



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Investidura com a Doctor "Honoris
Causa" per la Universitat de València a
José Baselga Torres

Discurs d'acceptació

València, 27 octubre de 2011

Reflexions sobre la lluita contra el càncer

HUI ÉS UN DIA DE PROFUND AGRAÏMENT PER REBRE LA màxima distinció acadèmica de la Universitat de València. Rep aquest honor d'una universitat que admire i respecte, que sempre m'ha acollit amb generositat i amb la qual he col·laborat estretament des de fa quasi 20 anys. Per això, aquest reconeixement té un valor emocional afegit que el magnifica, si això és possible.

La meua relació amb la Universitat de València va començar l'any 1995 quan, tot just aterrat a Barcelona, després d'11 anys a Nova York, havia d'afrontar el repte de crear el servei d'oncologia de l'Hospital de la Vall d'Hebron. No estava segur si ho anava a aconseguir, si bé molts altres sí que estaven segurs que no ho aconseguiria. Necessitava urgentment veure, palpar, aprendre d'un servei d'oncologia modèlic a Espanya. La decisió d'on dirigir la mirada va ser fàcil. De la meua època de Nova York, els oncòlegs de València m'havien causat una profunda impressió i també m'havien ajudat a retornar. Per això, tan bon punt vaig arribar, vaig fer una visita

a l'Hospital Clínic de València. Aleshores vaig descobrir un servei d'oncohematologia, un hospital i una universitat modèlics. Plantes d'hospitalització perfectes, atenció als pacients exemplar, professionals excel·lents, un compromís amb l'ensenyament i un interès genuí per la investigació. Tot semblava funcionar, la farmàcia, la universitat, els comitès d'ètica, el compromís amb la investigació.

Era possible fer bona oncologia a Espanya o, almenys, València ho havia aconseguit. Em vaig obrir les portes i vaig tornar a Barcelona amb energia i determinació. D'ençà d'aleshores la nostra relació ha estat molt estreta. Junts hem crescut i avançat. Avui, molts anys després, sota el lideratge dels professors Anna Lluch i Andrés Cervantes, l'Hospital Clínic de València té un dels millors serveis d'oncologia d'Europa, un referent mundial en el càncer de mama i en el desenvolupament de nous tractaments contra el càncer. Això vostre ja no és un secret. L'Hospital Clínic de València està present als fòrums més selectes. Continueu endavant amb força i amb determinació; sou un dels motors d'aquesta il·lustre universitat i de la ciutat de València. També teniu el potencial de ser un gran catalitzador d'activitat econòmica de la Comunitat Valenciana, però això, si m'ho permeteu, ho deixo per al final.

Com que la meua incapacitat per a acabar les presentacions a temps és llegendària, m'agradaria començar

pels agraïments. En primer lloc, als meus pares, al professor Baselga, mestre de metges, pou d'erudició i saviesa, que va ser la meua inspiració i el barem pel qual fins i tot jutge la meua tasca. A la meua mare, extraordinària, i als meus tres germans, els quatre ací presents. A la meua dona Silvia, còmplice i consellera del nostre viatge conjunt per la vida, i als nostres meravellosos quatre fills, Marc, Clara, Àlex i Pepe, tots ells una font de felicitat i orgull. Als meus mestres John Mendelsohn i Larry Norton, que em van transmetre la seua passió i la seua manera de pensar. Als meus companys de la Vall d'Hebron i, en particular, als doctors Taverner, Felip, Cortes, Arribas i Seoane, perquè vam gosar somiar i junts alçarem un petit imperi. I a la meua nova comunitat del Massachusetts General Hospital i Harvard Medical School, que m'ha acollit com uns dels seus, perquè gràcies a ells ens trobem més a prop de curar el càncer i perquè estan –i estem també els ací presents– determinats a posar fi a aquesta malaltia i a fer que la paraula càncer només existisca en els llibres d'història.

