

L'ENTREVISTA

Eduard Batlle



MERCÈ MIRALLES
 mmiralles@lrp.cat

La immunoteràpia està guanyant terreny en la lluita contra el càncer. El tumor té una estratègia per evitar ser detectat pel sistema immunitari i poder escampar-se per l'organisme. La ciència ho ha descobert i treballa per trencar aquest bloqueig. Darrere d'aquesta i d'altres descobertes està Eduard Batlle. Treballa com a professor d'investigació de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (Icrea) i és coordinador del programa d'oncologia a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, on lidera el grup de càncer colorectal. A l'IRB no atenen pacients i no tenen la cura del càncer. Treballen per conèixer el procés tumoral i facilitar les bases per a eines terapèutiques que les farmacèutiques desenvolupen i que la medicina aplica.

El càncer de còlon és prou important perquè es faci cribratge entre la població a partir d'una certa edat?

Sí, és el segon càncer més diagnosticat a tot el món. És la causa de mig milió de morts a l'any.

Té un mal pronòstic.

Un 35% dels pacients mor. No pel tumor originari, perquè els cirurgians els

El seu treball sobre el càncer de còlon i el sistema immunitari està aportant molta llum sobre allò més temut: la metastasi

intervenir i la malaltia es pot curar. Com passa en molts altres tipus de tumors, les persones moren a causa de les metastasis.

Metàstasi present quan es fa el primer diagnòstic?

Quan se'ls fa el primer diagnòstic, a vegades, ja hi ha metàstasi i els pacients tenen molt mal pronòstic, en general. Però hi ha pacients que, quan se'ls diagnostica, només tenen el tumor primari. Se'ls opera i, al voltant de la meitat dels afectats, recauen els següents cinc anys, però no a l'intestí, sinó en un altre lloc. El que ha passat és que, abans de treure el tumor primari, ja hi ha hagut disseminació. El tumor envia continuadament una mena de llavors per tot el nostre organisme i una proporció molt petita d'aquestes és capaç d'implantar-se i reproduir la malaltia en altres òrgans.

S'han fet treballs destacades en relació a la disseminació del càncer?

L'any 2000, vam fer un descobriment molt important: el mecanisme molecular per què les cèl·lules dels tumors migren per fer metàstasi. El fet que les cèl·lules siguin capaces de moure's implica que han de trencar l'adhesió a la massa tumoral primària. Aquest mecanisme no es coneixia i el vam descobrir. L'article científic que vam publicar per explicar aquesta troballa va fundar un nou camp de recer-

ca, que ha crescut molt des d'aleshores. Les molècules que vaig descobrir en la tesi doctoral ara són famoses i hi ha molta gent que les investiga, arreu del món.

Sabent això, la idea seria arribar a saber com desactivar els mecanismes i impedir la metàstasi?

Sí. Hi ha molta recerca en aquest sentit. Es tracta d'entendre el mecanisme de migració per saber com es pot revertir.


Parla del càncer de còlon, però la descoberta es pot aplicar a altres tipus de càncer?

Vam fer la descoberta en el càncer de còlon, però altres grups, en paral·lel, ho van descobrir en diferents tipus de tumors i ara sabem que és un mecanisme general de disseminació metastàtica.

El càncer de còlon té un pla?

El tumor està sotmès a les forces de l'evolució descrites per Darwin. Per tant, intenta sobreviure, créixer i quan se l'ataca, evoluciona. Neix a partir d'un error de les nostres cèl·lules de l'intestí... Les cèl·lules es divideixen cada dia de la nostra vida i, per tant, fan milions i milions de divisions. Quan repliquen el seu ADN, ho fan amb un sistema quasi perfecte. Però quan aquesta divisió succeeix milions de vegades en la vida d'una persona,



Batlle, a la seu de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona 
 JOSEP LOSADA

Un sistema que fila prim

El sistema immunitari està basat en un principi: reconèixer allò que no pertany al nostre cos, com ara bacteris, virus..., i lluitar-hi. I un cop vençut, retirar-se. De la mateixa manera que el càncer busca la manera que el sistema immunitari quedi cec a la seva presència, a vegades, detecta *més del compte*. És quan, pel que sigui, reconeix erròniament com a enemics proteïnes o antigens del nostre cos i dona lloc a malalties autoimmunes, com ara la psoriasis. "El sistema immunitari és un arma poderosa, amb moltes eines de control, però, com tot en el nostre cos, a vegades falla", diu Batlle. "Té una sèrie de mecanismes per detectar el que ve de fora i també mecanismes per no atacar el que és nostre. Quan es mou dins d'aquests paràmetres, és quan funciona de manera òptima." La pròpia complexitat del sistema fa entendre que hi ha d'haver errades. "L'especificitat és part del sistema immunitari. És molt difícil ser específic i, alhora, reconèixer una gran varietat de possibles patògens."



