

La física del càncer

Sílvia Bravo

Parlar de càncer vol dir parlar d'un dels reptes més importants en la salut dels països desenvolupats. Tots hem sentit aquestes xifres alguna vegada, però no per això són menys colpidores:

- Més del 25% de les morts anuals del nostre país són degudes al càncer.
- Un de cada dos catalans i una de cada tres catalanes patiran un càncer en algun moment de la seva vida —en molts casos, els últims anys de la seva vida.¹
- Al càncer, en nombre de morts anuals, només li fan ombra les malalties cardiovasculars.
- Abans que la llei contra el tabac entrés en joc, el conjunt de tumors relacionats amb el tabac —de la cavitat oral i faringe, de laringe, pàncrees, pulmó, bufeta urinària i ronyó— representava el 45% dels tumors entre els homes.

I «a grans problemes, grans solucions», diu la dita popular. Així ho va entendre el National Cancer Institute (NCI) dels EUA, que fa un parell d'anys engegava un ambiciós projecte de recerca amb la participació de dotze centres interdisciplinaris que posaven en un mateix equip físics i enginyers, biòlegs i oncòlegs. L'objectiu? Atacar el càncer des d'una nova perspectiva.

De fet, els físics no són nous en aquest camp. Fins a aquest moment havien liderat la diagnosi i el tractament del càncer amb els raigs X i la teràpia de radiació. Però ara la pregunta va més enllà: la física pot aportar un nou marc conceptual que millori o complementi les aproximacions tradicionals actuals?

Fins a aquest moment, només els EUA han invertit ja milers de milions de dòlars en la recerca del càncer, amb els resultats publicats en més d'un milió d'articles de recerca. Però a hores d'ara l'avenç més gran han estat les campanyes de prevenció contra el tabac, la beguda o prendre el sol. Excepte en càncers molt concrets —com podria ser la leucèmia infantil—, encara no ha arribat el

¹Als 65 anys només un de cada vuit homes i una de cada nou dones han desenvolupat càncer.

punt d'inflexió que hauria de transformar com ens enfrontem a aquesta malaltia com a societat.

La xarxa de Physical Sciences-Oncology Centers (PS-OC) és el desplegament de la iniciativa Physical Sciences in Oncology, que persegueix entendre millor les lleis i els principis de la física que modulen i governen l'emergència i el desenvolupament del càncer. Tot plegat es tracta d'un projecte de cinc anys, amb un pressupost anual d'uns 35 milions de dòlars, per promoure equips transdisciplinaris amb físics, matemàtics, químics i enginyers a la cerca de noves aproximacions al càncer.

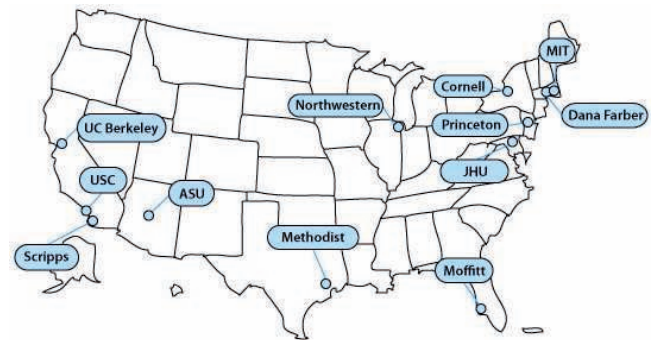


Figura 1: Xarxa de Physical Sciences-Oncology Centers

Entre els centres participants hi ha —és clar— les grans universitats americanes: MIT, Berkeley, Princeton o Cornell, entre d'altres. Tots els centres de la xarxa es comprometen a buscar noves maneres d'entendre el càncer basades en la física: a partir d'una base experimental i integrant el coneixement actual sobre aquesta malaltia, crear una nova imatge sobre l'origen i el desenvolupament del càncer.

En el cas de l'Arizona State University (ASU), el centre de física i oncologia està dirigit pel físic Paul Davies. Des d'aquest centre es qüestionen alguns dels puntals de l'actual biologia del càncer: la seva hipòtesi és que la progressió del càncer és deguda a diferències físiques en les cèl·lules. Ara només cal veure quines són aquestes diferències i quin paper tenen en el càncer. Davies i el seu equip proposen mirar la metastasi cel·lular des del seu

context físic i entendre les cèl·lules com a simples objectes que poden controlar-se amb les forces de la física. El que volen fer és un clàssic en la recerca física: identificar paràmetres clau i principis subjacents per tal d'entendre amb profunditat el sistema. La biologia o l'oncologia, en canvi, solen basar-se en aproximacions més pragmàtiques a partir d'una modelització quantitativa.

