

Marià Alemany, que dirigeix el grup de recerca Nitrogen-Obesitat (NO) de la Universitat de Barcelona, ha aconseguit dues fites extraordinàries: primera, el finançament per desenvolupar un fàrmac contra l'obesitat amb base a una teoria sobre l'oleoil-estrona (OE) que ha bastit durant vuit anys, i, segona, implicar la Universitat en dues empreses per treure profit de la recerca.

ja que les dues coses que hi ha al mercat són impresentables.

—I com la van trobar?

—Vam partir de la base que el control del pes corporal no es feia amb un pèptid o amb una proteïna com tothom deia, perquè els materials que han d'arribar al cervell han de travessar la barrera hematoencefàlica i per allà les proteïnes passen amb molta dificultat.

“L'Índex de Massa Corporal és una bestiesa”

Marià Alemany

Expert en nutrició

El finançament, l'ha trobat als Estats Units, en una empresa financera especialitzada en el mercat farmacèutic, que invertirà onze milions d'euros (1.830 milions de pessetes) en una nova empresa, Manhattan Pharmaceuticals, que desenvoluparà el medicament. L'empresa OED (Oleoyl-Estrone Developments), constituïda per Marià Alemany, Xavier Remesar i José A. Fernández, i amb participació de la Universitat de Barcelona, s'ha quedat amb un 20% de les accions de Manhattan Pharmaceuticals. Amb els guanys nodrirà una nova empresa, Estralim, per estudiar la presència d'esteroïdes als aliments i intentar eliminar-los.

—Com van trobar vostès l'oleoil-estrona, la base d'aquest remei per a l'obesitat?

—Buscàvem senyals de control del pes corporal que es poguessin fer servir per tractar l'obesitat, una malaltia que obsessiona la gent, que està molt estesa i per a la qual no hi ha fàrmacs,

—Què havia de ser, doncs?

—Era lògic que seria una molècula molt petita —cosa estranya perquè les havíem mirat totes— o un lípid, perquè passen sense problemes a través de les membranes. També vam pensar que podia de ser un esteroïde, perquè el cervell té un metabolisme d'esteroïdes brutal que ha estat molt poc estudiat.

—I era un esteroïde?

—Sí, l'estrona, un esteroïde amb característiques lipòfiles que, per tant, passa a través de les membranes. Però vam donar estrona als animals i es van engreixar en comptes d'aprimar-se. Llavors vam pensar que podia circular unida a les lipoproteïnes i la vam esterificar amb un àcid gras —amb àcid oleïc— per fer-la encara més insoluble. Vam sintetitzar el producte, el vam provar amb rates i vam veure que les aprimava de manera salvatge. A partir d'aquí vam començar a treballar amb aquest producte.



—Ja havíeu identificat el senyal.

—La vam encertar amb el primer que vam sintetitzar: l'oleoil-estrona. A partir d'aquí, vam començar a estudiar quins efectes tenia i vam veure que es trobava en l'organisme i que era sintetitzat i transportat.

—L'oleoil-estrona existeix en el cos humà, tot i que vostès el van sintetitzar abans d'haver-lo detectat...

—El vam sintetitzar a còpia de reduccions i després vam veure que hi era. Si l'haguéssim intentat trobar de bon principi, no l'haguérem trobat, probablement.

—L'oleoil-estrona és, doncs, el senyal de control de pes que buscàveu al principi. Com funciona aquest control?

—El cervell pot ordenar que entri molt d'aliment i s'acumuli greix o dedicar el greix a crear calor, a la termogènesi: o guardem o cremem. Perquè el cervell ordena una cosa o una altra? Per mantenir-te una quantitat de greix fixa. En un obès alguna cosa està equivocada perquè el cervell fa

tot el que pot per mantenir-li el greix. No et deixa ni pujar ni baixar. Però com pot saber el cervell si necessita greix o no? Hi ha d'haver un senyal del teixit adipós que li digui quant n'hi ha. Si nosaltres li donem el senyal que n'hi ha massa, el cervell interpretarà que n'hi ha massa, el cervell interpretarà la destrucció de lípid.

—I aquest senyal és l'oleoil-estrona.

—Sí. No sabem, però, si n'hi ha algun altre. Però l'oleoil-estrona és un senyal.

—I això ho han provat amb animals?

—Sí, amb rates. I funciona. Funciona amb rata obesa perquè està sobrealimentada, rata genèticament obesa, rates joves, grans, mascles i femelles. I com que és una cosa que ordena el cervell, no complica la situació.

