

Lidereu el grup d'epigenètica del càncer. Què és l'epigenètica?

—L'epigenètica és la regulació de l'ADN, tot allò que controla com s'expressen i activen els nostres gens. És allò que és capaç d'explicar com persones que tenen el mateix ADN poden tenir malalties diferents: és el cas dels bessons; bessons amb el mateix ADN poden tenir malalties diferents. Per què? Perquè, encara que tinguin el mateix ADN, tenen una regulació diferent: tenen engegats o apagats —com interruptors— diferents elements del seu material genètic.

—Quan es produeix aquesta regulació?

—L'epigenètica és un mecanisme natural per a regular el nostre material genètic. Per exemple, una cèl·lula de la retina i una cèl·lula del cor tenen el mateix ADN, però una ha de veure la llum i l'altra ha de bategar. Com és possible que facin coses tan diferents? Perquè els gens que s'expressen en un lloc i un altre són diferents. Això, ho tenim durant la gestació, el naixement, el creixement i sempre.

—Al començament totes les cèl·lules són pluripotencials i, amb el creixement, s'especialitzen gràcies a l'epigenètica?

—Sí. Hi ha un altre exemple molt clar, que és el de l'ovella clonada Dolly. Van ser capaços de fer l'ADN i fer una ovella igual genèticament però no era igual perquè van ser bons a transferir l'ADN però no ho van fer bé a l'hora de transferir-ne la regulació. Per això hi havia diferències entre una ovella i una altra.

—Per què creu un grup de recerca en el qual apliqueu l'epigenètica al càncer?

—Perquè la genètica no acabava de donar totes les respostes que s'esperaven. Faltava quelcom més i en part això que faltava és l'epigenètica. És una disciplina relativament nova que permetrà respondre moltes qüestions de biologia i medicina que la genètica clàssica no havia pogut respondre. Per exemple: dues persones naixen amb la mateixa mutació però una té la malaltia i una altra, no. Com és possible? Potser perquè hi ha un canvi epigenètic que explica la diferent penetrància de la malaltia. O per exemple: per què l'espècie humana pot adaptar-se ràpidament a canvis? En termes de mutació —de canvi genètic— és

Manel Esteller (Sant Boi de Llobregat, 1968) és un dels principals investigadors del càncer a casa nostra. Format a Barcelona, Escòcia i els Estats Units, el 1999 va aconseguir el primer d'una trentena de premis que aniria acumulant: el de Millor Investigador Jove en Càncer. Ara dirigeix el Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer a l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).



JORDI LEY

“El 1945, un càncer implicava la mort en un 90

“Catalunya aposta per la recerca biomèdica, però Madrid no li ho permet”

molt difícil, perquè els canvis necessiten molts milers d'anys, però l'epigenètica permet canvis més ràpids, després de cataclismes, canvis ambientals, etc.

—I, en el cas del càncer, què us ofereix l'epigenètica?

—Respondre preguntes que no podien ser respostes. Per exemple, hi havia gens que eren molt importants en el càncer hereditari —que representa un 10 per cent—, però en canvi aquests gens no estaven mai mutats. Com era possible? Perquè els tumors no estaven mutats

sinó que estaven epigenèticament alterats. L'alteració no era la mutació típica sinó que era una alteració epigenètica, una marca química que desregulava. A partir d'aquí avui tenim molts gens que sabem que només s'inactiven amb els tumors de forma epigenètica. Són gens que normalment ens protegeixen contra el càncer: són gens d'inhibició del creixement, són gens que haurien d'induir la mort de la cèl·lula, haurien d'induir la diferenciació de la cèl·lula i no poden fer-ho perquè tenen aquest



per cent dels casos. Avui els pacients que sobreviuen són un 65 per cent.”

senyal d'estop al començament del gen que el bloqueja i no pot activar-se. Ara, afortunadament, ho coneixem i hi ha fàrmacs que són capaços d'eliminar aquest silenciament del gen. Aquests fàrmacs estan aprovats per a alguns tipus de leucèmies i limfomes.

—Sovint es diu que sota el nom de càncer encabim moltes malalties diferents. L'estudi de l'epigenètica aporta informació sobre tots els càncers?

—Tots els càncers tenen un component epigenètic. No n'hi ha cap que sigui purament epigenètic igual que no n'hi ha cap que tingui un component purament genètic. Tots els càncers tenen una barreja d'alteracions genètiques i epigenètiques. Hi ha alteracions epigenètiques que són comunes a tots els càncers i n'hi ha que són específiques de determinats tipus de càncer, per exemple d'un tumor de parts toves o un tumor pediàtric o de colon.

