



# JOSEP MARIA LLOVET

Professor de recerca ICREA (Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats) de l'Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona

## «EL TABAC CAUSA EL 30% DELS CÀNCERS»

Roger Corcho

«Intento traspasar els coneixements que trobo en la investigació als pacients.» Així descriu la seva tasca Josep Maria Llovet, un dels principals experts mundials en càncer de fetge. «Jo tinc un peu a cada costat», explica, i així ho reflecteix el conjunt de tasques que du a terme: professor de recerca ICREA (Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats) a l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), que forma part de l'Hospital Clínic de Barcelona; catedràtic de Medicina i director del Programa de Càncer Hepàtic a la Mount Sinai School of Medicine de Nova York, i president de la International Liver Cancer Association (ILCA).

Ens trobem al Centre de Cultura Contemporània de Barcelona (CCCB), on el professor Llovet és el primer convidat en un cicle de conferències que vol donar a conèixer la recerca realitzada amb les beques ICREA. Llovet utilitza els coneixements provinents de la biologia molecular i de la genètica per protagonitzar un autèntic descens a l'infern del càncer. Les cèl·lules cancerígenes han perdut la batuta que les fa dansar de manera harmoniosa, seguint la pauta de naixement, creixement i mort. Mutacions que alteren aquesta regulació –com les relacionades amb l'apoptosi o suïcidi cel·lular– estan vinculades amb moltes varietats de càncer. Identificar aquestes mutacions i convertir-les en dianes terapèutiques és un dels objectius de les seves investigacions. En la conferència, Llovet destaca la gran varietat d'alteracions moleculars que s'estan identificant, fet que impulsa de manera inevitable el desenvolupament de tractaments personalitzats per a cada subtipus de càncer. Cada nou medicament que s'està desenvolupant se centra en una variant molt concreta de càncer que afecta un percentatge petit de casos. L'eficàcia consisteix precisament a aconseguir aquest grau de definició, en un camí lent, però segur, de lluitar contra aquesta malaltia.

**«TAL COM ESTÀ ORGANITZAT, LA INDÚSTRIA ÉS ABSOLUTAMENT NECESSÀRIA PER AL DESCOBRIMENT, DESENVOLUPAMENT I APROVACIÓ DE NOUS FÀRMACS»**

La investigació sobre el càncer ens està ajudant a comprendre millor què és la vida?

Per entendre el càncer cal entendre el funcionament normal de la cèl·lula, i les cèl·lules són l'arquitectura de la vida. En el càncer, la cèl·lula funciona de manera anormal, i quan ho investiguem, indirectament es poden entendre millor les funcions de la cèl·lula.

El càncer s'ha d'entendre com una única malaltia, o més aviat és un terme que engloba una gran varietat de malalties?

Fa referència a una gran varietat de malalties i, gràcies a l'estudi genòmic, estem passant d'una classificació dels càncers de tipus anatomopatològica o histològica a una altra –molt més completa– realitzada des d'un punt de vista molecular. El que abans es coneixia com a càncer de còlon ara sabem que engloba molts subtipus. Passa el mateix amb el càncer de mama, del qual ara sabem que hi ha sis subclasses. O amb el càncer de fetge, del qual ara reconeixem cinc subtipus diferents.

I gràcies a aquestes distincions es pot pensar en tractaments més específics i eficaços?

Certes drogues no funcionen amb tothom; només van bé, per exemple, a un 10% de pacients. En un assaig, cal seleccionar certs biomarcadors i aquells individus als quals se'ls ha detectat una certa alteració, i aleshores és quan hi ha benefici. Per exemple, amb el càncer de pulmó ens trobem amb 1.800.000 nous pacients anuals. Si trobem una alteració que afecta un 3% i que es pot tractar, com per exemple la fusió d'*ALK* que respon a crizotinib, pot semblar un percentatge reduït, però en realitat hi ha milers de persones que se'n poden veure beneficiades.

Quines han estat fins ara les seves principals contribucions a la investigació del càncer de fetge?