—Què vol dir?

—Quan tu fas règim, baixen els nivells de glucosa, els àcids grassos i cremes proteïna. Amb l'oleoil-estrona, la proteïna ni la toca. Els en pots donar una dosi de cavall, de manera que po-

den perdre el 30% de l'energia corporal en deu dies, i conserva la proteïna com el primer dia.

—Com és?

—Perquè tu perds proteïna quan el teu cervell està intentant estalviar greix, però aquí el cervell vol cremar greix. I aquí hi ha un punt molt important que la gent no acaba d'entendre: el control de les reserves no depèn del que mengem.

—De què depèn?

—Tothom diu l'energia que ingerim neta —és a dir, el que mengem menys el que excretem— és igual a l'energia que gastem en funcionament metabòlic, més/menys (segons si acumules o cremes) l'energia de les reserves. És a dir, que si ingereixes molt i l'energia dedicada al funcionament metabòlic és constant, acumularàs reserves. Això és el que es diu sempre, però la veritat és que és diferent. L'energia neta és igual a la que gastem pel metabolisme —que és modulable!—, més la termogènesi —la producció de calor

“La indústria farmacèutica catalana es dedica a vendre productes, no a fabricar-ne. S’han dedicat sempre a comprar la patent d’aquí o d’allà i a vendre el producte. No innoven ni volen arriscar-se. Provar un fàrmac significa arriscar molts diners”

normal per mantenir la teva temperatura—, més/menys les reserves. I el que varia és la termogènesi: si hi ha molta energia, es crema més; si n’hi ha poca, es crema menys: els pobres sempre tenen fred i, en canvi, quan menges molt, tens calor! I no hi ha penellons, ara!

—Té raó. Això és per què no passem fam?

—Perquè tenim més termogènesi i cremem més del compte. Aquest és el factor regulador. Les reserves estan per emergències però depenen d’unes altres coses. Jo sempre parlo dels nyus del Serengeti (Tanzània) per explicar això.

—Què els passa?

—Tots els nyus tenen la mateixa mida. Per què?

—Per què?

—Perquè si un nyu és gras, quan vénen els lleons...

—L’aconsegueixen.

—Exacte. I se’l mengen. I tampoc no hi ha nyus primers perquè a l’època seca no tenen reserves i es moren. I les hienes se’ls foten. És a dir, els grossos se’ls cruspixen els lleons, i els primers, les hienes. La solució és tenir una mida justeta: que puguis córrer i tinguis prou reserves.

—La selecció natural ha fet nyus de mida estàndard?

—Això no passa només amb els nyus, passa amb tots els animals. Nosaltres també tenim aquest sistema, però ja l’hem oblidat. I com a conseqüència del sedentarisme, de l’estrès, sobretot, i de la dieta —i no sabem què, de la dieta— la gent comença a engreixar-se. L’obesitat és una malaltia humana. A la natura, els animals no són obesos. Se’ls haurien cruspit abans.

—I això què demostra?

—Que l’energia en reserva no pot dependre del fet que menges molt. Perquè si un any hi ha molta herba, els nyus mengen molt però no s’engreixen. Si s’engreixessin, els lleons se’n cruspixien molts i la població de nyus es reduiria a la meitat. Que hi hagi molt d’aliment aniria en contra de l’espècie i això no té cap sentit! Per molt que mengen, el pes es manté. I en les persones, dins d’uns amplis

marges, el pes es manté. Però alguns tenim una referència més alta i altres una de més baixa. Aquesta és una errada que pot ser genètica, de l’estrès o ambiental. No ens hi fiquem. Però no és per menjar molt perquè si tu intentes disminuir les reserves fent règim, la termogènesi disminueix i l’energia pel metabolisme disminueix per conservar el greix: et mous menys, tens menys recanvi de proteïnes, tens menys defensa contra les malalties i sintetitzes menys la proteïna pròpia.

—D’acord.

—Un altre exemple?

—Digueu.