El càncer, com assenyala un antic resident en oncologia del Massachusetts General Hospital, Sid Mukherjee, en la introducció del seu llibre *L'emperador de totes les malalties*¹, és una malaltia antiga, a la qual els nostres antecessors li van atorgar la categoria de malaltia o condició clandestina, la malaltia amb el nom que només es xiuxiuejava. *El mal lleig*,

la llarga malaltia, mai la paraula càncer. En l'actualitat la paraula càncer s'ha metamorfosat al carrer en una malaltia letal de penetrant poder metafòric, mèdic, polític, econòmic i social. Amb certa freqüència s'esmenta el càncer com la plaga de la nostra generació. Per a molts, ho és.

El càncer, ho sabem ara, és un conjunt de malalties que es caracteritzen pel creixement incontrolat a partir d'una sola cèl·lula. Aquest creixement s'origina com a conseqüència de mutacions del nostre material genètic, el DNA, que afecta gens que són responsables del creixement cel·lular. En una cèl·lula normal, poderosos circuits genètics controlen de manera fèrria el creixement cel·lular. En la cèl·lula cancerosa, aquests circuits de control s'han trencat, fet que comporta un creixement cel·lular desbocat. La divisió cel·lular normal permet als organismes créixer, adaptar-se, reparar-se..., viure, en una paraula. En canvi, la divisió cel·lular descontrolada pròpia del càncer permet a les cèl·lules créixer, florir, adaptar-se, recuperar-se, reparar-se..., en una paraula viure, però aquesta vegada a costa de la nostra vida. Les cèl·lules canceroses creixen més ràpidament, s'adapten millor. Són una millor versió de nosaltres mateixos, si bé amb un comportament antisocial que porta a la destrucció de l'organisme on s'han originat. El càncer és l'enemic a casa, una esquizofrènia cel·lular i tissular, una guerra civil contra cèl·lules germanes i contra l'organisme *mare*. D'aquesta

descripció inicial podem deduir que la lluita contra el càncer no pot ser fàcil ni comparable amb altres problemes mèdics habituals, com la lluita contra agents infecciosos o contra la malaltia cardiovascular, i no és intenció meua insinuar que el seu tractament no és complex. Tanmateix, una lluita contra les nostres pròpies cèl·lules no pot ser sinó un veritable malson.

En reconeixement de la necessitat d'eradicar la malaltia, el president Nixon va signar fa 40 anys la *lleï del càncer* (coneguda familiarment com la *lleï de declaració de guerra al càncer*), un esforç que va portar a fer grans inversions de diners en la recerca i la creació de centres de càncer de referència. El moment semblava favorable. Les primeres victòries contra el càncer havien començat a aparèixer. Des del fons dels soterranis del Children's Hospital de Boston, Sid Farber havia observat les primeres remissions en leucèmies infantils; Frei i Freireich a Houston i Karnofski a Nova York aconseguïen curacions en leucèmies i ben aviat es van començar a curar els tumors testiculars, els trofoblàstics i alguns limfomes, a més de l'extraordinari descobriment de la teràpia hormonal contra els càncers de mama i de pròstata. El futur semblava brillant. La societat traspuava optimisme i no semblava haver-hi missions impossibles. La fissió nuclear es va descobrir en 1939 i la primera bomba atòmica va estar llesta l'any 1945. L'agència espacial NASA es va fundar

en 1958 i 11 anys més tard dos homes passejaven per la Lluna. La curació del càncer era el pròxim gran repte de la humanitat. Un altre més, com la primera bomba atòmica, la carrera espacial o la primera passejada per la Lluna.