En el càncer de fetge hem fet principalment tres descobriments. Un avenç clínic (és a dir, no és pròpiament recerca) ha estat la creació de la classificació de Barcelona [el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), un sistema de referència mundial per a classificar en estadis el pronòstic dels pacients amb carcinoma hepatocel·lular]. S'aplica a tot el món i n'estem molt orgullosos. En segon lloc, dos tractaments: la quimioembolització [quimioteràpia que s'aplica directament a l'artèria hepàtica i així no resulta tan agressiu per a la resta del cos] i el Sorafenib,<sup>1</sup> que és l'única teràpia molecular per al tractament del càncer de fetge. Són tractaments que vam liderar nosaltres i que s'apliquen a tot el món. La quimioembolització a pacients en estadi intermedi s'aplica en un 20% dels casos; el Sorafenib, a pacients en estadi avançat, en un 40%. En tercer lloc, en el que estic invertint més temps ara és en la identificació de noves dianes terapèutiques per a les drogues. Hem trobat diverses vies de senyalització importants. Les vies de Akt/mTOR [una via que regula l'apoptosi o suïcidi regular, i que durant el càncer pot patir una mutació que fomenta la proliferació de les cèl·lules], o la de l'EGFR-Ras-MAPK. Aquestes troballes ara estem portant-les a assajos clínics.

És a dir, es tracta d'investigar el càncer a un nivell molecular i genètic.

La nostra feina intenta lligar els descobriments bàsics en biologia molecular amb el tractament clínic. Jo tinc un peu a cada costat. Intento traspasar els coneixements i el resultat de la meua recerca als pacients. Per exemple, hem trobat que un 5% de pacients amb càncer de fetge tenen mutació de RAS [les proteïnes i gens de Ras són uns interruptors i reguladors moleculars i participen en una gran varietat de processos; la seva mutació en tumors malignes provoca la disminució de l'apoptosi o suïcidi cel·lular]. Ara estem provant una droga en un estudi clínic en fases. Hem de fer *screening* ("cribatge") de 400 pacients per incloure'n vint amb aquesta mutació. A aquests els la donem. Dels pacients que abans no responien a res, amb aquesta droga poden respondre'n un 50%. Això seria extraordinari.

L'estudi del genoma humà suposo que ha permès també nombrosos avenços.


Efectivament, per exemple, vam descobrir una ampliació en un àrea del genoma, 11q. Aquí hi ha un

<sup>1</sup> Primer i fins ara únic fàrmac que existeix per a tractar el càncer de fetge. Per a desenvolupar-lo, va ser necessària una gran inversió –facilitada per Bayer– i més de cinc anys d'investigació conduïda per Josep Maria Llovet i Jordi Bruix des de l'Hospital Clínic de Barcelona en col·laboració amb l'Hospital Mount Sinai, i en la qual van participar 120 centres de tot el món. Sorafenib actua blocant la proliferació de cèl·lules tumorals i impedeix que es formin nous vasos sanguinis.



Jordi Play

gen, l'*FGF19* [en l'amplificació gènica un fragment de l'ADN es replica diverses vegades en lloc de fer-ho una de sola, com seria d'esperar]. Estem estudiant el 8% de pacients que tenen aquesta ampliació. Estem en converses amb dues companyies per a fer *screening* a tots els pacients per tal d'identificar aquest 8%. Un cop ho aconseguim els donarem un anticòs contra aquest oncogen. Aquesta és la meua obsessió per als propers cinc anys. Es tracta del mateix que es va fer en càncer de mama amb l'amplificació del gen *HER2* [gen que produeix unes proteïnes receptors de cèl·lules mamàries que controlen la forma en la qual aquestes cèl·lules creixen, es divideixen i es reparen]. Els tumors són addictes a una mutació. Si la bloqueges, queden desfermats i es moren, o bé hi ha una resposta molt important de més del 50%. És com quan a la pel·lícula *Matrix* es desconnectava un avatar, que queia i moria.



«INTENTO TRASPASSAR ELS  
CONEIXEMENTS I EL RESULTAT  
DE LA MEVA RECERCA ALS  
PACIENTS»

També és destacable la seva participació activa en la creació de fàrmacs amb la col·laboració de la indústria farmacèutica.

