

I si la causa d'alguns tumors fos l'alteració en el metabolisme de les cèl·lules? Aquesta és la hipòtesi que defensa Javier A. Menéndez, coordinador de la Unitat de Recerca Translacional que l'Institut Català d'Oncologia té a Girona, en un article que es publica al darrer número de la revista 'Nature Reviews Cancer'.

Un origen metabòlic per al càncer?



Com s'origina un càncer, és a dir, què fa que una cèl·lula normal es converteixi en tumoral? I com aconsegueix superar tots els controls de seguretat que té l'organisme per a evitar la proliferació de cèl·lules malignes? Aquestes són algunes de les preguntes que intenten respondre els científics dedicats al camp de l'oncologia. Javier A. Menéndez, coordinador de la Unitat de Recerca Translacional que l'Institut Català d'Oncologia (ICO) té a l'Institut d'Investigació Biomèdica Dr. Josep Trueta (IdIBGi) de Girona, ha plantejat una hipòtesi innovadora sobre la causa d'uns certs càncers:

poden tenir l'origen en l'alteració del metabolisme de les cèl·lules.

Menéndez ha publicat el treball al darrer número de la revista *Nature Reviews Cancer*. La publicació, que és la revista de revisions de més impacte mundial en el camp de l'oncologia, també ha dedicat la portada a l'estudi. Els resultats s'han presentat a l'Hospital Josep Trueta de Girona amb la presència, a més de Javier Menéndez, de Gabriel Capellà, director de Recerca de l'Institut Català d'Oncologia; Josep Maria Vilà, director de l'ICO Girona; i Wifredo Ricart, director científic de l'Institut d'Investigació Biomèdica Dr. Josep Trueta.

Els àcids grassos endògens. Per l'organisme hi circulen un bon nombre d'àcids grassos, que tenen un doble origen. D'una banda hi ha els exògens, que procedeixen dels aliments que mengem i, d'una altra, hi ha els que produeixen les cèl·lules, denominats endògens. A les cèl·lules sanes la producció d'aquests greixos és molt baixa, perquè prefereixen utilitzar els àcids grassos que provenen de la dieta que no pas generar-ne de nous.

Per contra, una de les característiques de la cèl·lula maligna és que té una gran capacitat de sintetitzar àcids grassos nous. Fins ara, s'havia donat poca importància al fenomen, que es considerava una conseqüència del procés de malignització: hom pensava que, com que la cèl·lula maligna és sotmesa a moltes transformacions i canvis, això tenia diverses conseqüències, entre les quals l'alteració en el metabolisme dels greixos.

No obstant això, els darrers anys s'han acumulat evidències que demostren que el metabolisme dels lípids condiciona els mecanismes subjacents a l'origen i a la progressió d'alguns tumors. En paraules de Menéndez, "les nostres investigacions han començat a proporcionar una perspectiva radicalment diferent sobre el càncer: pot tenir l'origen en una alteració metabòlica, en concret de la síntesi d'àcids grassos endògens". Així doncs, l'alteració del metabolisme dels àcids grassos fóra una causa del tumor i no pas una conseqüència.

La factoria de greixos. La hipòtesi de Menéndez ha trobat un bon aliat en la proteïna sintasa dels àcids grassos (SAG). La SAG funciona com una fàbrica cel·lular que converteix els sucres de la dieta en àcids grassos, és a dir, en greix endogen. En les persones sanes, la presència i l'activitat de la proteïna és molt baixa, ja que, com dèiem, la cèl·lula prefereix agafar els greixos de la dieta abans que crear-los.

En alguns tumors de càncer de mama, però, s'ha vist que hi ha uns nivells de SAG molt elevats i la proteïna és molt activa. En aquests casos, el càncer és especialment agressiu i té un pronòstic pitjor, amb més recaigudes i uns índexs més elevats de mortalitat. Segons sembla, això és conseqüència del fet que



L'equip que va presentar l'estudi, publicat per la revista *Nature Reviews Cancer*. Gabriel Capellà, director de Recerca de l'ICO; Javier Menéndez; Wilfredo Ricart, director científic de l'IdIBGI; i Josep Maria Vilà, director de l'ICO Girona.

aquests greixos endògens sintetitzats per la cèl·lula contribueixen al caràcter maligne de les cèl·lules tumorals i són capaces de regular l'expressió i l'activitat de més oncoproteïnes. En opinió de Menéndez, "els àcids grassos sintetitzats per les cèl·lules tumorals no fan una funció d'emmagatzematge energètic", sinó que tenen més atribucions: són capaços d'informar unes altres proteïnes clau en el procés tumoral donant-los el vist-i-plau perquè mantinguin la funció malignitzadora.

Aquest paper dels greixos en el procés de malignització ha estat demostrat per més estudis. Un equip de la Universitat de Harvard va augmentar els nivells de SAG en cèl·lules normals de l'epiteli de pròstata i va veure que adquirien certs trets de les cèl·lules tumorals. Un altre treball dirigit per Menéndez ha demostrat que si s'introdueix i se sobreexpressa el gen SAG en cèl·lules pre-malignes de l'epiteli mamari humà es promou l'aparició de característiques tumorals en les cèl·lules.

Per què són tan importants els greixos endògens en l'origen i el desenvolupament d'alguns tumors? La resposta és que ofereixen un avantatge adaptatiu a la cèl·lula cancerígena.

Aquesta cèl·lula necessita molta energia per a proliferar. En els estadis inicials del càncer, les cèl·lules malignes viuen en unes condicions ambientals difícils amb acidesa, manca d'oxigen i de nutrients... L'activació de SAG permet la independència energètica de les cèl·lules, que tenen una font pròpia d'àcids grassos, la qual cosa els confereix un avantatge per superar aquestes condicions d'estrès microambiental. "La posada en funcionament de factories metabòliques com SAG permet a les cèl·lules de créixer i expandir-se independentment de les condicions ambientals", apunta el coordinador de la Unitat de Recerca Translacional de l'ICO a Girona.

Nous fàrmacs contra el càncer?

Més enllà d'oferir una nova hipòtesi sobre l'origen d'alguns tumors amb un component metabòlic important, el treball també obre la porta a nous abordatges en el tractament del càncer. "Hem vist que el càncer pot tenir l'origen en l'alteració del metabolisme de la cèl·lula, que és el mateix que passa amb més malalties com ara l'obesitat i la diabetis. És a dir, molecularment, les alteracions presents en malalties

metabòliques com l'obesitat i la diabetis són semblants a les de certs tumors; per tant, alguns fàrmacs contra les primeres també podrien ser útils en el càncer", explica Menéndez.

En aquest sentit ja es treballa de manera experimental amb fàrmacs que actualment s'empren per a malalties metabòliques. "El nostre grup estudia amb fàrmacs contra la diabetis aplicats a alguns subtipus agressius de càncers de mama. Aquests fàrmacs simulen una manca d'energia, de manera que les cèl·lules tumorals inhibeixen l'expressió de la proteïna SAG. Aquesta aturada del metabolisme dels àcids grassos comporta l'aturada d'alguns oncogenes". Segons Menéndez, "la cosa important és que tenim tot un grup de medicaments contra l'obesitat i la diabetis que hem vist que també poden servir per a ajudar a combatre el càncer". Les investigacions en aquest camp, però, encara es troben en una fase molt primerenca. A partir d'ara cal veure en experiments al laboratori l'efecte d'aquests fàrmacs i com es podrien emprar a la pràctica en el càncer.

Anna Ferrer