Hui, 40 anys i centenars de bilions de dòlars més tard, no solament no hem curat el càncer sinó que hi ha una pregunta que ens turmenta. Malgrat aquests èxits inicials i d'altres de més recents, com l'aparició de certs tractaments (gleevec, herceptin o cetuximab), podem dir que hem avançat realment en la lluita contra la malaltia? Tant la literatura científica com la premsa general han suggerit que la guerra contra el càncer ha fracassat. En contrast amb el gran èxit dels medicaments contra el colesterol i dels medicaments antihipertensius, gràcies als quals hi ha hagut un pronunciat descens de la mortalitat cardiovascular, el descens de mortalitat per càncer ha estat modest o gairebé inexistent. Aquest lleuger descens no és atribuïble a tractaments més bons, sinó que ha estat atribuït a la detecció precoç de càncer de mama i de còlon gràcies a estudis de cribratge i a la implantació de mesures preventives, com el descens del tabaquisme, i de l'ús de teràpia hormonal substitutiva en dones postmenopàusiques.

Revisem les xifres. Quasi 10 milions de persones moren de càncer cada any arreu del món. Una de cada tres dones i un de cada dos homes seran diagnosticats de càncer al llarg de la vida, i als països occidentals el càncer ja ha superat la

malaltia cardiovascular com a causa més freqüent de mort. Entre els 45 i els 65 anys d'edat el càncer és responsable de més morts que les tres malalties següents juntes (cor, accidents i accidents vasculars cerebrals). Mentre que durant les últimes tres dècades la mortalitat cardiovascular ha disminuït en un 60%, la mortalitat per càncer s'ha mantingut estable. I les xifres, és clar, no reflecteixen les històries personals i familiars que s'amaguen darrere de cada cas. Ben sovint, els nostres metges joves tornen a casa a la nit atordits per les tragèdies de què són testimonis a les plantes dels centres de càncer, engolits per una realitat que els supera, per una malaltia que és, com en diu Sid, l'emperadriu de totes les malalties.

I malgrat això, la hipòtesi que vull proposar –i faig un ús lliure de la paraula– és que aquests metges joves són testimonis, sense que ells tinguin prou perspectiva temporal per a apreciar-ho, d'un canvi radical en l'evolució dels pacients amb càncer. Aquests 40 anys d'inversió han generat un coneixement enorme sobre la biologia del càncer i la genètica molecular. A pesar que el temps anticipat d'aplicació a pacients d'aquests coneixements haja estat àmpliament optimista en el passat, èxits recents amb noves teràpies es basen en aquest coneixement acumulat durant dècades d'investigació bàsica en genètica, senyalització cel·lular i biologia cel·lular i molecular. En particular, hem après que la gènesi del càncer s'assembla al procés de mutació i selecció

subjacent en la nostra pròpia evolució i que els senyals que estimulen o suprimeixen la proliferació, la mort cel·lular, la diferenciació i quiescència en les cèl·lules canceroses són semblants als que s'esdevenen en cèl·lules normals durant el desenvolupament. El càncer no descobreix res de nou, simplement utilitza les estratègies que té a l'abast.

Aquest darrer any, una sèrie de descobriments extraordinaris han possibilitat nous tractaments per a diversos tipus de càncer. Un dels càncers més difícils de tractar és el melanoma maligne, un tumor de pell freqüent i altament letal. L'any 2004 es va descobrir que el gen B-RAF està mutat en un 40 % de melanomes. Aquest descobriment va portar a crear un medicament que ataca aquest gen mutat i que, en estudis clínics dirigits pel Dr. Flaherty del Massachusetts General Hospital, va tenir una gran eficàcia contra aquests tumors², fet que ha portat les agències reguladores a aprovar recentment aquest medicament. Així mateix, inhibidors contra un gen anomenat ALK són extremadament eficaços en pacients amb càncer de pulmó que no són fumadors i que presenten aquesta mutació. Estudis dirigits per les doctores Kwak i Shaw, també del Massachusetts General Hospital, han portat a l'aprovació d'aquest medicament per a pacients amb càncer de pulmó i mutació d'aquest gen³. En pacients amb una afecció que porta a la leucèmia, anomenada mielodisplàsia, s'han descobert mutacions del gen JAK2, i