Sóc l'investigador principal de l'assaig amb Sorafenib que va portar a l'aprovació de la droga. He estat l'investigador principal d'una altra droga que es diu Brivanib [l'alaninat de brivanib impedeix la formació de vasos sanguinis nous, necessaris perquè creixin els tumors]. Estem treballant amb companyies de primer nivell mundial.

Com es desenvolupa un nou fàrmac?

L'agència d'aprovació europea EMEA [European Medicine Agency] o la FDA [Food and Drug Administration, l'equivalent nord-americà] demanen requisits extraordinaris quant a potència o seguretat. No volen aprovar res que no sigui eficaç. Han d'estar segurs i per

això demanen que participin fins a 1.500 pacients en els assajos i el cost per a produir un nou fàrmac supera de llarg els 500 milions d'euros. Tal com està actualment organitzat el sistema d'aprovació, de cada 1.000 fàrmacs que es descobreixen, només deu passen les fases clíniques, i la resta es queden en fases preclíniques o experimentals. I de cada deu que arriben a la fase clínica només un fàrmac té èxit. Això vol dir que una mil·lèsima part dels fàrmacs que es proposen acaben arribant als pacients. La inversió destinada per aconseguir aquest cas d'èxit és extraordinària i la indústria ho ha de rendibilitzar. Això té tota la sensatesa del món.

I com es finança aquest procés?

En les fases clíniques, hi ha les fases inicials –fase 1 i fase 2– i la fase 3 –l'estudi principal perquè s'aprovi– i s'hi implica entre 700 i 1.500 pacients. No hi ha cap organisme públic capaç de finançar això. Els assaigs que es fan a les xarxes públiques nord-americanes són deficitaris, i és molt difícil que compleixin aquesta tasca. Només la indústria compta amb les capacitats i els recursos suficients per a portar endavant la fase 3. Hi ha molts centres acadèmics que tenen la capacitat de dissenyar noves drogues, i de fer estudis preclínics o fases inicials. També existeixen petites indústries anomenades *biotech* que, després de descobrir un nou fàrmac, poden realitzar la fase 1 i 2. Quan passem a fases avançades d'estudis clínics el cost és tan elevat que els inventors de la molècula han de vendre la patent. A la indústria li interessa comprar-la i desenvolupar-la ells. Tal com està organitzat, la indústria és absolutament necessària per al descobriment, desenvolupament i aprovació de nous fàrmacs.

En la conferència ha explicat que el càncer de fetge és més aviat propi de països pobres. Això afecta la recerca?

El càncer de fetge és un càncer de país pobre, de Xina, Mongòlia, República Centreafricana, Uganda, Sud-àfrica. Allà la prevalença és extraordinària. El càncer de fetge és el cinquè càncer en el món quant a nombre de casos, i la segona causa de mort. L'impacte en la salut pública és extraordinari. En canvi, des del punt de vista de la recerca, anem deu anys enrere en comparació amb el càncer de pulmó o mama, per exemple. Això passa per diversos motius. En primer lloc, els governs només han començat a finançar recerca en càncer de fetge en els darrers anys. La NIH (National Institute of Health als Estats Units), que és l'agència generadora de coneixement número u del món, mai havia tingut un programa especial de càncer de fetge fins el 2005. I des de 2007 també la Comissió Europea compta amb un programa d'aquestes característiques.

En segon lloc, amb la indústria ha passat el mateix. Això és així perquè la incidència d'aquest càncer als Estats Units i a Europa era molt baixa en comparació amb els anomenats *big killers*: càncer de pulmó, mama, còlon o pròstata. En canvi, en la resta del món el càncer d'estómac i de fetge tenen una gran incidència.

I com es podrien beneficiar aquests països pobres de les troballes realitzades fins ara?

S'han de crear programes especials per als països més pobres, com els africans. Això és el que m'agradaria que passés amb el càncer de fetge. Aquests pacients no tindran accés a les drogues. M'agradaria que les companyies —a les quals reconec un paper fonamental perquè sense elles no es podria fer aquest tipus de recerca— consideressin també programes especials per al Tercer Món.