—Per tant, els estudis que feu poden afectar qualsevol mena de càncer?

—Nosaltres fem estudis que, per

exemple, investiguen sobre els mecanismes epigenètics alterats a nivell global, en tots. Però també ens interessen els específics d'algun tipus de tumor. Per exemple, hem trobat una alteració epigenètica que succeeix només en càncer de mama i, aleshores, aquest càncer de mama és més sensible a un fàrmac. Això només passa en aquests casos. Hi ha una altra alteració que és típica només del tumor de cervell. Això ens permet veure que aquest tumor tingui sensibilitat a un altre fàrmac concret.

—Això són exemples de recerques de l'IDIBELL, oi?

—Sí, nosaltres fem dues coses. Una és el coneixement bàsic de quines alteracions epigenètiques hi ha en tots els tumors humans. La segona és treballar per veure si aquest coneixement del que succeeix pot ser útil per a oferir millors teràpies: predir quin tumor serà més agressiu, quin serà més sensible a un fàrmac o un altre. I una tercera línia és desenvolupar fàrmacs que siguin capaços de lluitar contra l'epigenoma alterat:

aquests són els fàrmacs que hem esmentat que s'utilitzen en leucèmies i limfomes. A més, l'epigenètica va més enllà del càncer i també és interessant per a malalties neurodegeneratives com ara l'Alzheimer i malalties autoimmunes.

—Dèieu que la recerca en epigenètica és relativament recent. Com de recent?

—La primera alteració epigenètica en un càncer la van descobrir el 1983. Al mateix temps que es descobria el primer oncogen, el primer gen mutat amb un càncer, però durant uns dotze anys va estar molt aturat perquè no hi havia eines metodològiques per a estudiar-la. Al 1996-7 nosaltres vam estudiar el primer gen alterat de forma específica epigenèticament en càncer. Això va permetre que se n'estudiessin més. A partir de llavors, del 1997, hi ha hagut un *boom* en la recerca d'epigenètica i càncer.

—El primer, el vàreu descobrir vosaltres?

—Sí, els equips amb els quals estava treballant a Barcelona, Madrid i els Estats Units.

—Com més creixen les àrees de coneixement, més i més estudiat sembla el càncer. Malgrat això, fa la sensació que no s'avança. És molt errònia aquesta impressió?

—Evidentment s'avança. Però s'avançaria molt més si hi hagués més recursos per a la recerca. És com tenir un bon fórmula 1. Fins i tot el pitjor pilot amb el millor cotxe faria un bon lloc. Es podria avançar molt més, però s'està avançant. El 1945, un càncer, qualsevol mena de càncer pràcticament implicava la mort en el 90 per cent dels casos. Avui els pacients que sobreviuen són un 65 per cent.

—Això són dades de Catalunya?

—Això és a nivell mundial. El que sí que és cert és que en alguns càncers s'ha avançat molt i en altres molt poc. Hi ha leucèmies que es curen al 100 per cent i això no existia. És gràcies al coneixement genètic, molecular, epigenètic... un coneixement profund de la malaltia. Avui el càncer de testicle es cura en un 95 per cent dels casos. En els últims cinc anys han experimentat una millora significativa en la curació dels càncers de mama, si són petits, per nous mètodes diagnòstics —sobre tumors petits— i també terapèutics. Però hi ha altres tumors en els quals no hem avançat prou: càn-

cer de pàncrees, de cervell o de pulmó. Anem avançant de mica en mica i cada any augmentem un 2 per cent la supervivència però, clar, és un 2 per cent.

—**Hi ha un descobriment dels últims anys que puguem qualificar de cabdal?**

—Crec que el descobriment més important dels darrers anys és que dos tumors que clínicament semblen iguals, que semblen iguals mirats al microscopi, no ho són i, per tant, no poden rebre el mateix tractament. Hem de mirar-los íntimament i, si un té una alteració en un gen i l'altre en un altre, se li ha de donar el fàrmac adequat. Abans, tots els tumors es tractaven igual. Si estava molt avançat o si tenia metàstasi o no, es tractaven igual. Avui s'analitza el tumor i es tracta amb un fàrmac o un altre. Això és un concepte que s'està introduint des de fa cinc anys, no més. Això és molt bo perquè dona el fàrmac adequat al pacient i evita la toxicitat: no es donen fàrmacs que no li han de fer res. I a més s'estalvia econòmicament. Això ha començat en càncers de colon, de mama i pulmó però encara no es pot fer amb tots els càncers. Hi ha un percentatge d'aquests tumors que es poden beneficiar d'aquest tractament a la carta.