inhibidors de JAK2 són ara eficaços contra aquesta malaltia que fins avui no tenia tractament. En un tipus de tumors hematològics amb mutacions d'un gen anomenat PI3K, inhibidors d'aquest han demostrat una activitat intensa en tumors que havien deixat de respondre al tractament convencional. Fins i tot en l'àrea de la immunologia, després de molts anys de revessos continuats, s'hi han aconseguit avanços notables; un medicament que actua sobre els limfòcits T ha fet augmentar la supervivència de pacients amb melanoma metastàtic. D'altra banda, hem començat a combinar medicaments de manera racional, com en el cas del càncer de mama amb els tractaments anti-HER2. Els demane disculpes perquè en un paràgraf, sense interrupcions, els he parlat de cinc nous tractaments i dos enfocaments nous. Els noms són intel·ligibles, però no ho és la capacitat que tenen per a salvar vides. I tots aquests descobriments són collita de l'any 2010. Un any, cinc medicaments nous. Aquest fet representa un fita en la lluita contra el càncer. Alguna cosa està passant.

L'any 2011 pot ser més fructífer encara. Fa només uns quants dies vam presentar en la sessió presidencial del congrés de càncer europeu –una reunió en què van participar més de 15.000 investigadors de tot el món–, els resultats d'un estudi anomenat BOLERO-2 en pacients amb càncer de mama metastàtic que havien progressat al tractament

hormonal. L'estudi clínic havia consistit a administrar un nou medicament, l'everolimús, que potencia els efectes del tractament hormonal. A les pacients que van rebre everolimús el temps de progressió de la malaltia, és a dir, el temps de benefici, es va multiplicar per tres, un dels millors resultats obtinguts en pacients amb malaltia avançada.

Aquests resultats no són fruit de la casualitat. Per primera vegada som capaços de manipular els senyals en les cèl·lules canceroses que deriven en els beneficis clínics descrits ací. La pregunta clau és quines seran les estratègies que cal seguir per a continuar avançant en la nostra lluita contra la malaltia. A continuació m'agradaria proposar unes possibles vies.⁴

Identificació de dianes terapèutiques a partir de mutacions somàtiques en càncer

ESTUDIS INICIALS EN SÍNDROMES DE CÀNCER hereditàries van demostrar que una sola mutació germinal era responsable de la major susceptibilitat envers el càncer de les famílies afectades. Aquests descobriments inicials, com les mutacions del gen del BRCA com a causant del càncer de mama hereditari, van demostrar de manera inequívoca que una sola mutació podia causar càncer. Manipulacions al laboratori, consistents en mutacions amb pèrdues i guanys de funció, també produïen càncer. El model estava servit; hi havia una relació causal entre alteracions genètiques puntuals i el desenvolupament de la malaltia. A partir d'ací es va començar a escriure un catàleg de mutacions tant germinals com somàtiques (adquirides) causants, o almenys relacionades, de diversos tipus de càncer.

Malgrat això, el panorama va canviar radicalment quan el Sanger Institute de Cambridge, primerament, i després, un consorci de centres nord-americans i de la resta del món van decidir embarcar-se en la realització d'estudis

de seqüenciació massiva de genomes tumorals que ens va començar a proporcionar una visió detallada del paisatge de les mutacions en càncer. Mutacions que eren potencialment susceptibles de ser atacades amb fins terapèutics per a revertir al fenotip maligne. Van començar a aparèixer els primers èxits, que incloïen el descobriment de freqüents mutacions en el gens BRAF , EGFR, RET i PI3K, entre d'altres.

Aquests esforços de seqüenciació massius també han demostrat que la majoria de tumors presenten múltiples mutacions, potser com a conseqüència d'una elevada inestabilitat genètica inherent a la malaltia. Així doncs, serà imprescindible distingir en cada tumor aquelles mutacions “assegudes al seient del conductor” d'aquelles que no són determinants (mutacions “assegudes al seient del darrere”) i que no tenen importància funcional. Ben sovint la manera definitiva de determinar la importància d'una mutació serà mitjançant la seua inhibició per veure si hi ha resposta terapèutica. Per exemple, la resposta dràstica a inhibidors del receptor de creixement epidèrmic quan s'administra a pacients amb mutacions d'aquest gen és la demostració més evident del paper determinant d'aquest gen mutat en aquests tumors.

