



EL SECRET DEL CÀNCER MÉS RESISTENT

TEXT__ DAVID BUENO

EN LA LLUITA CONTRA EL CÀNCER, la recerca de nous fàrmacs cada cop més efectius i específics sovint troba un escull important: en molts tumors hi ha una petita fracció de cèl·lules resistents, que no es poden eliminar fàcilment. Tanmateix, el principal problema no és aquest, sinó que, a més, acostumen a respondre als fàrmacs incrementant la taxa de proliferació i la capacitat de fer metàstasi. Això fa que alguns tractaments no acabin de ser del tot efectius a llarg termini, per la presència cada cop més nombrosa i dispersa d'aquestes cèl·lules canceroses resistents. L'equip de recerca de Joan Massagué, al Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York, ha demostrat que aquest efecte a llarg termini induït pels mateixos fàrmacs és perquè les cèl·lules sensibles, abans de morir, preparen un ambient molt favorable per a les resistents.

El resultat s'acaba de publicar a la revista *Nature* i obre la porta a nous tractaments farmacològics per compensar aquest efecte. Massagué i els seus col·laboradors van exami-

nar la resposta a diversos fàrmacs de cèl·lules canceroses resistents, però tenint en compte si estan soles o bé acompanyades de cèl·lules sensibles. Van utilitzar dos tipus de cèl·lules canceroses humanes: procedents d'un melanoma, un tipus de tumor que afecta les cèl·lules pigmentades de la pell, i d'un adenocarcinoma pulmonar, que afecta les cèl·lules que recobreixen l'interior del pulmó.

En tots els casos els resultats van ser els mateixos. En un primer experiment, van agafar cèl·lules canceroses resistents i les van implantar sota la pell d'uns ratolins, perquè hi desenvolupessin un tumor. Simultàniament, en altres ratolins van implantar una barreja de cèl·lules resistents i sensibles. Per distingir-les, les resistents estaven marcades amb un gen fluorescent. Van tractar els dos tipus de ratolins amb el fàrmac, i van analitzar-ne els tumors.

Els ratolins que només tenien cèl·lules resistents, com era d'esperar, les continuaven tenint, i el tumor no havia crescut gaire ni s'havia disseminat. En canvi, els ratolins en

què havien implantat una barreja de cèl·lules sensibles i resistents, pràcticament ja no presentaven cap cèl·lula sensible, atès que havien sigut eliminades pel fàrmac, però les resistents havien proliferat molt i a més s'havien disseminat. D'alguna manera, la presència de cèl·lules sensibles permet que les resistents proliferin més i es disseminin.

En un segon experiment van implantar les cèl·lules sensibles sota la pell dels ratolins, i van injectar les resistents al sistema circulatori. Després del tractament amb el fàrmac, moltes cèl·lules resistents s'havien instal·lat on hi havia les sensibles, la qual cosa indica que, d'alguna manera, abans de morir, aquestes cèl·lules generen un ambient que és propici a les resistents. Finalment, en un experiment *in vitro* fet en plaques de cultiu cel·lular, van aïllar les molècules que fabriquen les cèl·lules sensibles en resposta a la presència del fàrmac. Van veure que, només 6 hores després del tractament, les cèl·lules sensibles alteraven la producció de 475 proteïnes, i al cap de 48 hores el nombre

Joan Massagué troba el mecanisme pel qual les cèl·lules cancerígenes es tornen resistents als fàrmacs, una fita que obre camí a nous tractaments

havia incrementat fins a quasi 5.000 proteïnes. Moltes estan implicades, precisament, a generar un ambient que estimula les resistents a proliferar i disseminar-se.

Aquest fet, que pot semblar una mala notícia perquè redueix l'eficàcia dels tractaments farmacològics anticancerosos, és en realitat un gran avenç en la lluita contra el càncer, atès que ha permès als investigadors identificar les proteïnes implicades en aquest efecte contradictori, entre les quals destaquen les anomenades PI(3)K, AKT i mTOR, contra les quals es coneixen ja alguns fàrmacs que les inhibeixen. Per això, Massagué i els seus col·laboradors proposen, per incrementar l'eficàcia dels tractaments a llarg termini, utilitzar còctels farmacològics que incloguin també aquests inhibidors, de manera que les cèl·lules resistents, malgrat que continuï sent difícil eliminar-les, no proliferin ni es disseminin, i es quedin restringides al seu lloc d'origen. ■

— David Bueno és professor i investigador en genètica a la Universitat de Barcelona