

---

## 7. LES DARRERES TERAPÈUTIQUES ANTICANCÈROSES

---

Alfred Giner-Sorolla\*

Les més prometedores metodologies de terapèutica anticancerosa es fonamenten en l'activació de la resposta immune. En fase inicial es troben així mateix tècniques basades en l'enginyeria genètica i la inducció d'apoptosi (mort cel·lular programada). Entre les metodologies d'immunoteràpia destaca l'ús de limfòcits activats i manipulats genèticament. Dins del camp de la quimioteràpia, el desenvolupament de productes naturals constitueix un objecte de recerca actual. S'espera que amb les noves terapèutiques, junt amb mesures preventives en especial la quimioprofilaxi, hom podrà reduir en un 50 % la incidència i mortalitat de càncer durant la present generació.

### 7.1. INTRODUCCIÓ

---

Entre les modalitats de tractament del càncer, apareixen per ordre cronològic, la cirurgia, la radiació, la quimioteràpia i les manipulacions biològiques entre les quals figuren la immunoteràpia, els moduladors de la resposta biològica i, en fase experimental i força prometedora, l'enginyeria genètica. Malgrat els grans avenços que s'han realitzat en el camp de l'oncologia, tant en el desxiframent de l'etiologia com en el de la terapèutica, la diagnosi i la prevenció, el càncer és un misteri voltat d'enigmes i encara no s'ha assolit un tractament efectiu. Això no vol dir que si coneguéssim exactament

---

\* College of Medicine. University of South Florida. Tampa. EUA.

quin és el mecanisme íntim de la transformació neoplàstica, tot seguit trobaríem una cura. Tenim els exemples clàssics de la tuberculosi i més recentment el de la sida, que malgrat el profund coneixement del mecanisme i de la composició dels agents causants, no-gensmenys ens trobem impotents per aturar llur acció patològica. En el cas de la tuberculosi es va trigar més de 70 anys a trobar una terapèutica eficient, des del descobriment del bacil responsable de la malaltia, i el mateix pot succeir amb la sida i el càncer.

Un camp com és el de l'oncologia, sotmès a un continu debat entre les diverses tendències i opinions respecte a quina és la millor terapèutica, quina és la seva causa i quina la millor manera de prevenir la malaltia, no és d'estranyar la freqüent disparitat que s'observa entre les diverses escoles de pensament. Els pessimistes diuen que no s'ha avançat gaire respecte al tractament quimioteràpic, que consideren com a merament pal·liatiu. La gent continua morint de càncer i ens trobem impotents per a tractar tipus de càncer tan comuns com el de pulmó, pròstata, pàncrees, fetge, ossi, entre altres. Els optimistes, en contrast, diuen que un considerable progrés s'ha realitzat en les últimes dècades en el tractament de tumors com el de Hodgkin, leucèmies, testicular, cutani i altres, i que de no tenir cap fàrmac l'any 1950, se'n troben avui més de 70.

## 7.2. PERSPECTIVES EN LA VACCINOTERÀPIA CONTRA EL CÀNCER

---

Idealment, la vacunació anticàncer constituïria una major defensa contra el càncer, com ho és en una diversitat de malalties infeccioses. Es presenten dificultats per a aconseguir una vacuna eficaç contra la proliferació de les cèl·lules canceroses: per als tipus de càncer d'etiologia vírica hom podria obtenir una vacuna que pogués prevenir i/o curar la malaltia; per a altres tipus de tumors malignes —la majoria— d'etiologia desconeguda, on trobem una gran diversitat (existeixen més de 600 tipus de càncer), és impossible per ara, poder dissenyar una vacuna eficient, si bé s'adrecen esforços en diverses direccions per a la seva preparació. En un altre context i com a exemple de possibilitats, en països de l'Àfrica i Àsia, on una gran proporció del tipus de càncer és d'origen víric —el càncer hepàtic associat a l'hepatitis C, limfomes del sistema del virus Eps-

tein-Barr, i el càncer d'úter—, una elevada proporció d'aquests tipus de neoplàsia es podria prevenir per vacunació.