De fet, el tractament amb inhibidors de gens mutats (ben sovint oncogens) ha portat a respostes massives en tumors que provoquen millores espectaculars en pacients. En alguns casos podríem parlar d'un “efecte Llätzer”, referit a pacients

que abans d'iniciar el tractament estaven a l'avantsala de la mort i al cap de pocs dies acudeixen a la consulta pels seus mitjans i amb una gran millora del seu estat de salut. “Efecte Llätzer”. No és freqüent. Però qui ho ha vist no ho pot oblidar. La causa d'aquest efecte quasi miraculós és ben simple. Aquests nous medicaments, com que ataquen de manera específica el gen causant d'un tumor, indueixen una mort massiva de les cèl·lules canceroses i una recuperació immediata de les funcions normals de l'organisme. El significat biològic d'aquestes observacions és profund; els tumors necessiten aquestes mutacions per a sobreviure. Són, en altres paraules, “addictes” a la mutació, fenomen que s'ha anomenat “addicció a oncogens”. Sí, les cèl·lules canceroses tenen un punt feble: l'addicció a una sèrie limitada de gens i a unes vies concretes de senyalització cel·lular, que les fa particularment vulnerables. I la inhibició d'aquests gens mutats provoca una mort cel·lular massiva. Les cèl·lules canceroses tenen, doncs, un “taló d'Aquil·les”⁵, i això ens brinda una oportunitat per a intervenir-hi.

A partir d'aquestes observacions puntuals, el repte que se'ns presenta és la sistematització del procés d'estudi de les mutacions, la identificació de mutacions causants d'addicció i l'aplicació de tractaments específics per a cada cas. Fins avui, o si em permeten la llicència, en el passat, l'estudi de nous tractaments es duia a terme en un nombre limitat de cèl·lules

tumorals que creixien en plaques de cultiu als laboratoris. Aquest procés tenia com a limitació una grandària mostral tremendament limitant i, per tant, no representatiu del paisatge global de mutacions en càncer.

Per això ens trobem en un moment en què hem de canviar els models experimentals d'estudi de la malaltia. Per abordar el problema, uns quants centres d'investigació estem creant enciclopèdies de milers de línies cel·lulars de càncer que representen, ara sí, la totalitat de l'espectre mutacional que hi ha en els tumors humans. Aquestes enciclopèdies cel·lulars, degudament anotades des del punt de vista mutacional i genètic, són una eina poderosa. Mitjançant instal·lacions de robòtica ara podem provar centenars de compostos en milers de tumors. De manera ininterrompuda, dia i nit. Els nostres estudiants fins i tot poden prendre vacances de tant en tant. A partir d'aquest recurs va nèixer el tractament de crizotinib en el càncer de pulmó, un compost que estava dissenyat per a inhibir una altra proteïna, però el cribratge cel·lular ens va orientar envers la direcció correcta.

Altres models experimentals per implantar són l'ús de genoteques d'RNA d'interferència que estudien amb precisió el resultat del silenciament de múltiples gens sobre diferents bases mutacionals. Per exemple, en dones amb càncers per mutacions del gen BRCA, aquests estudis han permès identificar que els inhibidors d'un enzim anomenat PARP poden causar mort cel·lular, i una sèrie d'estudis clínics en pacients amb càncer de mama i d'ovari així ho han demostrat.

