



O.J.D.: 166965
 E.G.M.: 752000
 Tarifa: 37200 €
 Área: 2268 cm2 - 200%

LA VANGUARDIA.cat

Fecha: 28/02/2014
 Sección: PORTADA
 Páginas: 1,24-25

0 4 2 0 7 7 7 1 0

Avenç esperançador sobre l'origen de les metàstasis

● El descobriment de Joan Massagué obre la porta a noves teràpies

Deu anys d'investigació han permès al científic barceloní Joan Massagué descobrir un mecanisme que provoca que les cèl·lules canceroses s'estenguin a altres òrgans. El seu laboratori, al Me-

Augmenten un 11% els casos de càncer en quatre anys

morial Sloan Kettering de Nova York, investiga la creació d'anticòssos que impedeixin les metàstasis. Amb tot, el científic adverteix que "l'èxit no està assegurat".
TENDÈNCIES 24, 25 i EDITORIAL



ANA JIMÉNEZ

El científic Joan Massagué



Nous avenços contra el càncer

LA ciència mèdica ha fet un important pas en la lluita contra la metastasi, la temuda paraula que explica la causa de la majoria de morts per càncer. Un científic barceloní, Joan Massagué, que fa més de deu anys que investiga com combatre-la, ha aconseguit descobrir un dels principals mecanismes pel qual les cèl·lules canceroses d'un tumor primari s'estenen i fan malbé òrgans vitals del cos. A partir d'aquesta troballa, Massagué i el seu equip han començat a treballar en anticossos que impedeixin la progressió d'aquest procés.

Com succeeix en les primeres fases de tota investigació científica, cal ser molt prudents per no crear falses expectatives. Tot està encara en fases molt primàries. El mateix Massagué, que aviat començarà a experimentar en ratolins, reconeix que l'èxit no està assegurat. Però no es pot ocultar que ofereix un enorme horitzó d'esperança pels afectats per aquesta malaltia, sobre la base de la creació de fàrmacs específics contra les metastasis. Arribar fins aquest punt, tanmateix, requereix encara moltes més experimentacions i comprovacions mèdiques, clíniques i farmacèutiques que poden trigar força temps en fer-se.

La decisió estratègica de Massagué de dirigir les seves investigacions més enllà dels tumors primaris i

centrar-se en la primera causa de mort dels malalts de càncer és la clau del seu descobriment. Aquest científic, llicenciat en Farmàcia i doctor en Bioquímica per la **Universitat de Barcelona**, ha desenvolupat la major part de la seva trajectòria científica als Estats Units i ha realitzat les esmentades investigacions al seu laboratori del centre Memorial Sloan Kettering de Nova York, càrrec que compatibilitza amb l'assessorament científic de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Combatre el càncer és un dels grans reptes de la humanitat, ja que malgrat els avenços mèdics la progressió d'aquesta malaltia no deixa d'augmentar. Segons les últimes dades conegudes, el nombre de casos de càncer diagnosticats al món es va elevar a 14,1 milions el 2012, la qual cosa suposa un augment de l'11% respecte als 12,7 milions de l'any 2008.

El treball de Massagué és un exemple més –en aquest cas molt proper a nosaltres– que dia rere dia, amb un esforç constant, es lluita contra el càncer amb tots els mitjans possibles. Si gràcies al seu descobriment s'aconseguís posar fre a les metastasis, la taxa de mortalitat d'aquesta malaltia es reduiria dràsticament a tot el món, fet que explica la gran expectació que susciten les investigacions d'aquest científic.



Avenç en investigació oncològica

Massagué descobreix l'origen de les metàstasis

Noves teràpies intentaran evitar que el càncer s'estengui a altres òrgans

JOSEP CORBELLA
 Barcelona

Després de deu anys investigant com s'originen les metàstasis, el científic Joan Massagué ha descobert per fi un mecanisme que sembla imprescindible perquè les cèl·lules canceroses s'estenguin a altres òrgans.

Si s'aconsegueix inactivar aquest mecanisme, espera Massagué, es podrà evitar una part substancial de les metàstasis i reduir de manera significativa la mortalitat del càncer. El seu laboratori al Centre Memorial Sloan Kettering de Nova York (EUA)

ESPERANÇA
Fàrmacs contra la molècula LICAM podrien evitar gran part de les metàstasis

DIFICULTAT
L'investigador avisa que dissenyar els tractaments "no serà fàcil"

ja ha començat a treballar en la creació d'anticossos que impedeixen les metàstasis i té previst assajar-los en ratolins. Encara que els resultats són prometedors, Massagué adverteix que "no serà fàcil" i que "l'èxit no està assegurat".

