

Oncologia a principis del segle XXI

Conferència inaugural del Centenari de l'Institut d'Estudis Catalans al Palau de la Música Catalana, Barcelona, 16 d'octubre de 2006

JOAN MASSAGUÉ I SOLÉ

La recerca oncològica recent ens ha revelat secrets prèviament impenetrables sobre l'origen i el desenvolupament dels tumors. Els nous medicaments que han sorgit d'aquest progrés han convertit en indolents algunes formes de càncer que anteriorment eren letals. Però els beneficis clínics, tot i ser tangibles, són encara mínims. Què cal, doncs, per a dominar el càncer en les properes dècades? Cal, clarament, una integració més estreta entre els investigadors que treballen al laboratori i els experts clínics. Però per a materialitzar la promesa actual calen, sobretot, actituds socials, culturals i polítiques que facilitin la incorporació de l'ètica científica a la vida quotidiana i als interessos nacionals.

Dos principis de segle

A principis del segle XX, quan Prat de la Riba i els seus col·legues debatien la idea de crear l'Institut d'Estudis Catalans, els oncòlegs de l'època mantenien també el seu propi debat. El dels oncòlegs era sobre l'aspecte més preocupant del càncer, és a dir, la dispersió del tumor a òrgans vitals, el fenomen anomenat *metàstasi*. Intrigat pel comportament desigual dels

diversos tumors en aquest sentit, el cirurgià britànic Stephen Paget havia proposat recentment la teoria de «la llavor i el sòl». Al seu entendre, les cèl·lules malignes disseminades d'un tumor (les «llavors») colonitzen aquells teixits (els «sòls») que els són propicis gràcies a compatibilitats mútues. Per exemple, Paget imaginava que els tumors de mama produeixen metastasis en els ossos i el fetge, més que no pas en la melsa, perquè la medulla òssia i el teixit hepàtic deuen oferir condicions òptimes per a la multiplicació de les cèl·lules de càncer de pit. Aquesta visió, tanmateix raonable, va topar ben aviat amb antagonistes. L'oncòleg James Ewing, de l'Hospital Memorial de Nova York, refutava les idees de Paget amb un argument de pes. La distribució de les metastasis depèn principalment de les rutes de disseminació del tumor, deia Ewing. Així, els tumors de còlon produeixen metastasis principalment en el fetge, perquè el fetge és el primer òrgan visitat per la circulació sanguínia de procedència intestinal. Per a Ewing, la mecànica de cèl·lules tumorals atrapades en els capil·lars sanguinis era una realitat més palpable que no pas els factors del sòl imaginats per Paget. El debat s'havia atiat, i ha evadit tota resolució fins que, un segle més tard, hem vist que tots dos, Paget i Ewing, tenien raó!

Armats amb el fruit de diverses dècades d'inversió en recerca, els oncòlegs de principis del segle XXI estan aclarint de manera accelerada els misteris del càncer. En paral·lel amb l'adquisició de nous coneixements, han sorgit tècniques de diagnosi que permeten identificar la presència de tumors quan encara es troben en estat incipient i es poden eliminar amb més facilitat. Les millores progressives en els mètodes clàssics d'intervenció —cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia— han reduït considerablement la mortalitat en certes formes de càncer. Els medicaments que s'anomenen col·lectivament *quimioteràpia*, que són efectius però pateixen de manca d'especificitat, han començat a ser substituïts, o almenys complementats, per medicaments de disseny específicament dirigits contra falles concretes del procés tumoral. Els primers èxits d'aquestes noves teràpies, el llibre genètic obert per la recent seqüenciació del genoma humà i, en general, la convergència de diverses disciplines contra el càncer són elements notables que formen part d'un horitzó present ple d'oportunitats formidables. Trobem les arrels d'aquest procés en l'arrencada de l'oncologia molecular durant la dècada de 1970 i la inversió feta per certs governs, filantrops i indústries en aquest repte científic.

Eclosió de l'oncologia molecular

Els avenços en biologia sovint provenen de l'estudi de casos extrems, de rareses biològiques. El cas extrem de sarcomes aviàries transmesos en pollastres pel virus descobert per Peyton Rous a Nova York a principis del segle XX va donar lloc, dècades més tard, als descobriments de John Michael Bishop i Harold Elliot Varmus sobre l'origen dels *oncogenes* o gens causants

de càncer. Va resultar que els oncogens són versions alterades de gens altrament normals del nostre genoma. Amb aquests descobriments, seguits de molts altres de similars, quedava establert que el càncer és una malaltia derivada d'alteracions en el nostre propi genoma, és a dir, el càncer és una malaltia de base genètica.

Naturalment, que el càncer tingui una base genètica no vol dir necessàriament que el càncer sigui una malaltia heretable. L'herència de fortes predisposicions a certs càncers és un fet conegut, però un fet rar en la població humana. La gran majoria de mutacions oncogèniques causants de tumors en humans no són heretades, sinó adquirides accidentalment en unes quantes cèl·lules entre els bilions que constitueixen el nostre organisme. Les nostres cèl·lules poden adquirir mutacions de manera accidental per l'exposició a agents externs químics (per exemple, el fum de tabac) o físics (per exemple, la radiació solar ultraviolada). També es poden adquirir mutacions oncogèniques per errors comesos per les mateixes cèl·lules durant el procés de copiar una vegada i una altra el seu genoma quan es multipliquen per mantenir vius els nostres teixits.

