàg. 753-791.
- MUÑOZ, A. (1997). *Cáncer. Genes y Nuevas Terapias*. Ed. Hélice.
- PERERA, F. P. (1997). «Environment and Cancer: Who Are Susceptible?». *Science*, núm. 278, pàg. 1068-1073.
- PERUCHO, M. (1998). «Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites». *Investigación y Ciencia*, (juny), pàg. 46-55.
- PONDER, B. (1997). «Genetic Testing for Cancer Risk». *Science*, núm. 278, pàg. 1049-1054.
- SIDRANSKY, D. (1997). «Nucleic Acid-Based Methods for the Detection of Cancer». *Science*, núm. 278, pàg. 1054-1058.