Redissenyant els assajos clínics: genotip primer, estudis reduïts en grandària, monitoratge a temps real

HI HA L'OPINIÓ GENERALITZADA QUE L'ACTUAL MODEL de desenvolupament de nous fàrmacs no és apropiat ni sostenible. Normalment, el procés de desenvolupament clínic de nous compostos s'inicia amb un estudi anomenat fase I, que consisteix a determinar la dosi màxima tolerable (és a dir, la que produeix toxicitat elevada) del medicament en pacients que han deixat de respondre als tractaments convencionals i que tenen molt poques possibilitats de beneficiar-se del medicament en estudi. Si el medicament no és tòxic, s'inicia la fase següent, l'estudi fase II, en un grup més gran de pacients amb un tipus de càncer específic (encara que de forma independent al genotip del tumor i/o a biomarcadors). En aquesta fase s'intenta determinar si el tractament és actiu a la dosi recomanada. Finalment, si l'agent que s'estudia mostra signes d'activitat, comença l'etapa següent, l'estudi fase III, a vegades amb milers de pacients que de manera aleatòria reben el tractament convencional que es compara amb el nou tractament. Si l'estudi fase III resulta

positiu, es recorre a les agències reguladores corresponents per aconseguir l'aprovació d'ús del producte. Ben sovint, la definició d'estudi positiu implica una millora del temps de la progressió de la malaltia d'una manera estadísticament significativa. És clar que una millora estadísticament significativa no implica que tinga valor real per als pacients. Ni de bon tros. Per exemple, en estudis de milers de pacients una petita millora de vida de dues setmanes pot ser altament significativa des del punt de vista estadístic però totalment irrellevant per a un pacient.

En resum, estudis en pacients no seleccionats, duts a terme en tres fases, amb una durada del procés entre 10 i 15 anys, i amb un cost econòmic prohibitiu de centenars de milions d'euros per estudi. El resultat, en el millor dels casos, és una lleugera millora en el temps de progressió de la malaltia i l'aprovació de medicaments cars que la societat no pot costejar.

Aquest enfocament d'estudis amb milers de pacients i de cost elevat va acompanyat de la dubtosa distinció de ser el camp de la medicina amb el percentatge més elevat d'estudis negatius. A més a més, però, aquests estudis ja no s'ajusten a les necessitats actuals.

En els nous estudis amb pacients amb tumors portadors de mutacions genètiques determinades, com en el cas dels inhibidors de BRAF en melanoma, fins i tot l'ètica d'efectuar

estudis aleatoritzats ha estat discutida àmpliament en diversos fòrums.

Per tot això, està emergint un nou model, en el qual ja des del començament de l'estudi fase I es tria la població portadors de la mutació que s'anticipa que serà sensible al tractament a estudiar. Les possibilitats de resposta són molt més altes; tots els pacients tenen possibilitats de respondre-hi i el cost del desenvolupament és molt més baix. Aquest és el nou model que vostès coneixen bé, perquè la Universitat de València, sota la direcció del Dr. Cervantes, és un dels primers centres d'Europa a abraçar aquest nou concepte.

Això no obstant, aquests canvis no són fàcils. Quant als hospitals, aquest nou plantejament implicarà la instal·lació de noves unitats de seqüenciació de tumors per tenir en la història clínica de cada pacient, a més de la informació sobre l'origen del tumor, la llista amb totes les mutacions pertinents. Atès que la major part de mutacions són poc freqüents, serà imprescindible analitzar les mutacions prèviament. Per exemple, fins i tot en tumors freqüents com el càncer de pulmó, el nombre de pacients amb un tipus de mutació serà reduït, fragmentat. En aquesta malaltia, les mutacions de l'EGFR tenen lloc en un 10 % de casos, ALK en un 4%, MET, HER2 i RAF en un 1 %, i així successivament. En l'estudi que va portar a l'aprovació del crizotinib en pacients amb càncer de pulmó amb mutació del gen ALK, es van haver

d'estudiar 1500 pacients per a poder identificar 82 pacients amb la mutació. Tanmateix, el 90% d'aquests pacients es van beneficiar d'aquest fàrmac. Les companyies farmacèutiques trobaran un mercat molt més fragmentat en subtipus de càncer. Respecte als metges, les noves teràpies requeriran un canvi d'esquema. Els tumors ja no es podran definir més per l'òrgan d'origen, sinó també pel seu perfil mutacional. En aquesta nova classificació ja no hi haurà tres tipus de càncer de mama sinó possiblement desenes. Un repte per als oncòlegs, amenaçador d'una banda i tremendament atractiu de l'altra. Però haurem d'invertir a educar i monitorar la correcta implantació d'aquests nous conceptes. El temps estimat d'aprovació de nous fàrmacs contra el càncer seguint aquest model s'estima en un màxim de 5 anys, una reducció de 10 anys en el procés actual.