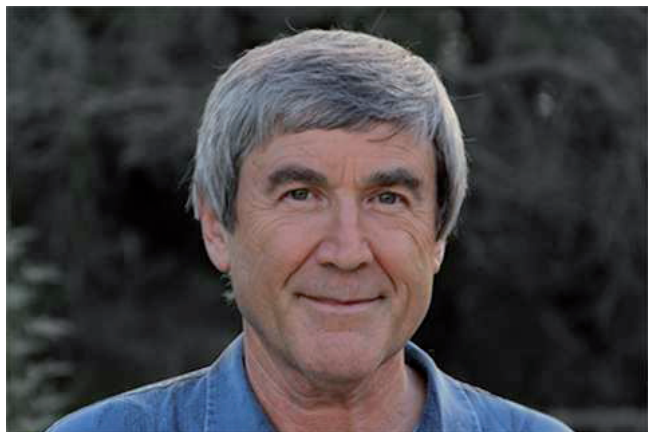


Figura 2: Paul Davies

En els paràgrafs següents Paul Davies —via una petita entrevista virtual— ens explica com va engrescar-se en aquest projecte i fins on creu que pot arribar aquesta aventura.

Sílvia Bravo (SB): Actualment lideres un dels dotze centres de recerca del projecte Physical Sciences in Oncology del NCI, ens pots fer cinc cèntims de com va començar tot plegat?

Paul Davies (PD): El projecte és una idea de la doctora Anna Barker, directora adjunta del NCI. Va ser ella qui em va convidar a posar en marxa el 2008 un seguit de seminaris dissenyats per aplegar físics i investigadors del càncer. Un any i mig més tard, el NCI va anunciar que financaria dotze centres per tirar endavant aquesta idea. I nosaltres, que ja hi estàvem ficats, vam fer una proposta de treball. D'aquestes trobades també en van sortir les àrees temàtiques en què treballa aquesta xarxa: la física del càncer (lleis i principis); evolució i teoria evolutiva del càncer; codificació-descodificació i transferència de la informació en el càncer; i càncer i complexitat.

SB: És increïble el nombre i els noms dels investigadors que s'han involucrat en aquest projecte. Per què esperes que els físics puguin aportar nous elements a la recerca del càncer? Què busquem, una teoria o un model que ja coneixem en algun camp de la física i que pot ser extrapolable a la recerca oncològica, o es tracta més de com els físics s'aproximen a un tema?

PD: Crec que els físics pensen sobre el món d'una manera molt especial, i això els ha portat a resoldre molts problemes: des d'allò més petit —els quarks i els leptons— fins a forats negres i la cosmologia. Per què no

plantejar-se si poden aportar els seus coneixements a un problema també complex, malgrat que a priori no sigui de la seva incumbència, com és el càncer? De moment cada centre ha proposat les seves línies de recerca, o sigui que a priori no pensem que sigui una teoria la que ens portarà a la resposta que busquem.

SB: Ens pots donar algun detall de les línies de recerca que esteu seguint a l'ASU? Heu arribat a algun punt interessant? Heu topat amb algun resultat decebedor?

PD: Doncs en el nostre cas, des del centre que dirigeixo, BEYOND Center for Fundamental Concepts in Science, ens fem preguntes com quin és el comportament de les cèl·lules cancerígenes com a objectes físics; o com canvien les propietats d'aquestes cèl·lules a mesura que el càncer progressa; o com es relacionen aquestes cèl·lules amb el seu entorn i si podem trobar maneres de controlar-les. Ens preguntem també si la mecànica quàntica pot tenir algun paper en la lluita contra el càncer, o si els biòlegs que treballen en la recerca d'aquesta malaltia poden aprendre alguna cosa de la recerca en astrobiologia —que, com sabràs, és un dels temes principals de la meua recerca. Es tracta, doncs, d'intentar entendre millor les cèl·lules cancerígenes en lloc de veure-les només com a enemigues que cal destruir. Després de tot, podem pensar en el càncer com una manifestació fascinant d'un tema encara més fascinant: la vida. Fins ara molta recerca es basa a «seguir els gens», nosaltres proposem «seguir la física» del procés i dels seus agents.

