

PRÒLEG: CONNEXIONS

Al maig de l'any 2000 estava sopant amb el Paul, un amic que treballava al Medical Cancer Center de la Universitat de David, Califòrnia. En aquells anys el Paul estava investigant la manera de detectar mutacions canceroses fent servir un complex sistema de cultius amb el fong del llevat de la cervesa. Un mètode un pèl enrevessat, però que tenia el seu interès. Em va portar a sopar en un restaurant on l'especialitat era menjar “cuixetes de pollastre amb mel” i beure cervesa a litres. El restaurant era grandíós i molt sorollós. Durant tot el sopar el Paul tractava de persuadir-me de les bondats i eficiències que tenia treballar amb el fong del llevat de la cervesa per detectar mutacions en pacients de càncer. Jo intentava escoltar les seves apassionades explicacions, però entre el soroll ambiental, el tancat accent californià del Paul i la complexitat del seu mètode amb el fong del llevat, ben poca cosa vaig poder assimilar. En acabar al sopar i de camí a Davis la conversa sobre el mètode del fong del llevat va continuar, però, a poc a poc, va derivar cap altres terrenys menys tècnics i un pèl més metafísics. De cop, en Paul va preguntar-me: tu creus que s'arribarà a curar el càncer? Sovint em pregunto si les nostres investigacions aporten alguna cosa d'interès o no són res més que curiositats científiques, tu què penses? Amb la cervesa encara voltant pel cap, vaig fer un esforç per donar una resposta coherent i el més racional possible. —Crec que sí—, però ni tu ni jo ho veurem, però del que si estic convençut és que la nostra generació serà capaç de fer el primer pas, que és controlar el càncer, el transformarem en una malaltia crònica. Amb un lleuger cop de cap en Paul va donar-me la seva conformitat. Abans de deixar-me davant del meu apartament de la Universitat de Davis encara va fer-me una altra

pregunta: tu creus que al llarg de la història de la humanitat sempre hi ha hagut càncer?, i què feien les civilitzacions antigues per intentar curar-lo? Intuint que segons com respongués la conversa podria allargar-se fins a la matinada, simplement vaig respondre – crec que tot és qüestió de connexions— segur que els metges de l’antiguitat sabien trobar la manera de connectar amb el que tenien més a mà. Aquí es va acabar la conversa aquella nit de primavera. El dia de la meva tornada a Barcelona, el Paul em va regalar un llibre meravellós “Connections” de James Burke, on de manera planera s’explica com els actuals invents i avenços de la ciència són el resultat de connexions i d’esforços de molts homes i dones al llarg de la nostra història. Quan vaig finalitzar la seva lectura, vaig considerar que em seria molt atractiu poder escriure una història que expliqués les connexions i els esforços de la humanitat per a lluitar contra el càncer. L’estímul hi era, però em mancava el temps necessari.

El setembre del 2019, i després de quaranta anys dedicats a la docència i la recerca oncològica, va arribar el moment de retirar-me com a catedràtic emèrit de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. El març del 2020 es va declarar l’estat d’emergència de la COVID amb l’obligat estat de reclusió. Vaig valorar que potser aquell estat de reclusió, obligat per la pandèmia, era un bon moment per començar el llibre que anys endarrere m’havia plantejat. Després d’una extensa recerca bibliogràfica tocava estructurar el llibre. El primer que em vaig proposar va ser escriure una història del càncer per a tothom, no només per a especialistes, i que cobrís un ampli període de la nostra Història.

Aquest llibre és un viatge cronològic que comença explicant com el càncer ja estava present fa més de tres mil anys en l’antic Egipte i finalitza en el nostre segle XXI. Explicuem com al llarg de tots aquests segles molts personatges històrics varen patir la malaltia oncològica i la manera

en què varen ser tractats segons els coneixements de cada època; molt sovint supeditats als esdeveniments socials, religiosos i polítics de cada moment. Descriu com els metges de l'antiguitat, per intentar guarir o controlar el càncer utilitzaven receptes màgiques quasi sempre acompanyades d'encanteris, però també, sorprenentment, en alguns casos fonamentats amb raonaments que encara practica la medicina moderna.