—**Abans deïeu que no s'inverteix en recerca. Les retallades us han afectat?**

—Les retallades afecten tothom, però no és qüestió de retallades sinó d'aposta de país. Catalunya és un país petit que ha apostat per mantenir una investigació de màxima qualitat, però hi ha condicionants externs —el govern central, sobretot— que no permeten fer aquesta aposta. S'ha intentat preservar i es continua intentant, però es necessita molt més. I també necessitem un suport privat de la gran empresa i les grans fundacions. Això s'hauria de compensar també amb lleis de mecenatge que es desenvolupin millor. La inversió en recerca és molt cultural i s'hi ha d'apostar. Al capdavant tothom es posarà malalt algun dia. Si es troben quatre banquers, podem dir que un tindrà càncer, un altre tindrà Alzheimer; el tercer, una malaltia cardiovascular, i el quart, una altra malaltia. Les probabilitats són aquestes. Les probabilitats de patir un càncer afecten al voltant d'un 33 per cent de la població en l'actualitat. Val la pena invertir-hi.

—**Quins són els condicionants ex-**



"Deixar d'investigar significa més malalties, més mortalitat i més despesa sanitària."

terns que frenen la recerca i entre els quals destaqueu el govern espanyol?

—Caldria una transferència completa de recursos d'investigació a les comunitats autònomes. És evident. Igual que la sanitat està transferida, cal transferir completament les competències en investigació i que cada comunitat pugui fer el que vulgui. Si mirem la distribució de la rellevància de la investigació a l'estat, el número 1 és Catalunya, malgrat no tenir-ne transferides les competències. Això és degut a una tradició, sobretot biomèdica.

—**I actualment es nota més la diferència entre la política catalana de recerca i l'espanyola?**

—Sí. El fet que un ministeri desaparegui i es converteixi en una secretaria dins d'un altre ministeri; el fet que tots els investigadors s'estiguin barallant per mig milió d'euros per tot el treball d'un any mentre el Ministeri de Defensa es gasta cada dia 42 milions d'euros, ho diu tot. La investigació no és cara, el que és molt car és deixar d'investigar. Deixar d'investigar significa més malalties, més pacients, més mortalitat, més morbiditat i més despesa sanitària. La investigació és fonamental.

—**Deïeu que el descobriment més important en càncer és el tractament personalitzat. Les retallades en el camp sanitari poden afectar aquesta millora?**

—La investigació personalitzada per-

metrà estalviar, en realitat. Fer un test en un tumor per saber a què és sensible val 50 euros i donar el fàrmac pot costar 200.000 euros. Amb el test ens podem estalviar el fàrmac. Per tant, hem de ser llestos, perquè donar el fàrmac que no és adient és molt car i produeix efectes perjudicials. És molt important tenir coneixement íntim dels tumors, no sols pel pacient sinó també per l'economia.

—**Es parla també de prevenció del càncer però sembla impossible amb el cúmul d'agents cancerígens que sembla que ens envolten i els factors genètics que ens hi predisposen.**

—Sí, però sempre ha estat millor prevenir que curar, també a nivell econòmic i social. Hi ha formes molt fàcils de prevenir —fàcils, a nivell teòric. Una forma de fer desaparèixer un terç dels tumors del planeta és deixar de fumar. Perquè té a veure amb els càncers de pulmó, però també amb els càncers del cap i el coll, de la llengua i de la bufeta. La gent no se'n recorda, però per la bufeta s'eliminen els tòxics del tabac i, per tant, també tenen els seus efectes. Un altre mètode: les vacunacions massives. Vacunacions contra hepatitis B faria disminuir el càncer de fetge. Vacunacions contra el virus del papil·loma: aquí està ben controlat perquè es fan revisions però al Brasil, no, i en molts altres països tampoc. Si pots vacunar tota aquella població, fas desaparèixer tots els càncers de cèrvix.

—**Les polítiques públiques han aconseguit la prohibició del tabac en llocs públics. Aquest model s'ha d'aplicar també a d'altres àmbits de la sanitat pública? Les propostes contra els mals hàbits alimentaris als EUA, per exemple?**

—Sí, també sembla que l'obesitat es vincula a determinats tumors. El problema és que no n'hi ha estudis clars i definitius i no sembla haver una forma clara de prevenir-la. És clar que la dieta té un impacte amb el tipus de tumor que tens. El càncer d'estómac era molt freqüent aquí fins que Franco va morir. La millora sanitària va fer que es reduís el nombre de casos de càncer d'estómac però amb la millora del menjar van començar a aparèixer més casos de càncer de colon: una dieta més rica en greixos, etcètera. Van ser els canvis produïts per passar d'un tipus d'economia a un altre.

Àlex Milian