Les metàstasis són la causa de la majoria de morts per càncer, recorda l'investigador, ja que gran part dels tumors primaris no afecten òrgans vitals, però les metàstasis sí que ho

Un altre científic espanyol a Nova York

■ La investigació sobre l'origen de les metàstasis que ha dirigit Joan Massagué té com a primer autor un altre investigador espanyol, Manuel Valiente. Natural de Saragossa, va fer la tesi doctoral a l'Institut de Neurociències d'Alacant sota la direcció d'Oscar Marin. Després de for-



Javier Valiente

mar-se com a neurocientífic, va decidir especialitzar-se en oncologia i es va incorporar fa quatre anys a l'equip de Massagué a Nova York. Gràcies a la seva experiència en l'estudi del sistema nerviós, ha realitzat gran part dels experiments de la investigació i ha pogut aclarir com les cèl·lules tumorals formen metàstasis al cervell.

fan. Per aquesta raó, a començaments de la dècada passada Massagué va prendre la decisió estratègica de no continuar estudiant els tumors primaris com feien altres investigadors del càncer i de centrar-se en l'estudi de les metàstasis.

Durant els últims deu anys, ha avançat pas a pas posant les primeres peces del trencacloques. Cada peça era un avenç, però eren peces inconnexes que no oferien una visió de conjunt. "Ara, per primera vegada, tenim el que sembla ser un mecanisme general de colonització de les metàstasis", va declarar dilluns en una entrevista telefònica des de Nova York.

Sembla. El matis és obligat en el punt en què es troba ara la investigació. Els últims resultats, presentats ahir a la revista *Cell*, expliquen com els càncers de mama i els de pulmó creen metàstasis al cervell. En els propers mesos, Massagué espera demostrar que les metàstasis a altres òrgans, així com les que estan causades per altres tipus de tumor, es basen en el mateix mecanisme. "Si això és així, com sospitem, donaria peu a desenvolupar fàrmacs específics contra les metàstasis".

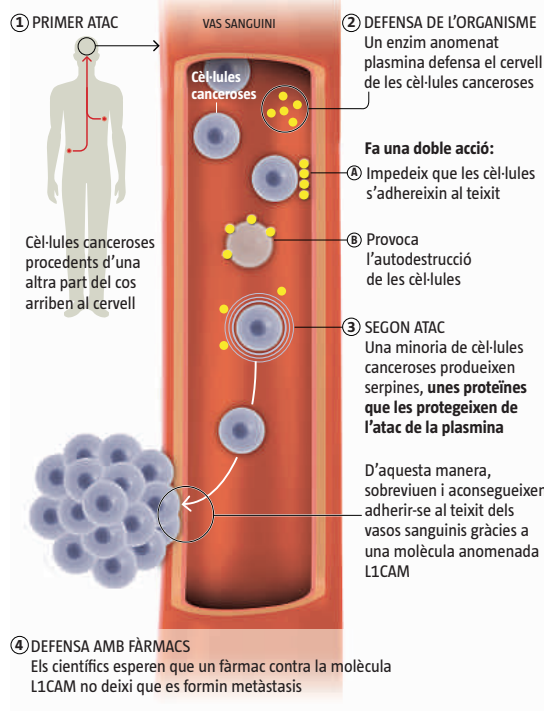
La peça clau del mecanisme que ha identificat l'equip de Massagué és la plasmina, un enzim conegut sobretot pel seu efecte anticoagulant de la sang. Al cervell, la plasmina té a més un efecte protector davant agressions externes com -entre d'altres- les cèl·lules canceroses que arriben d'altres òrgans a través de la sang.

La plasmina, segons han descobert els investigadors del Memorial Sloan Kettering, té una doble acció protectora davant les cèl·lules canceroses. D'una banda, impedeix que s'adhereixin a la pa-



A l'IRB. Massagué, a un laboratori de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Una nova estratègia contra les metàstasis