Tant si són adquirides per l'efecte d'agents externs, per errors interns o per transmissió hereditària, les mutacions oncogèniques constitueixen la base del càncer. Per tant, els oncòlegs del darrer quart del segle XX es van abocar a l'escrutini dels càncers en l'àmbit molecular. La identificació dels gens mutats i de les proteïnes alterades que aquests gens codifiquen va esdevenir l'obsessió col·lectiva d'aquest camp. Aquests esforços han revelat el paper de moltes d'aquestes molècules en els processos tumorals, així com la seva funció normal en els nostres teixits sans. Inevitablement, aquests nous coneixements han començat també a produir beneficis clínics, un exemple dels quals és el cèlebre cas del Gleevec.

El petit gran triomf del fàrmac Gleevec

Les leucèmies són malalties canceroses de les cèl·lules de la sang. N'hi ha de moltes classes segons el tipus de cèl·lula sanguínia que afecten i segons les mutacions oncogèniques que les originen. Una de les leucèmies més greus, fins fa poc incurable, és la leucèmia mieloide crònica o CML (*chronic myeloid leukemia*). La diagnosi de la CML està basada en la presència del cromosoma Filadèlfia en les cèl·lules canceroses. Aquest cromosoma aberrant va ser descrit l'any 1960 per un grup d'oncòlegs d'aquella ciutat, que van advertir que les cèl·lules de la CML presentaven una dotació normal de vint-i-tres parells de cromosomes, però que el cromosoma 22 tenia una forma estranya. Aquesta alteració era deguda a una barreja del material genètic amb el cromosoma 9. Amb l'adveniment de la tecnologia molecular durant els anys vuitanta, es va descobrir que aquesta «translocació» entre cromosomes tenia com a resultat la formació d'un gen híbrid, el producte del qual és la proteïna BCR-ABL, formada pel «cap» de la proteïna normal BCR i la «cua» de la proteïna normal ABL. Normalment,

l'ABL funciona com una proteïna enzimàtica que controla la divisió cel·lular de manera equilibrada. Però, en el context anormal del producte de fusió BCR-ABL, la porció ABL adquireix una activitat desmesurada i provoca la multiplicació incessant de les cèl·lules precursors dels glòbuls blancs: tenim una leucèmia.

De manera gradual però efectiva, els esdeveniments van transformar aquests productes de la recerca de laboratori en curació gairebé miraculosa. A mitjan anys noranta, els químics d'una companyia farmacèutica van trobar que un dels seus productes de síntesi era actiu contra la BCR-ABL en el tub d'assaig. En tractar-se d'una leucèmia poc freqüent (menys d'un centenar de casos diagnosticats anualment a Catalunya), el possible nou remei tenia poques perspectives de mercat. Malgrat tot, l'entusiasme d'investigadors externs va convèncer la companyia de tirar endavant les proves clíniques del fàrmac en pacients el 1999. Els resultats van demostrar alta efectivitat contra la CML i baixa toxicitat, la qual cosa va forçar que l'any 2001 s'aprovés immediatament el nou fàrmac, ara conegut com a Gleevec.

Un dels grans temors en el tractament del càncer és que qualsevol residu de tumor que quedi després del tractament pugui adquirir resistència al medicament i pugui expandir-se de nou, ara amb impunitat. De fet, succeeix així en els malalts de CML després d'un o dos anys de tractament amb Gleevec. Però la recerca i el coneixement han triomfat de nou. Preveient el possible problema, els investigadors han determinat els mecanismes de resistència i ja han descobert, han provat i han posat en pràctica clínica una segona generació de fàrmacs que protegeix contra la resistència al Gleevec. Al mateix temps, el Gleevec ha trobat noves indicacions en altres càncers fins ara incurables, com per exemple un tipus determinat de tumor gàstric. I el mercat del Gleevec no és tan petit com semblava: les vendes anuals avui superen els 2.000 M €.

Malgrat aquesta història encoratjadora, hem de dir que el cas del Gleevec representa l'excepció i no la norma en la lluita contra el càncer. La majoria dels tumors tenen una biologia molt més complicada que la CML i, per tant, exigeixen una estratègia terapèutica més difícil. La CML és originada per una única alteració oncogènica, la formació de l'oncogen BCR-ABL. En canvi, molts altres tipus de càncer, incloent-hi els càncers més comuns, són resultat de l'acumulació progressiva de mutacions en diferents gens d'una mateixa cèl·lula. Al contrari del BCR-ABL, la majoria dels oncogens no causen càncer per si mateixos. Múltiples mecanismes de control i vigilància sobre el comportament de les nostres cèl·lules asseguren l'eliminació d'aquelles cèl·lules que manifesten conductes sospitoses. Per a caure en un estat obertament oncogènic, les nostres cèl·lules han d'acumular múltiples mutacions que permetin burlar tots aquests mecanismes de control. És molt difícil que una cèl·lula sana arribi a tornar-se cancerosa. Però, quan hi arriba, aquesta cèl·lula esdevé un delinqüent complex i perillós. Les següents consideracions de caire sociològic ajudaran a veure-ho.

Sociologia cel·lular: urbanitat, terrorisme i càncer

Fa centenars de milions d'anys, alguns organismes unicel·lulars van decidir d'agrupar-se en colònies més o menys organitzades. Viure en societat tenia més avantatges a l'hora de fer front a les hostilitats de l'entorn, però la convivència exigia renunciar a certs graus de llibertat. Per exemple, resultava socialment inacceptable que una cèl·lula de la comunitat es dividís o es mogués al seu aire. Aquestes decisions depenien del consens de les veïnes, que, per mitjà de consignes moleculars, influïen en la conducta de la cèl·lula pel bé comú. El diàleg entre les cèl·lules que es constituïa d'aquesta manera s'ha anat desenvolupant i enriquint al llarg de milions d'anys. Una bona part dels nostres vint-i-cinc mil gens es dediquen a aquesta tasca. Molècules conegudes com a *hormones, factors de creixement, receptors, mediadors* o *reguladors* constitueixen la xarxa d'informació i resposta que manté l'ordre entre les cèl·lules dels nostres teixits. Entendre com funciona aquesta xarxa per tal de controlar la divisió cel·lular és un tema fascinant i un dels grans objectius de la recerca.