Entorn del càncer han aparegut nombroses teràpies alternatives. Què en pensa?

És un terreny adobat. Nosaltres som científics acadèmics. Apliquem el mètode científic, que es regeix per unes normes i criteris molt rigorosos. No es pot dir que un fàrmac és millor perquè a un pacient li ha anat bé. Es necessita un disseny, uns objectius, un risc molt baix que assegurí que el fàrmac funcioni de veritat fins el 95% dels casos. És a dir, el marge que l'estudi sigui falsament positiu ha de ser inferior al 5%. Si no apliques el mètode científic, un doctor com Ryke Geerd Hamer [que va proposar una teràpia alternativa contra el càncer i ha estat condemnat per la justícia] pot dir: «això em va molt bé». Però com ho sé, com ho mesuro? Si no s'aplica el mètode científic és molt difícil dir si el que fan aquests senyors és cert o no. Els científics som molt escèptics. Ens han de convèncer que això és així, que el que aplica aquest senyor millora o cura. El món de l'oncologia i dels pacients amb càncer és adobat a medicines paraacadèmiques. A vegades la medicina no té la solució. En un pacient a qui se li ha fet cirurgia, radioteràpia, quimioteràpia i teràpies moleculars i no funciona res, en un moment donat el metge li ha de dir —i és una de les coses més dures— que se li donaran els tres suports finals: suport psicològic, suport nutricional i teràpia del dolor. Però ja no li podem donar més medicaments per millorar l'expectativa de vida perquè ha fracassat tot. Hi ha persones i organitzacions que se n'aprofiten i ofereixen una esperança per al malalt, i la gent necessita esperança. És una cosa amb la qual hem de conviure.

En les seues xerrades ha explicat que la incidència genètica del càncer és molt baixa, del 5%, i que en canvi és una malaltia més aviat relacionada amb l'estil de vida.

S'ha d'individualitzar càncer per càncer. En el cas recent de l'actriu Angelina Jolie i el càncer de mama, es tracta de pacients que tenen antecedents familiars, però això implica només un 5% dels pacients de càncer de mama i d'aquest, un 20% tindran aquella mutació concreta. És un percentatge molt petit, incomparable amb l'efecte que té el tabac. El tabac causa el 30% dels càncers: de laringe, faringe, pulmó, pàncrees o bufeta de l'orina, i és cofactor del càncer de fetge. Un altre factor és el relacionat amb la dieta. La dieta amb fibra prevé el càncer de còlon, i sense fibra hi predisposa. La ingesta d'alcohol indueix càncers com els d'orofaringe, fetge o pàncrees. L'obesitat és també un factor impor-

tant de molts càncers. La pol·lució també pot provocar certs tipus de càncer, així com la irradiació solar. Hi ha molts factors.

També ha fet referència als virus i bacteris com a causants del càncer.

Les infeccions són responsables del 20% dels càncers. Són molt importants, com la d'*Helicobacter pylori* [bacteri amb forma espiral que viu a l'estómac humà]. En l'actualitat, un tractament compost per

dos fàrmacs permet eliminar aquest bacteri que causa càncer d'estómac. És tractable. El virus B també es pot prevenir amb vacunes. Quant al virus C, amb les teràpies triples tenim una resposta del 80%. Amb el virus del papil·loma humà, passa el mateix.

Justament hi ha oportunistes com la monja i metgessa Teresa Forcades, molt promocionada per la televisió pública catalana TV3, que s'ha fet famosa entre d'altres coses per aconsellar no vacunar-se del virus del papil·loma humà.

La recomanació és prevenir la infecció del virus del papil·loma humà perquè produeix càncer de cèrvix, i recentment s'ha descobert que augmenta la incidència del càncer de faringe. Com que està augmentant la incidència, la recomanació és eradicar aquest virus, i l'únic mitjà és la vacunació, amb el tractament no hi ha prou. El mateix passa amb el virus B. Per al virus C dissortadament no hi ha vacuna, però és un virus que es pot eliminar. Són càncers que es poden tractar atacant les infeccions que els causen. ☺

Roger Corcho. Periodista, Barcelona.