Gràcies als assaigs que s'han dut a terme per a altres tipus de càncer, com ara el melanoma, un dels tumors malignes de major dificultat de tractament, es pensa de dissenyar vacunes emprant molècules definides de glicoproteïnes o glicolípidis en lloc de l'ús de cèl·lules senceres o extractes de cèl·lules de composició incerta. Aquesta tècnica pot obrir un ampli camp per a la preparació de molècules amb modificacions químiques adequades o l'ús de transportadors proteïnics o d'antígens conjugats. D'altra banda, la recerca en el camp de la immunoteràpia cel·lular, com es descriurà més endavant, per les tècniques desenvolupades per Rosenberg, ofereix un major grau de possibilitat terapèutica. Investigacions concomitants adreçades a una vacinoteràpia consisteixen en l'estudi de pacients de càncer que experimenten regressions espontànies, sense cap terapèutica i en la investigació del rol d'oncogens, que forneixen els tumors humans amb una major quantitat d'antígens específics (Cole i Gruber, 1992).

És ben òbvia la necessitat de noves estratègies en el tractament terapèutic del càncer; les tècniques actuals de cirurgia, radiació i quimioteràpia poden controlar el càncer en una certa proporció de malalts. Amb tot i això, la incidència del càncer i la mortalitat continuen essent elevades i els efectes tòxics de la radiació i de la quimioteràpia, a part de la brutalitat que representa el tractament quirúrgic, fan atractiva l'ús de la immunoteràpia, atesa la seva selectivitat i relativament baixa toxicitat. En les darreres dècades s'ha intentat la tècnica immunoterapèutica basant-se en l'estimulació de la resposta immune de l'hoste envers l'atac del tumor; hom suposava que utilitzant la immunització específica o inespecífica es podria augmentar el grau de resposta immune de l'hoste. Aquesta terapèutica no va ésser suficientment reeixida en el combat dels tumors establerts.

Una millora decisiva en immunoteràpia és la tècnica desenvolupada a l'Institut Nacional del Càncer dels EUA, per Rosenberg (1988), és anomenada *immunoteràpia adoptiva* o *terapèutica de transferència de cèl·lules*. Aquesta nova metodologia consisteix essencialment a extraure aquelles cèl·lules que estan involucrades en la defensa immune d'un malalt de càncer i «entrenar» aquestes per a reaccionar contra les cèl·lules canceroses del malalt. Mitjançant l'ús d'una limfocina, la interleucina-2 (IL-2), s'aconsegueix activar

els limfòcits extrets del pacient, que després d'incubar-los s'injecten al malalt; aquests limfòcits activats s'anomenen *cèl·lules LAK*, és a dir, *cèl·lules agressives activades per IL-2* (*lymphokine-activated killer cells*). La immunoteràpia basada en l'administració de *cèl·lules LAK*, amb interleucina-2, o l'ús d'interleucina-2 tota sola, arriba a curar fins a un 20 % dels casos tractats. Ara bé, aquest tractament té l'inconvenient dels efectes secundaris i de l'elevat cost, són necessaris centres hospitalaris especialitzats i s'ha emprat tan sols en pacients amb melanoma avançada o amb càncer renal.

Si bé els resultats obtinguts amb la tècnica de les *cèl·lules LAK* no eren totalment satisfactoris, nogensmenys indicaven un camí que podia donar lloc a tècniques de superior eficàcia, emprant una metodologia anàloga. Així en el mateix laboratori de Rosenberg, basant-se en experiments previs amb animals, s'empra un procediment en el qual es fa una excisió del tumor del pacient, un nòdul, d'uns 3 centímetres de diàmetre, del qual s'extrauen uns 50 milions de *cèl·lules canceroses*, que són cultivades amb interleucina-2 fins que totes les *cèl·lules canceroses* moren i són reemplaçades per unes *cèl·lules* que han proliferat i de les quals s'administren 200.000 milions; aquestes *cèl·lules* s'anomenen *limfòcits infiltrats de tumors* (TIL, *tumor infiltrating lymphocytes*), i s'administren al pacient junt amb la interleucina-2. La resposta terapèutica a aquest tractament arriba fins a un 55 % dels casos en què s'ha emprat, o sia, més del doble dels casos curats per la tècnica de les *LAK*. El mode d'acció de les *cèl·lules TIL* s'ha demostrat mitjançant l'ús de *cèl·lules* marcades amb elements radioactius, que han indicat que gran part de les *TIL* es dirigeixen envers les *cèl·lules canceroses*, on s'acumulen i les destrueixen, no tan sols per contacte directe, sinó també mitjançant la producció de limfocines capaces d'intercedir en el procés de destrucció de les *cèl·lules tumorals*. Atès que la terapèutica basada en les *TIL* emprava una tècnica d'administració similar a la de les *LAK*, es presenten els mateixos efectes secundaris, si bé amb una menor intensitat, ja que requereix menys dosis d'interleucina-2 (Rosenberg *et al.*, 1988).