Un altre gran objectiu és esbrinar com fracassa el diàleg entre les cèl·lules en el càncer. Bàsicament, el càncer és el resultat de les alteracions genètiques en unes quantes cèl·lules que les porten a desobeir les normes essencials d'urbanitat. Les cèl·lules canceroses es comporten d'una manera cada vegada més desafortunada. Fan mal ús dels estímuls de proliferació i desatenen les pautes de moderació. La interacció amb les veïnes esdevé obertament anti-social i delictiva. No respecten l'acció policíaca del sistema immunitari. Acaben per trencar les barreres físiques que encapsulen el tumor i es llancen a la comesa sinistra que ha de semblar de cèl·lules tumorals l'organisme sencer. D'aquesta sembra sorgeixen colònies tumorals en òrgans vitals: metàstasis. Com terroristes a distància, aquestes colònies representen la culminació de l'evolució antisocial de les cèl·lules canceroses, que són altament letals. Combatre les metàstasis és, doncs, un gran repte en la lluita contra el càncer. Ara bé, contràriament al procés del Gleevec contra la CML, si es volen combatre les metàstasis caldran combinacions de molts fàrmacs aplicats de manera personalitzada segons el perfil de la malaltia en cada pacient.

Metàstasis

Continua sent un enigma com s'escampen els tumors i com provoquen la mort, però no pas perquè no s'hi faci prou atenció. Durant més d'un segle, els biòlegs que estudien el càncer han mantingut la tesi que les metàstasis són resultat de la combinació de les cèl·lules tumorals circulants amb els teixits de destí permissius. Tanmateix, dècades d'escrutini de les bases moleculars del càncer s'han centrat sobretot en les causes de la transformació oncogènica i l'emergència incipient del tumor, sense endinsar-se en la qüestió més complexa de quins són

els passos que segueixen les cèl·lules tumorals cap a la metastasi: com interaccionen amb el seu microentorn, com entren en la circulació i com colonitzen un òrgan distant. De manera progressiva, però, en tot l'àmbit ha quallat la realitat que els tumors són alguna cosa més que una massa de cèl·lules transformades. S'ha fet evident un renovat interès sobre el problema de les metastasis, i per un bon motiu: la metastasi és la causa del 90 % de les morts per tumors sòlids.

La metastasi és un problema complex de biologia cel·lular complicat per un problema agut de la genètica. Les lesions metastàtiques es desenvolupen a causa de l'adaptació de les cèl·lules tumorals genèticament inestables a un entorn no receptiu. Aquesta adaptació implica la selecció de trets favorables de les cèl·lules canceroses i el reclutament necessari de trets similars en l'estroma colonitzat. La capacitat que té el tumor de generar cèl·lules que tinguin aquest comportament requereix una transformació oncogènica exhaustiva, però que es pot produir quan el tumor és encara minúscul. L'origen i la naturalesa d'aquests trets són temes difícils d'esbrinar, però finalment, gràcies als avenços recents des del punt de vista conceptual i tecnològic, s'han obert les portes per a resoldre'ls. Un dels marcs conceptuals que ha permès aquests avenços es basa en Darwin i en el seu plantejament sobre l'evolució.

L'evolució darwiniana dels tumors

Un dels conceptes subjacents del nostre estudi és que la metastasi prové de l'evolució d'una població de cèl·lules canceroses genèticament modificades sota la pressió selectiva d'un entorn que imposa unes normes molt estrictes sobre el comportament cel·lular. Bàsicament, això explica per què un tumor pot alliberar milions de cèl·lules diàriament a la circulació, encara que només una minoria aconsegueix de colonitzar un òrgan distant. El fet que el procés metastàtic sigui tan poc eficient implica que els teixits sans es comporten amb hostilitat envers les cèl·lules tumorals invasores. Això no és pas sorprenent. El genoma d'un organisme altament desenvolupat com el nostre procura que es mantingui l'ordre en els seus teixits. Per a arribar a la metastasi, les cèl·lules canceroses han d'incomplir, per tant, moltes normes i evitar moltes barreres que s'han anat sofisticant al llarg de centenars de milions d'anys d'evolució de l'organisme. Per tant, podem considerar la metastasi com un procés evolutiu darwinianà, configurat per la selecció de llinatges de cèl·lules canceroses genèticament heterogènies dins l'ecosistema altament desenvolupat d'un organisme.

La cascada biològica de la metastasi involucra passos concrets: la pèrdua d'adhesió cel·lular, l'increment en la capacitat motora i invasiva, l'entrada en la circulació, la sortida cap a un altre teixit i, finalment, la colonització de l'òrgan distant. El treball pioner d'Isaiah J. Fidler en la dècada de 1970 a partir de l'anàlisi experimental de les metastasis va demostrar que només uns clons minoritaris dins de poblacions de cèl·lules d'un tumor tenien la

capacitat de produir metàstasis. Això implicava que les cèl·lules en cada lesió metastàtica provenien d'una cèl·lula excepcional que havia migrat d'un tumor primari i que havia aconseguit d'adquirir els trets necessaris per a generar amb èxit el procés metastàtic.