L'altre gran problema que tindrem en aquells pacients que responguen al tractament inicial serà l'aparició eventual de resistència als tractaments. La classe mèdica està familiaritzada amb el problema perquè guarda una semblança sorprenent amb el problema de la resistència adquirida als antibiòtics. El concepte fins i tot s'ha introduït en el llenguatge comú. No són inhabituals les expressions populars del tipus "a aquest li han donat tant d'antibiòtic que ja no respon al tractament". El mateix passa amb els tractaments contra dianes moleculars i comencem a entendre les bases moleculars de les resistències

adquirides. Alguns tumors desenvolupen mutacions noves que, per exemple, impedeixen la unió del medicament a la diana molecular. Els tumors també desenvolupen resistència mitjançant l'activació de vies de senyalització alternatives, que compensen la disminució de senyalització per la via de l'oncogèn inhibít. Aconseguir el control de la malaltia pot implicar l'ús de diversos medicaments d'entrada o bé un ús seqüencial, mentre es monitora estretament l'evolució del genotip del tumor durant el tractament.

En altres casos –i aquest és un tema d'interès personal i una àrea a què dedique hui dia gran part dels meus esforços–, el fet de bloquejar un oncogèn provoca de manera immediata l'activació d'una via alternativa que permet a la cèl·lula cancerosa sobreviure. Hi ha bastants indicis que aquests mecanismes, que anomenem *respostes adaptives*, són tremendament importants i que identificar-los en permetria el bloqueig simultàniament amb el bloqueig primari de l'oncogèn. Per a identificar aquestes vies compensatòries haurem de dissenyar estudis clínics d'una altra manera. Iniciarem el tractament amb la teràpia contra la mutació en qüestió i pocs dies després drem a terme una biòpsia al tumor per determinar quines vies s'han activat per poder iniciar un tractament contra aquesta via responsable de la supervivència del tumor. El concepte és realment senzill. Imaginem que volem tallar els subministraments d'aliments

a una ciutat i que les vies de subministrament són diverses, per tren, aire, mar i carretera, posem per cas. A continuació, descobrim que en aquest cas la via més important és la carretera, perquè el 95% dels subministraments arriben per les autovies. Aquesta ciutat tindria un cas d'“addicció a la carretera”. Imaginem que desenvolupem un medicament que ataca aquesta *addicció*, per exemple impeding el subministrament de gasoil a les gasolineres. Al cap d'uns quants dies torne a la ciutat i constate que encara hi ha un bon subministrament d'alimentació. És evident que hi ha una nova via de subministrament que s'ha activat, que no funcionava quan la carretera estava oberta, però que ara permet el subministrament. En aquest cas concret, si ara detectàrem un trànsit important de mercaderies pel port, l'estratègia següent seria bloquejar el port i ara sí que deixaríem per fi la ciutat sense aliment. La ciutat es col·lapsaria. El càncer també, i ja en tenim algun exemple. La implicació serà la necessitat d'interrogar el tumor de forma continuada mitjançant biòpsies i també utilitzar tècniques d'imatge funcionals basades en TEP.