Un pas més endavant es va realitzar al mateix laboratori de Rosenberg i consisteix a extraure una porció del tumor del pacient de melanoma i fer créixer les *cèl·lules TIL* amb el mètode descrit en el paràgraf anterior. Al cap de dues setmanes s'introdueix en una porció de les *cèl·lules TIL* un gen que depèn de l'activitat d'un retrovirus (virus RNA) obtingut d'un ratolí. Una ve-

gada es detecta que s'ha aconseguit una lateració de les cèl·lules canceroses del pacient, es fan proliferar aquestes per incubació en paral·lel amb les TIL originals tot combinat amb interleucina-2. Així s'ha descrit per primera vegada la utilització de gens per a un tractament terapèutic, i s'ha obert la possibilitat d'aplicació a altres camps, com per exemple, en els diversos aspectes d'immuno-deficiències intenses. Ha estat aquesta tècnica, la primera que ha aconseguit el permís de la Food and Drug Administration dels EUA, que empra tècniques d'enginyeria genètica (Rosenberg *et al.*, 1990).

### 7.3. INDUCCIÓ D'APOPTOSI PER AGENTS ANTINEOPLÀSTICS

---

Ha estat demostrat recentment que la majoria d'agents contra el càncer actuen per inducció d'apoptosi en les cèl·lules canceroses susceptibles. El fet de la diversitat tan àmplia d'agents amb mecanismes d'acció terapèutica tan diferents que indueixen a l'apoptosi, suggereix que la citotoxicitat no és determinada per una acció directa del fàrmac sobre la cèl·lula maligna, sinó per induir en la cèl·lula la capacitat d'adoptar la mort cel·lular programada o apoptosi. El fenomen de l'apoptosi fou descrit per Wyllie (1980) com un procés de mort fisiològica, distint del que és la mort patològica, la necrosi, que és provocada per infecció, trauma o radiació ionitzant i que es caracteritza per una activació de l'endonucleasa endògena. S'ha descrit com una manera de suïcidi cel·lular programat, ja que la mort apareix com a resultat de processos dins de la cèl·lula (mort fisiològica) a diferència de la necrosi, que ho és per factors exògens (mort patològica). El nom *apoptosi* prové del grec i vol dir 'caiguda de fulles', però no solament està implicat en el fenomen de la caiguda de fulles, sinó que és un fenomen generalitzat que no tan sols és responsable de la mort cel·lular, sinó que intervé en el desenvolupament dels metazous i de les plantes.

Les investigacions en aquest camp s'adrecen a trobar substàncies que d'una manera específica puguin destruir les cèl·lules canceroses sense atacar les normals; el fet esmentat sobre la gran varietat d'agents, des de glucocorticoides, inhibidors de topoisomereses, agents alcoilants, antimetabòlits fins a antihormones, indicaria la presència d'una ruta comuna d'acció, que estaria mitjançada per di-

versos gens. S'ha suggerit que la identificació dels productes dels gens que combinen l'estímul amb la resposta terapèutica, i d'aquesta manera determinar la sensibilitat i la resistència cel·lular, constituïran dianes per a nous tipus d'agents. Aquests fàrmacs permetrien obtenir respostes per a aquells tipus de càncer que són quimioresistents (Hickman, 1992).