—Tu cobres al mes 200.000 pessetes, —l’equivalent en euros no sé quant és— i al banc tens mig milió. Si de cop et baixen el sou a 100.000, el primer mes potser en treuràs 80.000 —no en trauràs 100.000!—, el segon mes en trauràs 30.000, el tercer més, 5.000, i el quart mes no treus res. En quatre mesos no n’has tret 400.000, sinó 115.000, perquè t’estàs acostumant a viure amb 100.000 i no et gastes les que tens al banc, perquè les coses encara poden anar més maldades. Per tant, costa molt perdre les reserves i, a partir d’un moment donat, no en gastes més. Si després tornes a cobrar 200.000 pessetes, què fas? En tornes a gastar 200.000 de cop o intentes engreixar els estalvis? Potser primer tornes a posar peles en el banc fins que estàs a 550.000 o 600.000? Això és exactament el que passa en la nostra economia energètica.

—S’adapta.

—El cervell s’adona que l’estàs collant i ens acostumem a funcionar amb poc menjar. A més, aprenem a fer-ho i la pròxima vegada triga menys temps a adaptar-s’hi. Per això la gent que fa règim cada tres setmanes, s’adapta en dos dies i no perd ni un gram: al contrari, va augmentant de pes, per si de cas.

—Per si el colles més?

—Els mecanismes de seguretat fan que augmentis un pèl més, per tenir un coixí de reserva. És a dir, que el nivell de reserves no depèn tant del que mengem com de l’ajustament dels

Biografia

Marià Alemany

Lamana va néixer a Barcelona el 1946.

És catedràtic de bioquímica i biologia molecular de la Universitat de Barcelona però ha passat també per la Washington University School of Medicine de St. Louis (Missouri, EUA), i per la Universitat de les Illes Balears. En els últims anys s'ha centrat en la recerca sobre nutrició i, concretament, en l'obesitat. Ha publicat més de dues-centes cinquanta monografies científiques en revistes internacionals i, a banda de nombrosos llibres sobre la seva especialitat, també és autor d'una novel·la, *El virus de la glòria* (Ed. La Campana, 1999), i d'un assaig sobre la investigació, *Investigar en Espanya es llorar* (Edicions de la Universitat de Barcelona, 1999). El seu treball d'investigació ha estat guardonat amb la Wasserman Lecture 2001 i els premis Francisco Grande Covián (1996) i Danone (1995).



JORDI PLAY

nostres sistemes hormonals interns. Per tant, és millor actuar sobre aquest segon sistema que sobre el primer.

—Pots fer esport i cremar més.

—Si tu fas esport per cremar molt i baixa el pes, l'organisme reacciona augmentant-te la gana. I si tu estàs acostumat a fer esport i en deixes de fer, de sobte, durant els primers dies, fins que el cervell se n'adona, acumularàs greix. L'única solució, doncs, és enganyar el cervell donant-li un senyal equivocat. És el mateix que les píldores anticonceptives, que fan creure al cervell que estàs embarassada.

—Amb això voleu tractar l'obesitat mòrbida. Delimiteu el que és obesitat mòrbida.

—Es parla molt de l'Índex de Massa Corporal. Precisament estic escrivint un treball per dir que això és una bestiesa.

—Com es calcula?

—L'Índex de Massa Corporal és igual al pes partit per l'alçada elevada al quadrat ($IMC = P/A^2$). Això és una bestiesa.

—Per què?

—Perquè segons aquesta equació, una persona alta haurà de tenir molt menys greix que una de baixa per estar en les condicions ideals que marca l'Índex de Massa Corporal (IMC).

—Val.

—Malgrat això, aquest índex, l'utilitza el 103% de la bibliografia dels metges! Però a mi em sembla elemental.

—Li sembla elemental la incorrecció de l'equació?

—Sí. El fet és que la gent més alta apareix com a més obesa. I si en un país l'alçada augmenta en uns anys en deu centímetres, representen un o dos punts d'IMC, tot i que tinguin el mateix greix. I, és clar, després diuen que l'obesitat ha augmentat. És veritat que augmenta, però no tant.

—I com es mesura l'obesitat?

—Si l'Índex de Massa Corporal està per sobre de 25, hi ha sobrepès, entre 25 i 27 es diu que hi ha sobrepès significatiu, i per sobre de 30 és obesitat. L'obesitat mòrbida estaria per sobre de 35, per a alguns, i per a altres, de

40. La mòrbida és aquella que no es pot superar amb règim, perquè fent règim pots perdre com a molt quinze quilos, abans que els sistemes posin la frenada i comencis a recuperar. I els medicaments que hi ha tampoc no serveixen. Per tant, en casos en què és molt mòrbid només hi ha la solució de tallar l'estómac.

—Què en penseu, d'això?