hi ha possibilitat d'error. A més a més, quan envellim, la maquinària deixa de funcionar tan eficaçment i, de fet, aquest és el motiu per què la majoria dels càncers de còlon es diagnostiquen a partir dels 50 anys. Per aquesta raó se'ns recomana que ens fem una colonoscòpia a partir d'aquesta edat. En general, tot i que hi ha càncers infantils, dramàtics, el càncer està associat a l'envelliment. Primer, perquè cal temps perquè es produeixi i, per tant, com més temps vivim més n'augmenta la probabilitat i, en segon lloc, perquè quan envellim hi ha mecanismes

IMMUNOTERÀPIA

"Alguns pacients de melanoma metastàtic en qui fins fa set anys no es podia fer res ara experimenten remissions completes"

moleculars que deixen de funcionar de manera òptima.

El procés d'aparició ve a ser el mateix en tots els càncers?

Sí. L'envelliment és un factor intrínsec de totes les persones que ens predisposa al càncer. Després, hi ha factors externs, extrínsecs, de què el principal és el tabac, que augmenta moltíssim el risc de càncer, i no solament el de pulmó. No hi ha cap agressió externa que augmenti el risc de càncer tant com el tabac. Després en coneixem d'altres, com ara, en el cas del càncer

de pell, l'exposició als raigs ultraviolets. I també sabem que l'obesitat està relacionada amb alguns tipus de tumors.

Parlem del sistema immunitari. Per tot el que hem dit, hauria d'estar preparat per fer front al càncer, no?

Sí que ho està, però, de fet, durant molts anys, la majoria dels qui investigàvem el càncer pensàvem que el sistema immunitari no era capaç de reconèixer-lo, perquè les cèl·lules tumorals eren massa semblants a les cèl·lules sanes del nostre organisme. Aques-



L'ENTREVISTA EDUARD BATLLE

ta idea dominava el camp i, d'alguna manera, va fer que hi hagués pocs avenços en aquesta àrea. Passa en totes les disciplines; algunes idees preestablertes poden ser contraproductives.

Com van descobrir que el càncer de còlon es pot tractar amb immunoteràpia?

Buscàvem gens que estiguessin involucrats en el fenomen de la recurrència i la metastasi del càncer de còlon. Volíem entendre la metastasi. I quan els vam identificar i vam estudiar què utilitzava aquests gens, ens vam adonar que no eren les cèl·lules tumorals sinó unes altres del nostre organisme que el càncer atreu. El càncer recluta cèl·lules sanes i les perverteix per al seu benefici. I vam començar a investigar aquest fenomen. Estirant del fil, ens vam adonar que les cèl·lules reclutades pel tumor aturen l'acció del sistema immunitari.

Són una mena de còmplices?

Sí. Envien senyals perquè el sistema immunitari no penetri dins del tumor i, efectivament, desactiven el sistema. Quan tens una infecció, el sistema immunitari primer s'ha d'activar i, quan la infecció està curada, s'ha de desactivar. Aquesta desactivació és molt important, perquè, en cas contrari, tindríem un problema d'autoimmunitat. El tumor segresta aquests mecanismes que ja existeixen al nostre organisme precisament per desactivar el sistema immunitari.

Una troballa inesperada.

Sí. Ara, sabem que el sistema immunitari és perfectament capaç de reconèixer el càncer de còlon, però hi ha quelcom que produeixen els tumors més agressius, els que fan metastasi, per evitar l'atac; és l'hormona TGF-beta. El pas següent va ser plantejar-nos que calia bloquejar el mecanisme de defensa del tumor.

Com?

Eliminant aquest senyal, el TGF-beta, amb fàrmacs experimentals. I, efectivament, aleshores, el sistema immunitari és capaç de penetrar i atacar el tumor.

Estem parlant de treball amb ratolins.

Sí. Els curem les metastasis. Moren de vells.

Aquestes accions són vàlides només per al càncer colorectal?

Hi ha evidències que indiquen que aquest és un mecanisme general d'evasió del sistema immunitari utilitzat per múltiples tipus de càncer.