#### 7.4. ALTRES PERSPECTIVES EXPERIMENTALS EN TERAPÈUTICA ANTICANCEROSA

---

Amb major o menor grau de desenvolupament existeixen als EUA noves estratègies fonamentades en teories de diversa índole. Així per exemple, cal citar la proposada tecnologia *antisense*, que es basa en la preparació d'agents que tenen com a diana els oncogens i les rutes dels senyals intracel·lulars en què participen. Així s'han investigat inhibidors de diverses kinases d'aminoàcids i inhibidors del receptor del lligand del factor de creixement. El potencial per a interferir en els processos de transcripció i de translació mitjançant la tecnologia *antisense*, es fonamenta en l'especificitat implícita en l'aparellament de les bases d'àcids nucleics. Un avantatge de dissenyar agents amb bases d'àcids nucleics en lloc de proteïnes, és la seva menor complexitat estructural, així com la capacitat d'actuar en un estadi primerenc de l'expressió del gen. El principi experimental en què es basa la tècnica *antisense* consisteix en l'ús d'oligodesoxinucleòtids de fila simple, en especial els anàlegs dels metilfosfonats, i fosfotiolats (Lemoine, 1992). Amb aquests oligonucleòtids s'assoleix una especificitat suficient compatible amb el manteniment de les propietats fisicoquímiques de la molècula, que permet la penetració en la cèl·lula diana, que s'acobli en la filera corresponent del DNA o RNA i que així pugui mantenir una adequada concentració per a la desitjada activitat biològica. Per a traslladar aquesta tècnica a l'ús clínic manca informació bàsica, que tan sols es podrà obtenir amb un major esforç tant de síntesi química, com d'experimentació *in vitro* i *in vivo* per a determinar el potencial d'aquesta tècnica en el tractament del càncer, però que sembla prometedora (Reynolds, 1992).

Una altra estratègia de què s'ha fet ressò la premsa recentment com una innovació és la que s'ha donat el nom sensacional de la «bomba del càncer». És una metodologia que no apareix per pri-

mera vegada, ja que des dels anys 60 als EUA i al Canadà es varen intentar similars experiments, i més encara, hom pot remuntar-se a Paul Ehrlich, el pare de la quimioteràpia, amb la seva tècnica de combinar una proteïna amb derivats d'anilina.

Aquesta metodologia implica la conjugació d'un anticòs específic respecte a un determinat tipus de cèl·lula cancerosa amb un agent quimioteràpic; així, teòricament, hom pot aconseguir que l'anticòs transporti l'agent anticancerós a la superfície de la cèl·lula cancerosa, i la destrueixi. Inicialment s'empraven elements radioactius que es podien combinar covalentment amb la proteïna de l'anticòs, com ara el fòsfor i el iode radioactius. En el nostre laboratori vàrem intentar l'acoblament d'un anticòs específic amb diversos antimetabòlits (6-mercaptapurina i 6-cloropurina), a causa de l'escàs percentatge de molècules del fàrmac combinades amb l'anticòs, la conjugació resultant no posseïa l'esperada propietat terapèutica (Vidal Gómez *et al.*, 1974). En els experiments que s'han descrit en la premsa dels laboratoris Bristol Myers Squibb de Nova Jersey, s'empren anticossos monoclonals específics obtinguts per enginyeria genètica, que posseeixen una major especificitat per reconèixer i per fixar-se sobre determinades proteïnes que es troben en la membrana de la cèl·lula cancerosa. Aquest anticòs es va combinar amb un antibiòtic anticancerós, la doxorubicina, i es va obtenir segons sembla dels experiments en animals, el 100 % de curació en aquells en què s'havien trasplantat cèl·lules de tumors malignes humans. En cas de trobar-se, en propers estudis clínics, que aquesta tècnica és efectiva, constituïria un avenç considerable, ja que permetria administrar una dosi d'antibiòtic molt inferior a la que s'usa correntment, amb la qual cosa es disminuirien els efectes tòxics i a més augmentaria l'eficàcia.