Els avenços tecnològics recents permeten la validació d'aquests conceptes a partir de l'anàlisi de mostres clíniques. El fet de poder perfilar molecularment el càncer a partir del genoma ens ha permès d'entendre més bé els tumors primaris que formen les metàstasis. Les anàlisis per microxip han posat de manifest que els gens que s'expressen en els tumors primaris tenen una alta correlació amb la possibilitat d'una recidiva metastàtica a la llarga. Un resultat recent d'aquest treball és la identificació d'alteracions específiques que permeten que les cèl·lules tumorals formin metàstasis en òrgans concrets, com ara les metàstasis del càncer de mama en els ossos i en els pulmons. Aquestes observacions ens permeten reconsiderar com, quan i on les cèl·lules canceroses adquireixen els trets genètics que causen metàstasis, i com l'activitat d'aquests gens es podria impedir amb combinacions de fàrmacs nous o existents.

Sobre l'origen de les espècies de metàstasis

Els tumors primaris no distribueixen metàstasis en els òrgans d'una manera arbitrària. Després d'analitzar les manifestacions canceroses secundàries en una sèrie d'autòpsies de víctimes del càncer de mama, Paget, el 1889, va proposar que les cèl·lules canceroses disseminades, o «llavors», només colonitzen microentorns d'òrgans, o «sòls», que siguin compatibles amb el seu creixement. L'observació clínica de pacients de càncer dóna suport a la noció que els esquemes circulatoris, tan afavorits per Ewing durant la dècada de 1920, per si mateixos no expliquen enterament que hi hagi indrets preferits per a les metàstasis. Per exemple, el càncer de mama sistèmic sovint produeix metàstasis en els pulmons, els ossos, el fetge i el cervell, tot i que aquests òrgans no tenen una connexió circulatoria directa amb els teixits del pit. El càncer de pròstata avançat té un patró més selectiu de recurrència metastàtica, ja que els ossos en són l'indret predominant, mentre que els òrgans viscerals, com ara els pulmons o el fetge, rarament hi estan implicats. Els melanomes oculars produeixen metàstasis, amb una concreció sorprenent, en el fetge, i els sarcomes, en els pulmons.

Quins són els determinants moleculars i cel·lulars d'aquests tropismes metastàtics tan singulars? Avenços recents estan començant a aclarir les bases moleculars i cel·lulars d'aquest aspecte cabdal de la metàstasi. Actualment, es considera que hi ha almenys dos tipus de determinants que afecten el creixement metastàtic en un indret concret. En primer lloc, cal que s'hagi iniciat un nínxol premetastàtic viable en l'òrgan de destí que faciliti la supervivència inicial de les cèl·lules tumorals quan arribin a aquest òrgan altrament no receptiu. Subseqüentment, la cèl·lula metastàtica invasora ha de manifestar les funcions necessàries per a colonitzar el nou indret.

Si ens fixem en el fet que teixits com ara la medul·la òssia, el pulmó i el cervell tenen una composició molt diferent des del punt de vista estructural i cel·lular, podem concloure que aquests teixits exerceixen pressions selectives molt diferents contra les cèl·lules canceroses que provenen d'un tumor de mama distant. La conseqüència lògica d'aquest plantejament és que les cèl·lules que produeixen metastasis en òrgans diferents han de ser representants d'espècies metastàtiques diferents encara que provinguin originalment del mateix tumor. Cada espècie metastàtica ha de tenir els atributs necessaris per a sobreviure i prosperar en l'entorn que li correspon: els ossos, els pulmons o el cervell.

Les condicions diferents de les diverses illes Galápagos van seleccionar evolutivament espècies diferents de pinsà, tal com va assenyalar Darwin amb tant d'incert. Les diverses espècies de metastasis en els diversos teixits podrien ben bé haver estat seleccionades per un procés similar. Si acceptem aquesta premissa, podem imaginar l'aplicació pràctica següent. Imaginem una malalta que pateixi un estat avançat de càncer de mama amb lesions metastàtiques en diversos òrgans. Aquestes metastasis alliberen de manera constant cèl·lules tumorals a la circulació, cèl·lules que es van congregant en el líquid de l'espai pleural que envolta el pulmó. De fet, una complicació típica en un estat avançat del càncer de mama és una àmplia acumulació de líquid pleural, que cal drenar. El líquid drenat, que normalment es descarta, pot servir com a font de cèl·lules metastàtiques per a l'estudi. D'acord amb la nostra lògica, aquestes cèl·lules representen una mescla de les diverses espècies metastàtiques procedents de diversos òrgans del pacient. Utilitzant tècniques de laboratori, podríem destriar d'aquestes cèl·lules les que produeixen metastasis en els ossos, les que en produeixen en els pulmons o les que ho fan en el cervell. A partir d'aquests materials podríem descobrir els gens i les funcions que permeten que cada un d'aquests grups de cèl·lules pugui colonitzar un òrgan concret.

De fet, actualment es duen a terme amb èxit experiments com aquests. El fet d'aïllar i comparar les diverses cèl·lules metastàtiques d'un mateix pacient fa que puguem discernir els gens i les funcions que permeten les metastasis en òrgans concrets. Com que aquests gens són mediadors de la metastasi, proporcionen al mateix temps dianes per a intervencions farmacològiques. Contra aquests gens o els seus productes podríem desenvolupar nous fàrmacs o aplicar fàrmacs ja existents en unes combinacions dictades pels resultats d'aquesta recerca.