FONT: Joan Massagué

Alan Jürgens / LA VANGUARDIA

LES DADES DEL CàNCER A CATALUNYA

Font: Departament de Salut

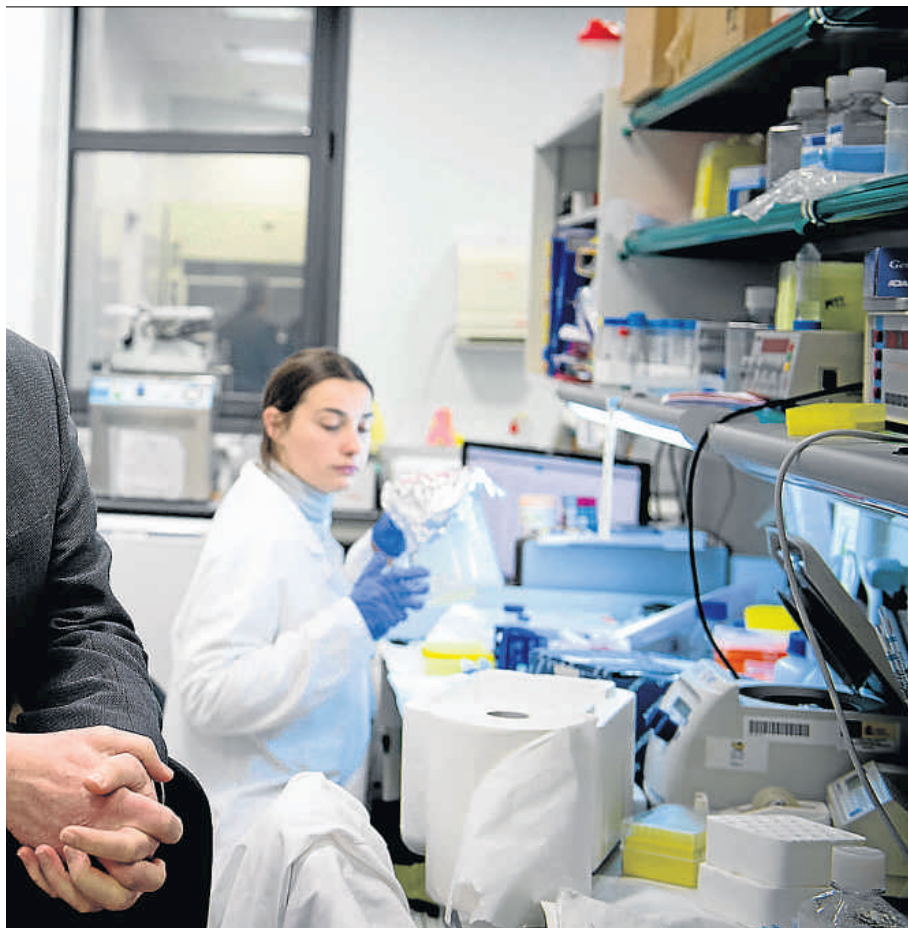
El més freqüent en homes
PRÒSTATA
4.258 casos a l'any
21,3% dels càncers masculins

El més freqüent en dones
MAMA
3.907 casos a l'any
28,6% dels càncers femenins

El que més morts causa
PULMÓ
3.161 morts a l'any
entre homes i dones

TOTAL DE CASOS DE CàNCER DIAGNOSTICATS
43.715 en un any

TOTAL DE MORTS PER CàNCER
15.724 en un any



ALEX GARCIA / ARXIU

ret externa dels vasos sanguinis i, a partir d'allà, puguin proliferar i formar un nou tumor. D'altra banda, provoca l'autodestrucció de les cèl·lules tumorals.

Aquest mecanisme és altament eficaç i elimina un elevat percentatge de les cèl·lules tumorals que accedeixen al cervell. Això explica que les metastasis es formin en general més tard al cervell que en altres òrgans. Tanmateix, una petita minoria d'aquelles cèl·lules acaben desenvolupant un escut per protegir-se de l'atac de la plasmínia.

Les poques cèl·lules que queden protegides de la plasmínia recuperen així la capacitat d'adherir-se als vasos sanguinis. Per fer-ho, utilitzen una molècula anomenada LICAM que té propietats adhesives. A més, eviten autodestruir-se. Tenen per tant via lliure per quedar-se al cervell i proliferar.

Es en aquest punt on s'obre una oportunitat d'actuar contra les metastasis. Amb un fàrmac capaç de bloquejar la molècula LICAM, les cèl·lules canceroses ja no podrien adherir-se als vasos sanguinis i formar nous tumors. Aquest tipus de fàrmac encara no existeix però és possible crear-lo, destaca Massagué. De fet, el seu equip d'investigació ja està dissenyant un anticòs contra LICAM amb l'objectiu d'assajar-lo en ratolins.