—És una salvatjada, però és l'única solució que hi ha per a molta gent en aquests moments. Jo no me la deixaria fer ni boig però això és una opinió personal. Quan una persona té una qualitat de vida baixíssima, que s'està morint, i li fan un nus a l'estómac —per dir-ho d'alguna manera—, tindrà uns problemes molt seriosos per continuar alimentant-se i ho passarà malament, però podrà perdre entre deu i cinquanta quilos o més. Aquesta persona torna a viure i, encara que sigui en unes condicions molt precàries, pot sobreviure un temps més. També hi ha persones a les quals no funciona, però.

—No accepteu l'IMC però l'utilitzeu com a referència.

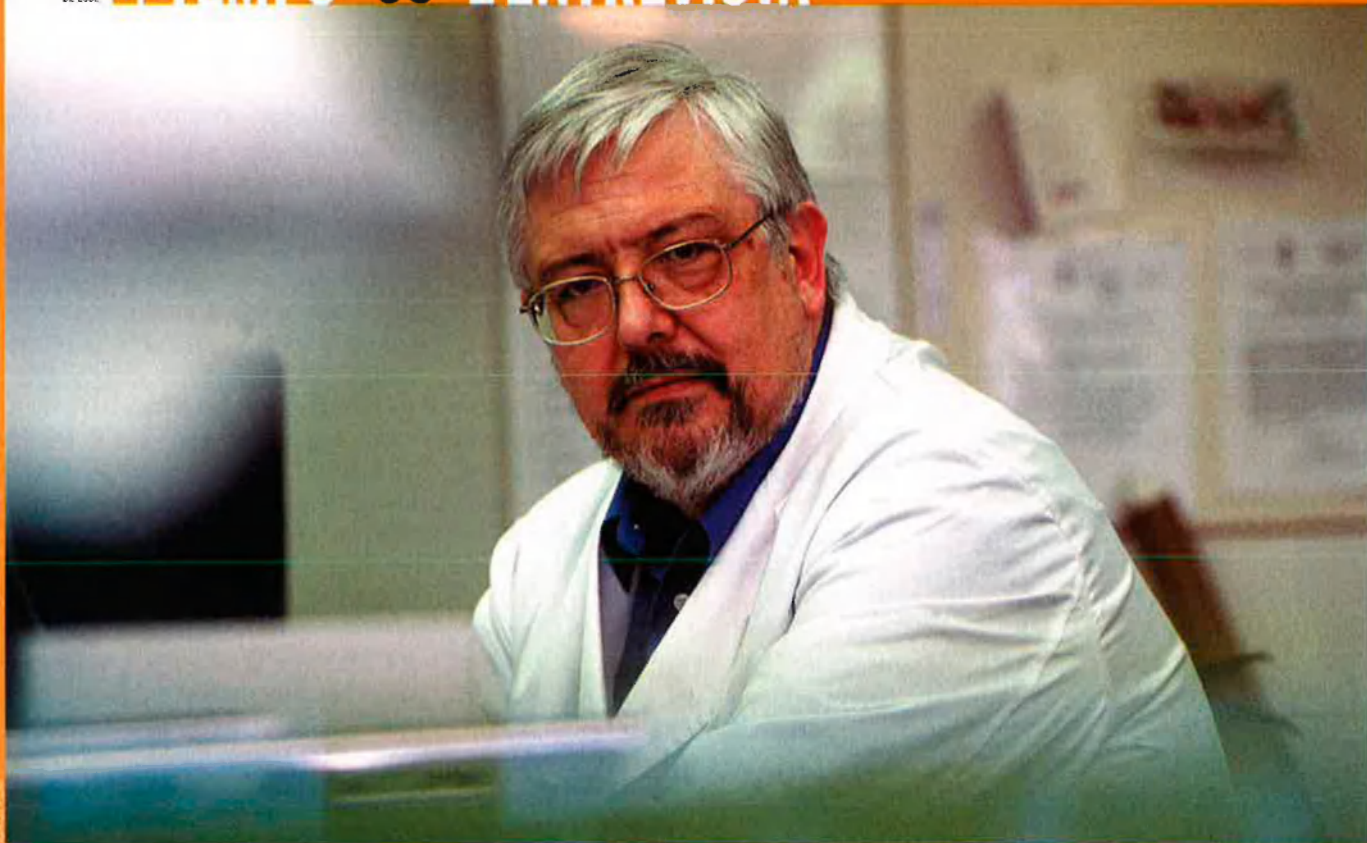
—És perfectament vàlid si tu estàs entre 1,60 i 1,70 m, però un home que faci dos metres, segons l'IMC sempre sortirà obès —encara que no tingui ni una gota de greix—, i una senyora d'1,40 o 1,50 m no serà obesa encara que estigui feta una bola.