El futur de la lluita contra el càncer

L'entusiasme de la present crònica d'avenços contra el càncer no ens ha de fer oblidar que els beneficis clínics d'aquests desenvolupaments són encara molt modestos. De fet, devem una bona part del progrés recent en oncologia clínica a un ús més sofisticat de la quimioteràpia clàssica i a la millora de la cirurgia, la radioteràpia i les tecnologies de visualització dels

tumors. També hi ha progrés en l'ús del propi sistema immunitari amb noves vacunes que previnguin les infeccions víriques que predisposen al càncer: vacunes contra el virus de papil·loma per a prevenir el càncer cervical i contra el virus de l'hepatitis B per a prevenir el càncer de fetge. Les campanyes contra el tabac fan reduir la incidència del càncer de pulmó i les mamografies i les colonoscòpies permeten una detecció precoç i un tractament més eficaç dels càncers de mama i de còlon. Aquests mètodes continuaran sent els mitjans principals de prevenció i de control del càncer en els pròxims anys.

En quin punt del camí ens trobem per a arribar a entendre les bases genètiques i biològiques de tots els càncers? Diria que en tres dècades de recerca oncològica moderna hem après probablement el 20 % del que hauríem de saber. Ara bé, això no vol dir que ens calguin dotze dècades més per a tota la resta! Com que l'adquisició de coneixement rellevant és un procés progressiu, hauríem d'haver acabat d'aquí a tres dècades. I quan podrem controlar de manera satisfactòria els tipus principals de càncer? Aquesta és una pregunta més difícil de respondre. Si per «controlar» el càncer entenem tenir el mateix nivell de control que exercim sobre les malalties infeccioses en els països industrialitzats, llavors assolirem aquest objectiu a mitjan segle. De tota manera, com la majoria de malalties infeccioses, el càncer és un subproducte de la vida, i com més temps visquem, més càncers tendiran a acumular els nostres organismes. Catalunya i Espanya en conjunt s'enfronten a les mateixes realitats demogràfiques que la resta del món industrialitzat. Una esperança de vida més alta comportarà una incidència més alta de càncer en la població.

Cal que la nostra societat, pel propi interès nacional, estigui ben preparada per a fer front a aquestes realitats. En l'àmbit de la recerca, hem arribat al punt en què els avenços més significatius són el resultat del treball en equip entre els experts clínics i els científics que treballen als laboratoris. Si estan aïllats els uns dels altres, tal com passa fins i tot en moltes de les institucions de recerca capdavanteres, aquests dos grups tenen menys capacitat de treure profit de les oportunitats de la recerca oncològica moderna. Cal desenvolupar una nova cultura de recerca integrada per a arribar a un nivell de competència que pugui generar, al seu torn, oportunitats reals d'interacció entre els sectors acadèmics i industrials.

Les limitacions cròniques de lideratge, de recursos i de gestió de la recerca en el nostre país han gaudit darrerament de millores notòries. Però aquestes millores encara han d'assolir el nivell de desenvolupament públicament reconegut com a necessari per a obtenir els dividends de la inversió que s'hi ha fet. Per a molts sectors incipients és vital que es doni l'orientació encertada als esforços nacionals en la recerca i la innovació. Per exemple, el desenvolupament de la indústria farmacèutica i l'accés públic a una millor assistència oncològica són dues expectatives actuals de la nostra societat que depenen d'un lideratge polític ferm. En canvi, el lideratge del Govern en temes de recerca científica es troba massa subjecte a les vicissituds del procés polític. Per a estimular el desenvolupament científic i la innovació, cal que s'emplaci la gestió pública de la recerca en un pilar que resisteixi els canvis en

l'Administració. La consolidació d'aquest lideratge i dels recursos de recerca que l'acompanyen continuen sent necessitats nacionals importants heretades del segle passat.

En resum, amb el tombant de mil·lenni, la recerca sobre el càncer ha entrat en el futur. S'ha endinsat en oportunitats que semblaven només un somni durant la dècada dels anys setanta, una promesa en els vuitanta i una vaga realitat en els noranta. Aquesta nova era ens porta beneficis clínics tangibles i una onada de nova activitat en la indústria farmacèutica. Ja és possible una convergència òptima entre la recerca acadèmica, el desenvolupament industrial i els centres de tractament del càncer. Materialitzar aquesta possibilitat és una de les aspiracions a què té dret la nostra societat.

Oncology at the turn of the 21st century

Recent advances in cancer research have revealed previously impenetrable secrets about the origin and development of tumors. New medicines resulting from this progress have rendered harmless certain forms of cancer that once were lethal. But these clinical benefits, while tangible, are still minimal. What is required, then, to achieve control over cancer in the coming decades? Clearly a greater integration is needed between laboratory investigators and clinical experts. But to make the current promise a reality we need above all social, cultural and political attitudes that will facilitate the integration of scientific ethics into everyday life and the national interest.

At two turns of century

At the turn of the twentieth century, when Prat de la Riba and his colleagues were debating the idea of creating the Institut d'Estudis Catalans (Institute of Catalan Studies), the oncologists of the time were also holding their own debate. Theirs was about the most worrying aspect of cancer, namely the dispersion of the tumor to vital organs, known as *metastasis*. Intrigued by the differing behavior of different tumors in this regard, the British surgeon Stephen Paget had recently proposed the theory of «the seed and the soil». As he saw it, the malignant cells that escape from tumor (the «seeds») colonize those tissues (the «soils») that are propitious for them because of mutual compatibilities. For example, Paget imagined that breast tumors metastasize in the bones and liver, rather than in the spleen, because bone marrow and liver tissues must provide optimal conditions for the multiplication of breast cancer cells. This quite reasonable view was to meet with stiff opposition. The oncologist James Ewing, of the New York Memorial Hospital, refuted Paget's ideas with a weighty argument. The distribution of the metastases depends principally on the routes of dissemination of the tumor, Ewing said. So, colon tumors metastasize principally to the liver because the liver is the first organ visited by the circulating blood coming from the intestines. For Ewing, the mechanics of tumor cells trapped in the capillaries was a more palpable reality than the soil factors imagined by Paget. The debate was heated and was not resolved until a century later we have seen that both Paget and Ewing were right!