Una altra metodologia que s'ha proposat fonamentada en el concepte de la diferenciació cel·lular és l'ús de diverses substàncies que *in vivo* posseeixen la propietat de produir la regressió de la cèl·lula cancerosa a una de diferenciada, normal. Existeix una gran diversitat de substàncies que, almenys experimentalment, transformen les cèl·lules neoplàstiques en normals. Malgrat les extenses investigacions amb l'ús de fàrmacs que han donat en animals resultats positius com a reductors del creixement tumoral, com ara la hexametilbisacetamida, ateses les dosis elevades que cal administrar per a aconseguir algun resultat, no s'ha pogut fins ara difondre aquesta tècnica més enllà (Narayanan, 1989).

Havent estat la glàndula tímica un dels principals elements de defensa del cos contra infeccions i càncer, i pel fet que amb l'edat aquesta glàndula experimenta una atrofia amb la consegüent disminució de les hormones que constitueixen els vectors d'aquesta activitat biològica, s'ha dissenyat una sèrie de compostos de síntesi, a part dels extractes que es poden obtenir del timus, que constitueixen el que s'ha anomenat *agents timomimètics*. Entre diversos laboratoris que als EUA es dediquen a aquestes investigacions, ha estat el nostre a la Divisió d'Immunofarmacologia del Col·legi de Medicina a la Universitat de Florida del Sud, on s'han emprès, des de fa uns 10 anys, extenses investigacions tant d'extracció i identificació de la complexa composició de les hormones tímiques com, d'altra banda, de la síntesi d'agents que, basant-se en l'estructura dels components de les bases d'àcids nucleics, exerceixen una acció immunoestimulant que hom pot aplicar tant contra el càncer com contra els virus (Giner-Sorolla, 1992). Així hem sintetitzat una substància de composició senzilla seguint el principi farmacològic, que ja s'emprà en quimioteràpia, de modificar mínimament tot agent mimetitzant, per obtenir millors resultats. L'agent, 5'-metilfosfoinosina, s'ha mostrat en assaigs *in vitro* i *in vivo* com a estimulant dels elements cel·lulars de defensa immune, tant pel que fa a un augment en la proliferació com en la potenciació de l'activitat biològica (Hadden *et al.*, 1992). Els resultats en assaigs preclínic en l'actualitat, respecte a la manca de toxicitat i eficàcia, han de ser avaluats per entrar en la plena utilització clínica. Aquest procés sol trigar uns anys (de mitjana, des del descobriment d'una nova droga medicinal fins al seu ús clínic sol invertir-se de 5 a 10 anys i una quantitat considerable de diners, uns 200 milions de dòlars). D'aquí la lenta evolució que experimenta el desenvolupament de nous medicaments de tota mena.

## BIBLIOGRAFIA

---

- COLE, J. D. III; GRUBER. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84 (1992), p. 18.  
GINER-SOROLLA, A. *Treballs Soc. Cat. Biol.*, 43 (1992), p. 25.  
GINER-SOROLLA, A. [*et al.*]. *Int. J. Immunopharm.*, 14 (1992), p. 555.  
HICKMAN, J. A. *Cancer and Metast. Rev.*, 11 (1992), p. 121.  
LEMOINE, N. R. *Cancer Topics*, 8 (1992), p. 11.



- NARAYANAN, V.; MAGRATH, I. [ed.]. *New directions in cancer treatment*. Berlín: Springer, 1989, p. 227.
- REYNOLDS, T. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84 (1992), p. 288.
- ROSENBERG, S. A. *Ann. Surgery*, 208 (1988), p. 121.
- ROSENBERG, S. A. [et al.]. *N. Engl. J. Med.*, 319 (1988), p. 1676.
- ROSENBERG, S. A. [et al.]. *N. Engl. J. Med.*, 323 (1990), p. 570.
- VIDAL GÓMEZ, J.; GREENBAUM, J. H.; GINER-SOROLLA, A. *J. Heter. Chem.*, 12 (1975), p. 273.
- WYLLIE, A. H. *Nature*, 284 (1980), p. 555.