Tot això ho treballem a partir d'un programa experimental en què tenim un projecte per estudiar les propietats mecàniques de les cèl·lules sanes i les cancerígenes fent servir microscopis atòmics i confocals. També analitzem la cromatina de les cèl·lules cancerígenes —que ens diu si certs gens estan o no actius— i fem estudis de microfluids i d'imatge 3D en cèl·lules individuals.

En un àmbit més particular, estic directament involucrat en el *Cancer Forum*, un equip d'especialistes del centre que dirigeixo i que busca lligams entre el càncer i l'astrobiologia. Pensem, per exemple, que els gens que fa mil milions d'anys van fer possible la cooperació cel·lular són els mateixos que ara funcionen malament i causen el càncer. Així doncs, el càncer no és més que una condició atàvica, un joc d'eines que desperta els gens que controlaven colònies de cèl·lules diferenciades només parcialment, d'alguna manera molt similar als tumors. També treballem en biologia quàntica i teories com l'epigenètica, o bé estudiant les propietats físiques de les cèl·lules tumorals.

SB: Llegia en el web de l'ASU sobre la vostra recerca, i parlaves dels ardits que de manera organitzada entren les cèl·lules cancerígenes. Ens ho pots explicar?

PD: Doncs sí, un càncer no són un seguit de cèl·lules que de manera atzarosa es comporten malament. Al contrari, és una resposta programada i molt eficient a

l'estrès. El càncer el pateixen tots els organismes en què trobem proliferació de cèl·lules adultes. Inicialment la vida s'origina en éssers unicel·lulars, que únicament han de replicar-se. Però amb l'emergència dels éssers multicel·lulars, les diferents cèl·lules han de col·laborar i subordinar la crida genètica a replicar-se per beneficiar l'organisme que l'acull. Quan l'embrió es desenvolupa, cèl·lules mare idèntiques es van especialitzant i diferenciant-se per cada òrgan. Totes les cèl·lules tenen els mateixos gens, però no sempre estan tots actius, ni els mateixos gens estan actius en teixits diferents. El cos, gràcies a mecanismes químics, controla els interruptors que fan que les cèl·lules es diferenciïn. Amb l'edat, o per altres causes, aquests interruptors poden deixar de funcionar o funcionar malament, i poden portar les cèl·lules a reproduir-se de manera incontrolada. Això és un tumor. A més a més, aquests tumors cancerígens també poden desenvolupar-se en òrgans als quals no pertanyen, és el que en diem metàstasi. Aquestes cèl·lules metastàtiques poden dormir durant anys en òrgans que no els toca, mentre que les cèl·lules sanes de seguida moririen si les transportes fora de l'òrgan corresponent.

Les cèl·lules tumorals poden tenir problemes per obtenir oxigen de la sang, però també poden canviar el seu metabolisme a un cicle de baix consum en oxigen. Aquest consum reduït d'oxigen causa acidesa a la sang i provoca més mal a altres cèl·lules. Aquestes cèl·lules tumorals també poden crear el seu subministrament de sang, és el que es coneix com angiogènesi. En resum, que les cèl·lules cancerígenes són egoistes.

SB: Per què es comporten així? Què pot fer la física per ajudar-nos a entendre o modificar aquest comportament?

PD: Doncs la nostra esperança és que puguem alterar la motilitat de les cèl·lules cancerígenes en la sang, tot canviant els patrons de flux.

SB: Veient el que estan fent els dotze centres, podem esperar algun avenç important gràcies a la física?

PD: Hem de deixar d'entendre el càncer com una malaltia a curar. És una condició que hem de saber gestionar. La cerca de cures miracle és gairebé segur una tasca sense futur. El càncer mata les persones majoritàriament quan s'escampa. Això és el que hem d'atacar. Les cèl·lules cancerígenes són objectes físics, i la seva difusió un fenomen físic. Gran part de les cèl·lules cancerígenes que circulen pel cos no fan cap mal. Si podem fer més lent el procés pel qual de manera ocasional les cèl·lules cancerígenes incuben un tumor, aleshores la majoria de la gent podria viure amb un càncer sense patir-ne cap efecte maligne durant molt de temps. Podríem alentir el procés de metàstasi per mitjans físics sense mai acabar d'entendre què causa el càncer o què passa exactament dins les cèl·lules cancerígenes.