—Parlem del contracte que heu signat amb la financera dels Estats Units. Onze milions d'euros (1.830 milions de pessetes) són molts diners. Això significa que confien molt en vosaltres?

—Això són tots els pagaments.

—Per quant de temps?

—El temps que es tardi en què la Food and Drug Administration (FDA) l'aprovi per tractar els obesos. Aquest temps, si això ho hagués d'aprovar l'Agencia Espanola del Medicamento, seria de set anys, però la FDA triga només uns quatre anys i en aquest cas pot anar més ràpid, perquè al mercat no hi ha productes semblants per tractar l'obesitat. Però això no se sap mai perquè poden trobar un efecte secundari que no coneixem. Mai no en pots estar segur.



— Qui fa la recerca?

— Ells no fan recerca, estan certificant el producte. Ara està en la fase preclínica —farmacocinètica, toxicitat aguda, toxicitat crònica, psicotoxicitat—, que es fa amb animals. Després es passa a la fase 1, en què es dona la droga a persones no obesas en dosis creixents per veure com apareix en la sang i si produeix algun efecte que pugui ser perjudicial. Sobretot, com és normal, es mira per a la seguretat dels individus. La fase 2 ja es prova amb obesos i es donen diferents dosis per ajustar-la. I després es passa a la fase 3, que són els estudis clínics en hospitals, sota el control dels metges i sobre poblacions més grans d'obesos.

— I després?

— La FDA dirà si el medicament està preparat per comercialitzar-se o si calen uns canvis previs. Si tot va bé, se li dona la certificació i pot sortir l'endemà mateix.

— Heu trobat finançament als Estats Units, però primer ho va provar aquí. Ni l'administració ni les empreses farmacèutiques s'hi van interessar?

— El Ministeri no ens ho va voler subvencionar. Laboratoris Salvat sí que hi va estar interessat, però al cap

d'un temps va declarar el fracàs del projecte. Per cert, ells sí que van aconseguir molts diners del Ministeri —a través del CEDETI— per fer la mateixa recerca que a nosaltres ens havien negat. El cas és que nosaltres ens vam trobar amb una línia molt interessant de treball en l'aire i les altres empreses desconfiaven d'un projecte que havia estat finalment rebutjat per Salvat.

— No van confiar en vostès?

— No. Hi ha diverses raons. La primera és que el perfil acadèmic, a Espanya, no compta per a res. Les empreses farmacèutiques pensen que no pot sortir res de bo de la universitat. S'equivoquen moltíssim però també és conseqüència del fet que la universitat no s'ha promocionat. Tothom té part de la culpa. A més, la indústria farmacèutica catalana es dedica a vendre productes, no a fabricar-ne. S'han dedicat sempre a comprar la patent d'aquí o d'allà i a vendre el producte. No innoven ni volen arriscar-se.

— Per què?

— Provar un nou fàrmac és arriscar molts diners. Possiblement, Laboratoris Salvat no va tirar endavant per

això. A banda, les empreses de capital risc ni volen invertir capital ni patir cap risc: només seguretat absoluta.

— Les societats de capital risc d'aquí?

— De casa nostra i alguna d'altres països d'Europa. Et pregunten si s'han fet les proves de toxicologia i, si no s'han fet, no en volen saber res.

— Quant costen aquestes proves?

— Uns 180.000 euros —30 milions de pessetes—.

— Comparats amb els quasi 11 milions d'euros —1.800 milions de pessetes— que al final heu aconseguit, no és gaire.

— Doncs ningú no va voler posar-hi els 180.000 euros. Ara hem tingut la sort que als Estats Units s'han adonat que l'obesitat és un problema, cosa que les empreses d'aquí encara no saben. I el mercat és importantíssim: es parla d'un mercat potencial de 50.000 milions de dòlars anuals només als Estats Units. I no hi ha cap producte al mercat! Per tant, qualsevol empresa amb una mica d'ull s'hi arrisca. És clar que parlem de 30 o 50 milions de dòlars, però si l'encertes, l'endevides. Molt malament hauria de sortir perquè ho perdessin.

Àlex Milian