With the benefit of decades of investment in research, the oncologists of the early twenty-first century are rapidly clearing up the mysteries of cancer. At the same time as new knowledge is being acquired diagnostic techniques have come into being that make

it possible to identify the presence of tumors while these are still in an incipient state and are easier to eliminate. Progressive improvements in the classic methods of intervention—surgery, radiotherapy and chemotherapy—have considerably reduced the mortality in certain forms of cancer. Drugs that are known collectively as *chemotherapy*, which are effective but suffer from a lack of specificity, are now being replaced, or at least complemented, by compounds that are specifically designed against particular tumor weak points. The first successes of these therapies, the genetic book opened up by the recent sequencing of the human genome, and in general the coming together of a number of disciplines against cancer, are remarkable elements of a perspective that presents formidable opportunities. The roots of this process are to be found in the emergence of molecular oncology during the 1970s, and the investment made by some governments, philanthropists and industries in this scientific challenge.

The flourishing of molecular oncology

Advances in biology often come about from the study of biological rarities. The extreme case of avian sarcomas transmitted in chickens by the virus discovered by Peyton Rous in New York early in the twentieth century led decades later to the discovery by John Michael Bishop and Harold Elliot Varmus about the origin of the *oncogenes* or genes that cause cancer. It turned out that the oncogenes are altered versions of otherwise normal genes of the human genome. This discovery was followed by many other similar ones establishing that cancer is a disease that arises from alterations in the genome. That is to say, cancer is a genetically-based disease.

The fact that cancer has a genetic basis does not necessarily mean that cancer is an inherited disease. The inheritance of strong predispositions to certain cancers is a known fact, but is rare in the human population. The large majority of oncogenic mutations that cause tumors in humans are not inherited but are acquired accidentally in just a few of the billions of cells that make up the human body. Our cells can acquire mutations accidentally when they are exposed to external chemical agents (for example, tobacco smoke) or to physical ones (for example, ultraviolet solar radiation). Oncogenic mutations can also be acquired as a result of errors made by the cells themselves during the process of copying and recopying their genome when they multiply to keep tissues alive.

Whether they are acquired by the effect of external agents, by internal errors, or by hereditary transmission, oncogenic mutations form the basis of cancer. For that reason, the oncologists of the last quarter of the twentieth century began scrutinizing cancers at the molecular level. The identification of mutated genes and of the altered proteins that these genes encode became the collective obsession of this field. These efforts have

revealed the role of many of these molecules in various types of cancer as well as their normal function in healthy tissues. Inevitably, this new knowledge has also begun to show itself in clinical benefits, and one example of this is famous case of Gleevec.

The great little triumph of the drug Gleevec

Leukemias are cancerous diseases of blood cells. There are many kinds of leukemia depending on the type of blood cell affected and the oncogenic mutations at play. One of the most serious leukemias, which was incurable until not long ago, is chronic myeloid leukemia or CML. The diagnosis of CML is based on the presence of the Philadelphia chromosome in the cancerous cells. This aberrant chromosome was described in 1960 by a group of oncologists from that city. They noticed that the CML cells presented the normal number of 23 pairs of chromosomes, but that chromosome 22 had a strange shape. This alteration was due to a blending of the genetic material with chromosome 9. With the advent of molecular technology, it was discovered in the 1980s that this chromosomal «translocation» results in the formation of a hybrid gene. The product of this is the BCR-ABL protein, formed by the «head» of the normal BCR protein and the «tail» of the normal ABL protein. Normally ABL functions as an enzymatic protein that controls cell division in a balanced way. But, in the abnormal context of the product of BCR-ABL fusion, the ABL portion acquires an enormous activity and causes the endless multiplication of white blood cell precursors. A leukemia ensues.

Gradually but effectively, these laboratory results were translated into an almost miraculous cure. In the mid-1990s, chemists at a pharmaceutical company found that one of their synthetic products was active against BCR-ABL in the test tube. Because this was a rare leukemia (fewer than a hundred cases diagnosed annually in Catalonia), the possible new remedy had little prospect of a sizeable market. Nonetheless, the enthusiasm of external investigators convinced the company to go ahead with clinical trials of the new drug in patients in 1999. The results showed an spectacular effectiveness against CML, and low toxicity, forcing in 2001 the immediate approval of the new drug, now known as Gleevec.

One of the great fears in treating cancer is that any residual tumor remaining after treatment may acquire resistance to the drug and eventually relapse, now with impunity against the treatment. In fact, this happens in CML patients after one or two years of treatment with Gleevec. But research and knowledge have triumphed once again. Foreseeing this problem, oncologists were able to quickly identify the resistance mechanisms and develop, test and put into clinical practice a second generation of drugs that protects against resistance to Gleevec. At the same time, Gleevec has found

new indications in other previously incurable cancers, for example a particular kind of gastric tumor. And, the market for Gleevec is not as small as it once looked: the annual sales of Gleevec today surpass €2,000M.

Despite this rosy story, it must be said that Gleevec represents the exception and not the rule in the fight against cancer. Most tumors have a much more complicated biology than CML, and thus demand a more difficult therapeutic strategy. CML is caused by a single oncogenic alteration, the formation of the oncogene BCR-ABL, whereas many other kinds of cancer, including the most common ones, are the result of a progressive accumulation of mutations in different genes of a single cell. Unlike BCR-ABL, most oncogenes in isolation do not cause cancer. Multiple cell surveillance mechanisms ensure the elimination of cells that show a suspicious behavior. In order to cause an overt oncogenic state, most types of cells must accumulate multiple mutations until they overcome all these control mechanisms. It is very difficult for a healthy cell to become cancerous. But when it does, that cell turns into a complex and dangerous delinquent. Taking a sociological perspective on cell behavior is helpful in making this point.