Falta comprovar, sens dubte, que el mecanisme que origina les metastasis al cervell sigui el mateix que origina les metastasis en altres òrgans. "La nostra hipòtesi és que, en molts casos, les cèl·lules iniciadores de metastasi han de ser capaces d'interactuar d'aquesta manera amb els vasos sanguinis; per tant, és probable que el mecanisme sigui el ma-

RELEVÀNCIA

Les metastasis són la causa de la majoria de les morts per càncer

FUTUR

Falta verificar que el procés observat al cervell es repeteix en altres òrgans

teix". L'equip de Massagué ja té investigacions en marxa per comprovar-ho. "Ho esbrinarem en els propers mesos".

Una dada a favor d'aquesta hipòtesi és que, quan les cèl·lules que causaran metastasi arriben al cervell, ja saben com interactuar amb els vasos sanguinis. "On ho han après?", es pregunta l'investigador, que manté un con-

tacte permanent amb la comunitat científica d'Espanya i presideix el comitè científic assessor de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona i del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO) a Madrid. "Pensem que en altres òrgans, o potser al tumor primari".

Si es confirma que la hipòtesi és correcta, i si es desenvolupen fàrmacs eficaços contra la molècula LICAM, "en teoria podrien arribar a ser útils per a qualsevol persona a qui s'hagi diagnosticat un tumor; però a la pràctica haurem d'anar pas a pas", declara Massagué, que adverteix de l'"extrema complexitat de la metastasi" i prefereix evitar el triomfalisme.

Primer s'hauran d'assajar els fàrmacs en animals. S'haurà de demostrar que són eficaços i que els seus efectes secundaris són tolerables. I, si arriben a ser aprovats per al tractament de pacients, al principi s'administrarien probablement a persones que ja han tingut metastasi i han estat tractades, però que tenen un risc alt de recidiva.

"Pensem que el mecanisme que hem descobert pot ser molt important", declara Massagué. "Però la seva importància real només la coneixerem en el futur, quan nosaltres i altres laboratoris ho confirmem amb resultats addicionals".

Els casos de càncer al món augmenten un 11% en quatre anys

L'OMS alerta del fort increment dels tumors de mama

J. CORBELLA Barcelona

El nombre de casos de càncer diagnosticats al món el 2012 es va elevar a 14,1 milions, la qual cosa suposa un augment de l'11% respecte als 12,7 milions diagnosticats el 2008.

L'Agència Internacional de Recerca del Càncer (IARC), que ha publicat les últimes dades sobre l'impacte de la malaltia a escala global, alerta sobre el fort increment del càncer de mama: el nombre de casos diagnosticats ha augmentat un 20% en aquests quatre anys i ja representen un de cada quatre casos de càncer en la població femenina mundial.

L'augment de casos, que afecta més les economies emergents que els països industrialitzats, té dues grans causes. D'una banda, l'envelliment de la població derivat d'altres avenços mèdics i socials: com que el càncer afecta principalment persones grans, en haver-hi més persones grans, hi ha més casos de càncer. D'altra banda, l'adopció d'estils de vida poc saludables als països en desenvolupament, com el tabaquisme, el sedentarisme i el consum excessiu de calories.

"A Europa Occidental i als Estats Units també es produeix un augment del nombre total de casos de càncer per l'envelliment de la població", apunta Joan Albanell, cap del servei d'oncologia mèdica a l'hospital del Mar i especialista en càncer de mama. "Però no hi ha un augment del risc que té cada persona de desenvolupar càncer".

Segons les projeccions de l'IARC, l'agència especialitzada en càncer de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la incidència del càncer a Espanya augmentarà un 25% en 13 anys a causa de l'envelliment de la població. Dels gairebé 216.000 casos diagnosticats el 2012 es passarà a 269.000 el 2025.

Aquest augment de casos ve acompanyat, als països occidentals, d'una progressiva reducció de la mortalitat. Segons dades dels Estats Units, en el període 2001-2010 les

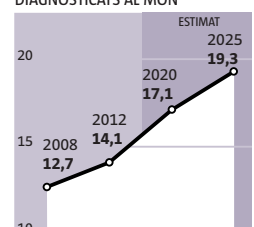
morts per càncer s'han reduït a un ritme d'un 1,4% anual en dones, un 1,8% en homes i un 2% en nens. Aquests descensos han estat possibles en gran part gràcies a la millora de les tècniques de diagnòstic precoç i dels tractaments.