És una història de connexions, on cada descobriment sobre el càncer és un pas necessari per avançar i connectar amb un nou descobriment, perquè la investigació és la pèrdua del conformisme, és la insatisfacció constant. En concret, aquesta és una història de supervivència, de coratge i d'esperança, i també de desenganys i conquestes, on al llarg dels segles els homes i les dones sempre han lluitat per intentar derrotar a la malaltia cancerosa amb les eines i els coneixements de cada moment històric.

INTRODUCCIÓ: CONCEPTES

Aquesta introducció té com a objectiu fer més assequible la lectura pels lectors no especialitzats en el tema, i per això, aclarim alguns conceptes i expressions biològiques i mèdiques que surten en el transcurs del llibre.

En realitat, què és el càncer?

La paraula càncer sempre ens ha transmès temor i preocupació per estar lligada a una malaltia d'evolució complicada i d'un final incert. Al llarg de la història de la humanitat la resposta que ha donat la societat a la malaltia, ha estat molt diferent i sempre associada als esdeveniments religiosos i polítics de cada època. Afortunadament, en aquest segle XXI els nous coneixements de la biologia molecular i de la bioinformàtica proporcionen eines molt valuoses a la medicina clínica que permeten concretar diagnòstics, proposar tractaments més personalitzats, i en molts casos, ajustar-los a les característiques moleculars del tumor del pacient.

Però què és el càncer? La teoria més acceptada proposa que és una malaltia “del desenvolupament cel·lular” i ens podem continuar preguntant, i què significa aquesta teoria? Per comprendre tot el significat d'aquesta teoria i de l'expressió “desenvolupament cel·lular”, només cal observar que passa amb la nostra pell al llarg de la vida. És una obvietat que la quantitat i la qualitat de la nostra pell no és la mateixa durant la infantesa, la joventut i la senectut, a més, la nostra pell s'escama constantment. Són cèl·lules que es moren, però sempre tenim pell, i això és perquè en les capes més profundes de la nostra pell, la dermis, hi ha unes cèl·lules que la seva única funció és la de dividir-se, i després

transformar-se (desenvolupar-se) en més cèl·lules de la pell per suplir a les cèl·lules mortes. Si no hi hagués aquests reemplaçaments de les cèl·lules mortes, ens quedaríem sense pell.

Les cèl·lules que presenten aquesta capacitat de dividir-se i desenvolupar-se, les anomenem “cèl·lules mare” (“stem cells” en anglès). Ara bé, quan les cèl·lules mare que estan en les capes més profundes de la pell només es divideixen, però no es desenvolupen en més cèl·lules adultes de la pell, tenim un problema. Es forma una massa de cèl·lules que només creixen sense control i que no es transformen en cèl·lules normals de la pell; és l’inici d’un càncer de pell, un melanoma. Per això, diem que el càncer és una malaltia del desenvolupament de les cèl·lules.

On tenim “cèl·lules mare” i com actuen?

El nostre cos és un complex univers format aproximadament per uns 30 bilions de cèl·lules amb formes i funcions molt diverses. Contínuament totes les cèl·lules del nostre cos es moren amb més o menys rapidesa en funció de la seva activitat, però també són reemplaçades per les cèl·lules mares corresponents. Així doncs, tots els teixits dels nostres òrgans tenen cèl·lules mare. Per exemple; els nostres glòbuls vermells viuen uns cent vint dies, les cèl·lules que cobreixen els nostres intestins viuen uns cinc dies i les cèl·lules dels pulmons uns divuit mesos. Gràcies a les cèl·lules mare, els globus vermells morts es reemplacen per les cèl·lules mare del moll de l’os, les dels intestins per les cèl·lules mare de les criptes intestinals i les cèl·lules mortes dels pulmons, per les cèl·lules mare pulmonars. Podem entendre que les cèl·lules mare es comporten com una fotocopiadora que, diàriament i de forma constant i infatigable,