Cell sociology: urbanity, terrorism and cancer

Hundreds of millions of years ago, some single-cell organisms began to find it useful to gather together in colonies with some degree of organization. Living in society proved advantageous in facing up to harsh environments. But this communal life meant giving up certain degrees of freedom. For example, it was socially unacceptable for a cell in the community to divide or move just as it wished. Such decisions were subject to the consensus of the neighbors, which used molecular signals to influence the behavior of each cell for the common good. This form of dialog between cells has been developing and enriching itself over millions of years. A good part of our 25,000 genes are engaged in this task. Molecules known as *hormones*, *growth factors*, *receptors*, *mediators* or *regulators* constitute the information and response network that keeps order among the cells of our tissues. Understanding how this network works to control cell division is a fascinating topic, and a major objective of much current research.

Another major objective is to find out how this dialog fails in cancer. Basically, cancer is the result of genetic alterations in a few cells that make them disobey essential rules of life in community. The cancerous cells increasingly misuse proliferative stimuli and ignore the rules of moderation. Their interaction with their neighbors becomes openly antisocial and delinquent. They avert the policing action of the immune system. Eventually, they break through the physical barriers that encapsulate the tumor, setting

out on the sinister march that will sow tumorous cells throughout the body. This then gives rise to cancer colonies in vital organs, or metastasis. Like terrorists at a distance, these colonies represent the culmination of the antisocial and highly lethal evolution of cancerous cells. Fighting metastases is thus a great challenge in the fight against cancer. Unlike the case of Gleevec against CML, the fight against metastasis is going to require combinations of multiple drugs applied in a personalized way according to the profile of the disease in each patient.

Metastasis

How tumors spread and kill remains an enigma, but not for lack of attention. For over a century cancer biologists have entertained the idea that metastasis results from the interplay of wandering tumor cells with permissive target tissues. Yet, decades of scrutiny into the molecular bases of cancer have largely focused on what causes oncogenic transformation and incipient tumor emergence while only skirting the more complex question of how tumor cells take steps towards metastasis: how they meddle with their microenvironment, enter the circulation and succeed in colonizing a distant organ. Progressively, however, the reality that tumors are more than just a mass of transformed cells has struck the field at large. A renewed focus on the problem of metastasis is now apparent, and for good reason: Metastasis remains the cause of 90% of deaths from solid tumors.

Metastasis is a complex problem of cell biology complicated by an acute problem of genetics. Metastatic lesions develop by adaptation of genetically unstable tumor cells to a non-receptive environment. This adaptation involves a selection of advantageous traits in the cancer cells and a necessary recruitment of accommodating traits in the colonized stroma. The capacity of a tumor to spawn cells capable of such behavior may require full-blown oncogenic transformation but can occur when the tumor is still of minuscule size. The origins and nature of these traits are challenging problems, but recent conceptual and technological advances are opening doors for their resolution at last. A conceptual framework for these advances takes advantage of Darwin and his ideas about evolution.

Darwinian evolution of tumors

An underlying concept in our analysis is that metastasis emerges from the evolution of a genetically diversified cancer cell population under the selective pressures of an

environment that imposes tight rules on cell behavior. In essence, this explains why millions of cells may be released by a tumor into the circulation daily, but only a tiny minority of these cells will ever manage to colonize a distant organ. The extreme inefficiency of the metastatic process implies a marked environmental hostility against invading tumor cells on the part of healthy tissues. This is not surprising. The genome of a highly evolved organism such as ours ensures that order will be maintained in its tissues. To achieve metastasis, cancer cells must therefore evade multiple rules and barriers that have been refined over hundreds of millions of years of evolution of the organism. Thus, metastasis is akin to an evolutionary process that involves selection of genetically heterogeneous cancer cell lineages emerging within the highly evolved ecosystem of an organism.

Several steps are discernable in the biological cascade of metastasis. Loss of cellular adhesion, increased motility and invasiveness, entry into the circulation, exit into new tissue, and eventual colonization of a distant site, are essential components of metastatic progression. Seminal work by Isaiah J. Fidler in the 1970s using experimental metastasis assays demonstrated that rare clones within malignant cell populations were endowed with several of these metastasis-promoting functions. The implication was that cells comprising a metastatic lesion were descendants of a rare disseminated cell from the primary tumor that manages to acquire many, if not all, of the genes necessary for successful execution of the metastatic cascade.

Recent technological advances allow validation of these concepts through the analysis of clinical samples. Molecular profiling of cancer using genomic-level approaches has enhanced our understanding of primary tumors that form metastases. Microarray analyses have highlighted genes whose expression in primary tumors correlates strongly with the likelihood of eventual metastatic recurrence. A recent product of this work has been the identification of specific alterations that allow tumor cells to form metastasis in particular organs, such as metastasis of breast cancer to the bones and lungs. These observations have also prompted a reconsideration of how, when and where cancer cells acquire genes that cause metastasis, and how the activity of these genes could be blocked by new drugs or drug combinations.

On the origin of the species of metastasis

The organ distribution of metastases from a primary tumor is not random. After analyzing secondary cancer outgrowths in a series of autopsies for breast cancer victims, Paget in 1889 proposed that disseminated cancer cells, or «seeds», would only colonize organ microenvironments, or «soils», that were compatible with their growth. Clinical

observation of cancer patients supports the notion that circulatory patterns alone, which Ewing in the 1920s was so fond of, provide only a partial explanation for preferred sites of metastasis. For example, systemic breast cancer frequently metastasizes to the lungs, bones, liver, and brain—none of which have a direct circulatory connection to breast tissue. Advanced prostate cancer has a more selective pattern of metastatic recurrence, with bone being the predominant site while visceral organs such as the lungs or liver are much more rarely involved. Uveal melanomas metastasize with astonishing specificity to the liver, and sarcomas to the lungs.

