



IMMUNOTERÀPIA

Ensenyant el cos a desemmascarar i atacar el càncer

L'aposta per trencar el bloqueig del sistema immunitari guanya terreny tot i que encara només beneficia uns pocs pacients

GEMMA GARRIDO GRANGER
 BARCELONA

Els tumors i el sistema immunitari acostumen a ser vells coneguts. En molts tipus de càncer, quan les cèl·lules malignes intenten créixer i multiplicar-se, les defenses despleguen un cordó sanitari per contenir-ne l'expansió. Sovint, si els oncòlegs troben el tumor és perquè aquesta línia defensiva ha actuat però ha fracassat i la malaltia ha pogut avançar en silenci: sota el microscopi s'observa que està inflammat perquè les defenses han intentat frenar-lo però no són prou potents o es perden pel camí. Què passaria si se'ls tornés a senyalitzar el nord o se les enfortís? En altres càncers, aquest sistema queda

fora de joc des del primer moment. Les defenses són incapaces de reconèixer les cèl·lules canceroses com un agent perjudicial i no s'activen en contra seva. En aquest cas, una altra pregunta: què passaria si s'ensenyés de zero al cos a reaccionar-hi?

La immunoteràpia, entesa com a qualsevol tractament que estimula el sistema immunitari perquè distingeixi les cèl·lules tumorals i les ataquí, intenta donar-hi resposta. Sense sistema immune els tumors serien molt més freqüents, però durant molt de temps aquesta perspectiva s'ha obviat. "Els últims 20 anys hem entès com interaccionen els tumors amb el sistema immunitari i quines eines utilitzen per fer-s'hi invisibles, i amb aquest coneixement s'han desenvolupat diver-

sos tractaments", explica el cap del grup d'immunoteràpia en càncer de l'Idibell, Josep Maria Piulats. Això es pot fer d'una forma activa, activant les defenses perquè puguin reconèixer les cèl·lules tumorals per atacar-les, o passiva, donant fàrmacs dirigits a eliminar-les.

Les teràpies biològiques desperden el sistema immunitari de diferents maneres: inhibint les proteïnes que silencien les cèl·lules canceroses, administrant anticossos que es dirigeixen específicament a destruir els tumors i transfontent defenses reforçades al laboratori per reactivar la resposta immunitària. La ciència oncològica aposta cada vegada més per energitzar la defensa natural del cos, sobretot en malalties avançades o de mal pronòs-



La sala blanca de l'Hospital Clínic de Barcelona on es preparen els CAR-T. FRANCISCO ÀVIA

exemple, el 50% dels melanomes depenen d'aquesta interacció, i si s'inhibeix, es redueixen i, fins i tot, desapareixen. "Creiem que entre un 5% i un 20% dels malalts de pràcticament tots els tipus de càncer tenen aquesta diana", diu Piulats, que afegeix: "Si en aquests casos es dona quimioteràpia per atordir el tumor, hi ha l'oportunitat de provocar una resposta immunitària".

Limfòcits reforçats

L'oncologia està lligada a la immunologia. El càncer veta el paper natural de les defenses i les teràpies cel·lulars que les reprogramen estan en auge. El màxim exponent són els limfòcits T amb receptors químics d'antígens (CAR-T) per a leucèmies i limfomes, que tenen en comú l'expressió de la proteïna CD-19. Els oncòlegs extreuen els limfòcits de la sang del pacient, els modifiquen al laboratori perquè expressin l'antigen que pot reconèixer el tumor, els fan créixer per obtenir-ne en grans quantitats i es transfonen de cop al pacient. "Aquesta tècnica fa 20 anys que s'investiga, 10 anys que es practica als Estats Units i només tres que ha arribat a Europa", explica el director de la Unitat d'Hematologia Clínica de l'Hospital de Sant Pau, Javier Briones.

Es tracta d'un procés complex perquè el producte prové de les cèl·lules del pacient. Els hematòlegs són els pioners i ja hi ha teràpies aprovades per a limfoma B i leucèmia limfoblàstica. "El 50% dels pacients que no responen a cap tractament i reben immunoteràpia hi responen. Arriba on altres fàrmacs no poden arribar", diu Briones.

I què passa si els tumors no tenen cap molècula superespecífica per atacar-los? El director del Grup d'Epigenètica i Malalties Immunitàries de l'Institut de Recerca Josep Carreras (IJC), Esteban Ballestar, diu que s'han de continuar buscant alternatives. Com les vacunes. "Treballen en vacunes experimentals basades en cèl·lules dendrítiques", explica. Es tracta de glòbuls blancs que protegeixen el cos de microbis invasors, que el cos produeix de forma natural i, a diferència d'un limfòcit T que ataca directament l'agent o d'un limfòcit B que produeix anticossos, les dendrítiques ensenyen als limfòcits T a reconèixer i conèixer la molècula estranya. "Ja hi ha assajos clínics però no n'hi ha cap aprovada", afegeix. —

tic, però a poc a poc també s'intenta fer en estadis primerencs. Els oncòlegs es refereixen a l'enginyeria genètica com a una revolució i un canvi de panorama terapèutic.

La toxicitat de la immunoteràpia no té res a veure amb la d'altres tractaments: el pacient hi té més tolerància. Però no només intenta deixar enrere tractaments més agressius, sinó que en tumors localitzats busca la cura, i en càncers avançats, la millora de la qualitat de vida. En alguns tumors la quimioteràpia ha desaparegut, com passa amb el melanoma, però els experts avisen que la immunoteràpia per ara no substituirà cap tractament convencional, sinó que se suma a l'arsenal existent. Diuen que tampoc és innòcua: en alguns casos pot desencadenar una resposta immunitària exagerada que ataquí les cèl·lules d'òrgans sans com el fetge, la tiroide, el pulmó o l'intestí. Per sort, són condicions reversibles.

Tumors silenciosos

Els resultats d'aquestes teràpies són molt dispars en funció del càncer, també entre pacients amb el mateix tumor. "La immunoteràpia funciona entre el 20% i el 40% dels casos i no sabem si la remissió dura mesos o anys o si la malaltia es cronificarà", apunta el cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospi-

tal Clínic, Aleix Prat, que recorda que el càncer són moltes malalties diferents. Alguns pacients amb càncer de melanoma (pell), bufeta, mama HER-2 positiu o leucèmies limfoblàstiques responen als tractaments fins al punt que es frena la progressió i acumulen més anys de vida. En canvi, per a tumors com el de pàncrees o el de colòn, encara no s'ha mostrat tot el seu potencial. "És un gran pas, però la majoria de pacients no se'n beneficien. Veiem casos d'èxit, però la curació sembla lluny", diu Prat.

La immunoteràpia moderna apareix als anys noranta, quan Tasuku Honjo —que el 2018 va rebre el Nobel de medicina— va identificar les molècules que permeten a alguns tumors esquivar el sistema immunitari: els anticossos inhibidors de la interacció entre la proteïna PD1 (que genera el sistema immunitari) i PDL-1 (que pot generar el tumor). El japonès va adonar-se que hi havia tumors que s'aprofitaven d'aquesta relació per ordenar a les defenses que no l'ataquessin i que, si aquesta relació s'evitava, s'obria la porta a combatre el càncer. Així, aquells tumors que tenen expressada la proteïna PDL-1 tenen una diana amb què afeblir-los. Per

20% d'eficàcia
 L'enginyeria genètica és prometedora en uns quants tumors de mal pronòstic però per ara no forma part de l'arsenal contra tots ells