Però molts d'aquests avenços no estan arribant als malalts de càncer dels països pobres, denuncia l'IARC al seu informe. Han adoptat els mals hàbits de salut que aug-

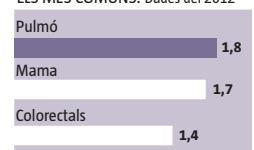
DADES DEL CàNCER

Xifres en milions de casos

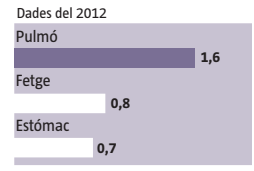
DIAGNOSTICATS AL MÓN



ELS MÉS COMUNES. Dades del 2012



ELS QUE CAUSEN MÉS MORTS



FONT: IARC LA VANGUARDIA

menten el risc de càncer dels països rics, però no les tècniques de diagnòstic precoç i els tractaments.

El cas més flagrant és el del càncer de mama. Les mamografies i les noves teràpies han aconseguit a Catalunya una supervivència als cinc anys del 85%, segons dades aportades per Joan Albanell. Als països pobres, en canvi, el càncer de mama és la primera causa de mort per càncer en dones.

El líder tranquilo

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Joan Massagué sempre ha preferit fer les coses molt bé que fer moltes coses.

Els qui han treballat amb ell destaquen que sap concentrar els seus esforços en poques investigacions molt importants en lloc de dispersar-los en moltes línies de treball accessòries. Quan assessora a polítics a Espanya, alguns dels quals fins i tot li fan cas, els aconsella que apostin per la investigació d'excel·lència abans que pel *café per a tothom*. La qualitat abans que la quantitat.

Sol arribar a la feina a les nou del matí i sortir a les set de la tarda, en lloc d'esgotar-se en jornades maratonianes. Es reserva un temps al matí per esmorzar amb la seva dona, Roser Salavert. Li agrada anar a dinar a casa al migdia, a l'Upper East Side de Manhattan, a pocs centenars de metres del Centre de Càncer Memorial Sloan Kettering on treballa. "És un dinar lleuger, però em va bé per desconnectar i treballar després millor a la tarda", explica. Surten a sopar junts una vegada per setmana, preferentment en algun restaurant japonès o francès tipus brasserie. I els caps de setmana, llevat que un viatge de feina o algun altre compromís d'agenda ho impedeixi, surten de Nova York i van

S'estima més aprofitar al màxim les hores de feina que fer jornades maratonianes

Li agrada anar a dinar a casa al migdia: "Em va bé per desconnectar i treballar més bé a la tarda"

a la segona residència que tenen a Connecticut.

En fi, un tipus normal que té una vida normal.

I, tanmateix, el que fa Joan Massagué a Nova York no és del tot normal. Dirigeix l'Institut Sloan Kettering, que té més de mil científics i un pressupost anual de gairebé 400 milions d'euros. Els descobriments que ha fet el seu equip en l'últim quart de segle, citats més de 35.000 vegades en la literatura científica, l'han convertit en una figura de referència en la recerca del càncer. Als seus 60 anys, es manté en primera línia de la investigació. I en el seu últim treball, presentat aquesta setmana, ha descobert que s'originen les metastasis –o almenys moltes metastasis–, un avenç que pot obrir la via a reduir de manera significativa la mortalitat del càncer.



joan massagué

EL CIENTÍFIC DE LES METÀFORES

"Pesquem en aigües tèrboles i molt profundes. Llançem la xarxa sense saber què descobrirem, però sabem que hi ha moltes més coses allà amagades que les que som capaços de veure", explica Joan Massagué per il·lustrar com és la seva feina d'investigador del càncer. "El talent de l'investigador consisteix a saber on tirar la xarxa i, després de veure què ha sortit, saber on l'ha de tirar la vegada següent".

Amb una habilitat natural per a l'associació d'idees, Massagué recorre amb freqüència

a metàfores per expressar-se. Per explicar com formen metastasis les cèl·lules canceroses, diu que "s'adhereixen als vasos sanguinis com óssos panda enfilant-se per un arbre". Per advertir sobre els efectes de les retallades en la investigació, diu que "l'edifici de la ciència és molt difícil de construir, molt fàcil de fer caure i després molt difícil de tornar a aixecar".