SB: La veritat és que costa que els científics deixin

qüestionar la seva feina. Malgrat que el projecte no pretén qüestionar el que ja estava fet, que és molt, la recerca interdisciplinària no sempre és fàcil... com funciona la col·laboració entre disciplines? Els oncòlegs, els biòlegs i la resta d'experts en càncer han donat suport a aquesta iniciativa?

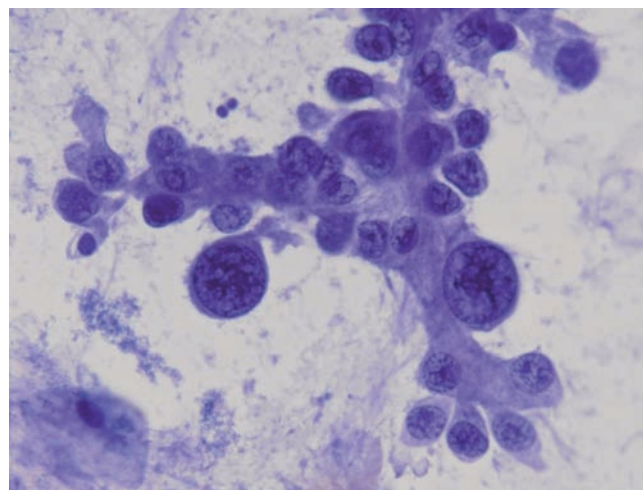


Figura 3: Adenocarcinoma papil·lar. Imatge de Pulmonary Pathology. CC BY-SA

PD: La nostra universitat està dedicada a trencar aquestes fronteres entre disciplines. Aquí, la veritat, és que persones de disciplines molt diferents treballen plegades, i ho fan molt a gust. Més genèricament, els oncòlegs han rebut bé aquesta iniciativa. De fet, he de dir-te que ens hem trobat —sorprenentment— amb molt poca hostilitat.

SB: Per acabar, com et vaig comentar en el moment de contactar amb tu, aquesta entrevista es publicarà en una revista adreçada a físics, en uns articles que fomenten el diàleg entre disciplines. Hem parlat ja de física i cervell, de física i evolució, de física i economia... ens vols suggerir algun tema per a un proper article?

PD: Penso que la física ha penetrat en tots els camps en els quals els humans ens hem fet preguntes. Potser el que et diria és que és la manera amb què els físics miren el món i resolen els problemes el que pot ser valuós per a qualsevol altre camp. Enfocaria aquests articles des d'aquesta perspectiva.

SB: I si ens ho mirem des de l'altra banda, alguna altra disciplina pot ajudar a resoldre alguna de les preguntes obertes en la física?

PD: Doncs pel que em deies ja n'heu parlat en algun article previ. Crec que la interfície entre la física i la biologia pot ser molt fructífera en les pròximes dècades. Els biòlegs poden oferir molt als físics quan parlem de sistemes complexos i rics en informació.

L'aproximació de Paul Davies i els seus col·laboradors al problema del càncer només és una de les dotze pro-

postes que diferents físics han fet a l'NCI.

Des de Cornell aprofiten la seva experiència a manufacturar nanoaparells per fer una modelització de la progressió 3D d'un tumor fins a convertir-se en cancerigen, tot buscant models matemàtics que permetin entendre la invasió vascular que això comporta.

Des del MIT busquen entendre el procés de carcinogènesi a nivell de la cèl·lula individual. A Princeton volen veure com es pot controlar l'evolució de la resistència del càncer a la quimioteràpia. A Berkeley se centren en la mecanobiologia del càncer de pit. I així fins

a dotze centres amb propostes interessants per contribuir a la lluita contra el càncer des de la física. De ben segur que aquesta conversa entre físics i oncòlegs continuarà durant molt de temps. Potser, com deia Davies, per fer del càncer una malaltia crònica i gens agressiva. Ara mateix sona a ciència-ficció, però —tornant a les dites populars— «torres més altes han caigut».