reproduceix els milions de fotocòpies (cèl·lules) que demanda el nostre organisme. Quan les cèl·lules mare es divideixen també es divideix el seu material genètic, l'ADN, que és el llibre d'instruccions on hi ha tota la informació perquè el nostre cos es desenvolupi correctament. Ara bé, pot fallar la fotocopiadora i donar fotocopies (cèl·lules) errònies? La resposta és sí, i amb certa freqüència. Si tenim en compte que diàriament les nostres cèl·lules mare, en els diferents teixits, es divideixin milions de vegades, és lògic pensar que la probabilitat de sortir fotocòpies errònies és molt alta. Per tant, podem tenir cèl·lules mare amb el seu ADN defectuós, mutat, acció suficient per esdevenir l'inici d'un càncer o d'altres malalties. Ens podem preguntar, si hi ha tantes probabilitats d'errors quan les cèl·lules es divideixen, perquè no hi ha més càncers o altres malalties? La mare Naturalesa en previsió d'aquesta situació ens ha dotat d'una àmplia bateria de mecanismes protectors; són les proteïnes reparadores de l'ADN, sense elles la vida no seria possible. La funció de les proteïnes reparadores de l'ADN és la de detectar l'ADN defectuós de les cèl·lules i reparar-lo, però si la lesió és tan extensa que no és possible la reparació, llavors la cèl·lula comença un procés d'autodestrucció conegut com a apoptosi. En la literatura científica, la més mediàtica d'aquestes proteïnes reparadores, és la p53 que ha estat batejada com la proteïna “guardiana del genoma.”

Malgrat tot perquè emmalaltim de càncer?

Ens podem continuar preguntant si tenim un munt de proteïnes que detecten i reparen el nostre material genètic que està danyat, com és que emmalaltim de càncer? Genèricament podem donar tres explicacions: Perquè envellim, perquè maltractem el nostre cos i per la nostra herència genètica.

De fet, envellim perquè són les nostres cèl·lules juntament amb el seu material genètic, l'ADN qui envelleixen. Podríem dir que el càncer és una malaltia relacionada amb l'edat. Estarem d'acord que la capacitat i vitalitat a vint anys, no és la mateixa que als seixanta o més anys, i això és així perquè progressivament, amb l'edat, van canviant i disminuint les capacitats i l'eficiència de totes les nostres proteïnes, i entre elles les que detecten i reparen l'ADN lesionat. El resultat és que si les proteïnes encarregades de reparar el material genètic lesionat no estan al cent per cent, llavors algunes cèl·lules lesionades poden escapar al control de les proteïnes reparadores i podria començar una formació tumoral o altres patologies. L'envelliment de les nostres cèl·lules és un procés inqüestionable, i per això, seria un error suposar que en l'antiguitat no hi havia càncer. El que succeïa era que, generalment, la població no vivia prou per desenvolupar un tumor, ja que morien per altres malalties com, tuberculosi, verola o les pestes de torn. Com veurem al llarg d'aquest llibre el càncer sí que estava present en èpoques passades i amb les mateixes característiques que les actuals.

Una altra possibilitat de desenvolupar un càncer, és per l'acció dels "carcinògens" que són tots els factors externs amb capacitat de provocar lesions en el nostre material genètic i en definitiva en les nostres cèl·lules. El cas més clar és l'efecte que els tòxics del tabac causen en l'ADN de les nostres cèl·lules sanes pulmonars, transformant-les en cèl·lules pulmonars canceroses. Com ja hem dit anteriorment, mentre som joves els nostres sistemes de reparació són prou eficients per reparar les lesions que van apareixent, però amb els anys el sistema de reparació falla i si continuem fumant augmentem de manera alarmant el risc de desenvolupar un càncer de pulmó. Altres factors externs com la contaminació i la mala alimentació són, sens dubte,

factors que poden induir la formació de tumors. En el cas dels factors externs que provoquen càncer, els “carcinògens”, podem pronosticar que les diferents formes de vida del món actual, com mala alimentació, consum de substàncies tòxiques i alteració del medi ambient són responsables de l'augment d'alguns tipus de càncers.

Finalment, també podem desenvolupar un càncer perquè l'hem heretat dels nostres progenitors, però això també és una constant de tots el temps. Actualment, no és que hi hagi més càncers hereditaris que en el passat, el que passa és que ara els diagnostiquem amb més freqüència. Els exemples més freqüents els trobem amb els càncers de mama i de còlon, i que al llarg d'aquest llibre explicarem les seves causes i conseqüències.