Els pròxims passos en la guerra contra el càncer

LA GUERRA CONTRA EL CÀNCER NO L'HEM PERDUDA, però tampoc l'hem guanyada. Al contrari, ens trobem en una cruïlla, en un moment d'inflexió en què els coneixements dels últims 40 anys poden, per primera vegada, ser aplicats directament per a l'atenció mèdica als pacients que pateixen de càncer. Els resultats preliminars presentats ací són altament esperançadors per si mateixos i per la seua capacitat de servir d'ambaixadors de millors resultats que sens dubte arribaran. Malgrat això, no podem oblidar tampoc que encara resten moltes coses per descobrir i que l'ímpetu de la investigació translacional, de la qual parlem avui, no pot ser a costa de la investigació bàsica. Nous descobriments al laboratori ens continuaran il·luminant el camí que s'ha de seguir i hi ha àrees molt prometedores, com ara el metabolisme del càncer, les alteracions epigenètiques, o la biologia, sempre sorprenent i complexa, de l'RNA. Encara hi ha moltes coses per descobrir i la investigació bàsica ens donarà les respostes.

Sempre ho ha fet. Per això, de nou una crida al suport a la investigació.

En l'aspecte clínic, és evident que un dia diagnosticarem i tractarem les mutacions, però encara ens quedarà el repte de la resistència. També és altament probable que altres causes, com alteracions epigenètiques, siguin responsables d'un percentatge important de càncer. Finalment, estudis clínics "més petits però més intel·ligents" seran necessaris per a capitalitzar ràpidament els senyals positius inicials que observem i que puguem aconseguir l'aprovació de medicaments en un termini més curt i a un cost més baix.

La fina ironia és que en aquest moment esperançador sense parió en la biologia del càncer, l'amenaça més gran per al progrés siguin els motius econòmics. Les retallades pressupostàries limitaran nous descobriments i la seua aplicació. Retallades en els pressupostos de sanitat amenacen fins i tot que els pacients amb càncer no reben el tractament que necessiten. La indústria farmacèutica i la comunitat mèdica podrien desistir a desenvolupar noves teràpies de gran eficàcia. En el pitjor dels casos podria ser que els nostres metges i investigadors, que no van perdre mai la moral davant el gran problema del càncer, ara abandonen

desmoralitzats davant una política de retallades a vegades uniforme i no ben estructurada.

A pesar d'aquestes consideracions, sóc optimista en el sentit que en els pròxims 10 anys serem testimonis d'un progrés sense precedents en la lluita contra el càncer. La complexitat extraordinària de les vies que porten a la proliferació maligna pot ser descoratjadora, però l'impacte clínic dels nostres tractaments moleculars és convincent.

I m'agradaria acabar, si m'ho permeten, amb una reflexió sobre el paper de la universitat i els hospitals acadèmics universitaris. Els grans avanços contra el càncer seran ací, al costat dels pacients, no en centres d'investigació aïllats. L'Hospital Clínic de València és una joia i està capacitat per a ser protagonista de notables avanços. Els anime a continuar sent ambiciosos i a buscar finançament i complicitat per part de l'empresariat i la classe civil valenciana. Quant a mi, reitere el meu compromís amb una col·laboració continuada que és tremendament satisfactòria i enormement productiva.

Espere que els hauré convençut que aquest és un moment esperançador i de grans recompenses per als investigadors del càncer. I un moment que arriba a bona hora per als nostres pacients amb càncer. Per als qui ens trobem a les trinxeres de la lluita és també un moment de responsabilitat,

de lliurament, d'ambició i de serena convicció que el càncer, l'emperador de totes les malalties, serà prompte destronat.

I a tots vostès gràcies de nou per acceptar-me en la seua il·lustre i magnífica institució. És un honor acadèmic que mai no oblidaré.

Referències

1. Mukherjee S. *The Emperor of All Maladies*. First ed. New York: Simon&Schuster. 2010.
2. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. “Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma”. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
3. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. “Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer”. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
4. Haber DA, Gray NS, Baselga J. “The evolving war on cancer”. *Cell* 2011;145:19-24.
5. Weinstein IB, Joe A. “Oncogene addiction”. *Cancer Res* 2008;68:3077-80; discussion 80.