What are the molecular and cellular determinants of unique metastatic tropisms? Recent advances have brought us closer to understanding the molecular and cellular bases for this important aspect of metastasis.

It is now appreciated that at least two classes of determinants affect site-specific metastatic outgrowth. First, there must be an initiation of a viable pre-metastatic niche within the target organ—one that facilitates the initial survival of extravasated tumor cells in a nonreceptive target organ. Subsequently, the invading metastatic cell must display the appropriate functions to effectively colonize the new site. Reasoning that different tissues such as the bone marrow, the lung and the brain are of very different structural and cellular composition, one may envision that these tissues present very different selective pressures against cancer cells wandering in from a distant breast tumor. Taking this reasoning to its next logical extension, cells from a given tumor that form metastasis in different organs must represent different metastatic species. Each metastatic species must have the attributes necessary to survive and thrive in its corresponding environment: the bone, the lung or the brain.

Different conditions in different Galápagos Islands selected for different species of finches, as Darwin acutely noticed. A similar process may select for different species of metastasis in different tissues. If we accept the above reasoning, we could further imagine an occurrence with practical applications. In a cancer patient suffering from advanced disease, we could envision the presence in different organs of abundant metastases that are constantly releasing tumor cells into the circulation. These cells would then congregate not only in the bloodstream but also in the fluid of the pleural space that surrounds the lung. In fact, large accumulation of pleural fluid is a typical complication of advanced-stage breast cancer. This accumulation causes extreme discomfort to the patient, and must be drained. The drained fluid is normally discarded as medical refuse but it could be used as a source of metastatic cells. By our logic, these cells would be a mix of the different organ-specific metastatic species present in the patient. Using laboratory techniques, separation of these cells into those that are metastatic to the bones, the lungs or the brain would provide starting material to discover the genes and functions that allow these cells to colonize different organs.

Experiments like this are in fact being conducted, with success. By isolating and comparing different metastatic cells from the same patients, we can discern the identity of genes and functions that mediate metastasis to specific organs. And, because these genes are mediators of metastasis, they are also potential targets for pharmacological blockers. New drugs could be developed against these genes or their products. Of even more immediate benefit, existing drugs could find new indications by being used in combinations that only now are becoming apparent as a result of this type of research.

The future of the fight against cancer

Our enthusiasm in chronicling these recent advances in cancer research should not distract us from the fact that the clinical impact of these developments is still quite modest. In fact, we owe much of the recent progress in clinical oncology to a more sophisticated use of classical chemotherapeutic drugs and to refinements in surgery, radiotherapy and imaging technologies. Harnessing of the immune system against cancer is enjoying a rebirth with new vaccines to prevent viral infections that predispose to cancer: vaccines against papilloma virus to prevent cervical cancer, and against hepatitis B virus to prevent liver cancer. Anti-tobacco campaigns are reducing the incidence of lung cancer, and mammography and colonoscopy allow the early detection and easier treatment of breast and colon cancers. These methods will remain major means for the prevention and control of cancer for years to come.

Where are we in our quest to understand the genetic and biological basis of all cancer? I would say that in three decades of modern oncological research we have probably learned 20 % of what we need to know. Now, this does not mean that we need another twelve decades for the rest! We should probably be done in another three decades, because the acquisition of knowledge is an accelerating process. And, when are we going to have a satisfactory control over all major types of cancer? This question is more difficult to answer. If by “controlling” cancer we mean reducing it to the same level of control as we now have infectious diseases in industrialized countries, then the goal is well within our reach by mid-century. However, like most infectious diseases, cancer cannot be avoided, let alone eradicated. Cancer is a by-product of life, and the longer we live, the more cancer our organisms will tend to accumulate. Catalonia and Spain as a whole are faced with the same demographic realities as the rest of the industrialized world. Longer life expectancy means a higher overall occurrence of cancer *per capita*.

In light of these realities, it is in the best national interest to equip our society to deal better with cancer. Cancer research has now reached a point at which meaningful

advances increasingly result from close teamwork between clinical experts and laboratory scientists. Isolated from each other, as they still are in many of our top research institutions, these two groups of investigators are underpowered to capture the opportunities of modern oncological research. A new culture of integrated research needs to be developed in order to reach a level of proficiency that can in turn generate real fruitful interactions between the academic and industrial sectors.

The chronic limitations in research resources and management leadership of our country have recently undergone meritorious improvements. But these improvements must continue towards publicly stated goals in order to eventually reap the dividends of the investment made. A sustained guidance of the national effort in research and innovation is vital for many nascent sectors. Development of the pharmaceutical industry and public access to optimal cancer care are but two of the current expectations of our society that depend on robust leadership. Yet, the government's own leadership in scientific research has been intermittent and subject to the vagaries of the political process. To really encourage scientific development and innovation, the scientific leadership needs to be placed on a platform that can withstand changes in political administrations. A strengthening of this leadership and the research resources that go with it remain important national needs that we have inherited from the previous century.

In sum, with the turn of the millennium, cancer research has entered an era that was only a dream in the 1970s, a promise in the 1980s, and a vague reality in the 1990s. This new era is already bringing tangible benefits to clinical practice and a flurry of new activity in the pharmaceutical industry. An optimal convergence of academic research, industrial development, and cancer care delivery system is now possible, and it is something that our society has the right to aspire to.