ESTRATEGIA

"El càncer recluta cèl·lules sanes i les perverteix per al seu benefici. Les cèl·lules reclutades aturen l'acció del sistema immunitari"

ÈXITS

"Gràcies a la immunoteràpia, i a altres teràpies, cada vegada hi ha més èxit en el tractament del càncer"

METÀSTASI

"Hem acumulat molt coneixement sobre les metastasis i aquest coneixement està començant a cristal·litzar en teràpies"

TRACTAMENTS

"Els tractaments, en fase clínica, s'estan testant en pacients. No ho fem nosaltres, sinó les farmacèutiques i els hospitals"



El nostre propi cos destruint el càncer. Aquest és el fonament de la immunoteràpia i, ara mateix, és el camp més actiu de l'oncologia, el que ofereix més promeses contra el càncer, i les farmacèutiques tenen moltíssimes línies de treball en aquesta àrea. Hi ha diferents tipus de mecanismes, per a diferents tipus de tumors... Habitualment, cada tumor desenvolupa més d'un mecanisme de bloqueig del sistema immunitari i, per tant, la tendència és com-

binar diverses teràpies. És un camp molt recent, però hi ha resultats espectaculars. Alguns pacients de melanoma metastàtic en qui fins fa set anys no es podia fer res ara experimenten remissions completes gràcies a la immunoteràpia.


No és que el càncer es cronifiqui.

No, no. Avui, hi ha molts pacients que es curen. Fins i tot en fases avançades. Després, hi ha pacients



El paper de la recerca

Sense treure'n ni un gram de gravetat, Eduard Batlle comenta que, avui dia, respecte a la lluita contra el càncer, no estem com fa uns anys. "Afortunadament, no. Hi ha molts càncers que es curen per la via quirúrgica. I molts es cronifiquen. I gràcies a la immunoteràpia, i a altres teràpies, cada vegada hi ha més èxit en el tractament." No deixa de recordar, però, que encara hi ha molts pacients que moren. Quan Batlle relata què passa dins de l'organisme, fa pensar en una ciutat emmurallada, amb uns atacants intel·ligents i uns defensors disposats a tot. "El càncer juga amb les peces de què disposa per intentar escapar. I evoluciona aprofitant mecanismes del nostre propi cos que el fan invisible." La recerca dona fruits. "Els tractaments, en fase clínica, s'estan començant a testar en pacients. No ho fem nosaltres, sinó les farmacèutiques i els hospitals. Nosaltres, des de la recerca, intentem avançar-nos i entendre els mecanismes de resistència, perquè sabem que hi haurà pacients que probablement no hi respondran. Hem de saber què han fet els tumors per saltar-se el sistema immunitari. Hi ha moltes preguntes obertes."

La lluita contra el càncer amb immunoteràpia està en un moment crucial  JOSEP LOSADA

que tenen una resposta molt positiva a la teràpia i la malaltia es cronifica. I n'hi ha que no hi responen bé. I al voltant d'aquests últims hi ha molta investigació.

La metastasi, però, és crucial.

Sí. La immensa majoria dels tumors es poden extirpar quirúrgicament i, habitualment, això resol la malaltia. La metastasi és complexa, perquè habitualment es dona en òrgans vitals.

La metastasi centra una gran part de la recerca.

La recerca en el camp del càncer ha anat evolucionant. Primer, no enteníem què era el càncer i necessitàvem entendre'l. Per què es desenvolupava? Com silenciar els gens mutats? La metastasi, tot i que és el procés més important a nivell clínic, perquè és el que causarà la mort, no ha estat investigada de forma sistemàtica fins fa uns anys. Ara, és un bon moment, perquè

hem acumulat molt coneixement sobre les metastasis i tot aquest coneixement està començant a cristal·litzar en teràpies per als malalts.

Abans de veure la metastasi, el repte és saber si hi ha cèl·lules que ja han migrat fora del tumor?

Aquest és un problema important. En molts pacients, quan se'ls elimina el tumor primari, sabem que hi ha una malaltia residual. Però no en tots s'ha

disseminat i aquest és una part del problema. Cal identificar quins pacients tenen més risc de metastasi. Avui, sabem que aquells tumors que han desenvolupat mecanismes de protecció contra del sistema immunitari a través del TGF-beta són més capaços de fer metastasi. Ara, tenim un coneixement molt més gran que fa quinze anys. Per primera vegada, estem preparats per desenvolupar teràpies. És un moment crucial.