Una dècada enrere, quan des d'Espanya se li va demanar consell sobre com estimular la investigació científica, es va inventar el que ell ma-

teix va anomenar "el símil de l'empresa d'articles de pell". "Si té una empresa i ha de decidir si fa sabates, cinturons, bosses de mà o jaquetes, com ho decidirà? En funció dels treballadors que tingui, de si són bons fent sabates o fent bosses de mà, i en funció de la demanda. En ciència

Amb vestit. A mesura que ha assumit més responsabilitats de gestió, ha incorporat el vestit i la corbata al seu vestuari habitual en lloc de posar-se diàriament la bata blanca del laboratori

A Barcelona. Massagué ha contribuït a convertir l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) en un centre d'investigació d'excel·lència. A la foto, en un dels seus laboratoris



"Té una vida normal, però és una persona excepcional", matissa Joan Guinovart, que li va dirigir la tesi doctoral sobre diabetis a la Universitat de Barcelona als anys setanta i amb qui ha mantingut una estreta relació professional i d'amistat des de fa gairebé 40 anys –actualment en el context de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, on Guinovart és director i

Massagué és president del comitè científic assessor–.

Quan va arribar als Estats Units, el 1979, res no feia pensar que Massagué es convertiria en la figura consagrada que és avui dia. No tenia en aquell moment cap intenció de fer carrera al món de la ciència, i molt menys en el de la investigació del càncer. Els seus plans eren gaudir dels dos anys de beca postdoctoral

COM ÉS LA VIDA A NOVA YORK DE L'INVESTIGADOR QUE VOL DERROTAR LES METÀSTASIS



ALEX GARCIA

passa el mateix. Si crea un institut, haurà de decidir què fa segons els investigadors que tingui, i gestionar-lo amb criteris empresarials, perquè els resultats siguin els millors possibles”.

Però hi ha un tipus de metàfora que Massagué mai no utilitza. És la que recorre al càncer per referir-se a qüestions negatives. “Aquesta gran càrrega simbòlica que té la paraula *càncer* és molt perjudicial”, adverteix. “Quan a algú li diagnostiquen un càncer, ho viu sovint com una fatalitat; en realitat tenir càncer és molt normal, i en la majoria dels casos es pot curar o controlar”.

ral que havia aconseguit a la Universitat Brown de Rhode Island, tornar a Barcelona, on s'havia llicenciat en Farmàcia, i trobar feina en alguna empresa farmacèutica o bé treballar a la farmàcia dels seus pares.

Què és el millor que puc fer en aquests dos anys?, es va preguntar en aquell moment. El millor que podia fer –se li va acudir– era intentar descobrir com

actua la insulina al cos humà. Era un problema complex que ningú no havia resolt i Massagué va pensar que, ja que seria l'últim treball d'investigació que faria a la seva vida, intentaria fer una cosa important. Contra tot pronòstic, ho va aconseguir.

Els seus col·legues i deixebles destaquen que Massagué reuneix una suma de talents que rarament es dona en una mateixa persona i que explica la seva trajectòria científica. No és una co-

Té l'ambició intel·lectual de plantejar-se problemes molt difícils i molt importants

Dirigeix un institut de més de mil científics i gestiona un pressupost anual de 400 milions d'euros

sa que es pugui aprendre a classe, ni fent experiments en un laboratori, ni anant a congressos.

És una ambició intel·lectual que el porta a plantejar-se problemes difícils i importants, com el de la insulina o el de les metàstasis. Més la visió estratègica per identificar, entre totes les possibles línies d'investigació que es bifurquen com branques d'un arbust, quina és la branca principal a la qual val la pena dedicar-se. Més la tenacitat de perseguir els problemes fins al final en lloc de conformar-se amb uns primers resultats atractius...

A tot això s'hi afegeix una habilitat natural per al lideratge, imprescindible per dirigir equips formats per científics brillants i sovint competius. La intel·ligència psicològica per motivar els qui treballen amb ell (“no sé com s'ho fa, però té una manera de fer-te sentir que, si no ho fas tan bé com pots, et defraudaràs a tu mateix”, explica Joan Seoane, que va ser deixeble seu a Nova York i avui dirigeix el seu propi grup d'investigació a l'Institut d'Oncologia de Vall d'Hebron). La capacitat de gestió necessària per organitzar grans equips de treball. I també una “certa dosi d'atzar”, afegeix el propi Massagué. “L'atzar ha tingut una influència colossal en la meua carrera”, diu.

Va ser l'atzar, precisament, el que el va portar al principi a treballar en diabetis. I també l'atzar el que el va portar a dedicar-se després a la investigació del càncer. Però, més enllà del factor sort, Massagué “és un mestre a l'hora d'interpretar els resultats dels experiments i de decidir quin ha de ser el pas següent que ha de fer –destaca Seoane–. Té l'habilitat de veure quina és la direcció correcta”.