

MANEL ESTELLER

«Algunes de les conseqüències de fumar podrien passar als nostres fills»

Manel Esteller, reconegut mundialment per la seva lluita contra el càncer, dirigeix el Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Des del laboratori, però en contacte constant amb els casos concrets de l'Hospital de Bellvitge, Esteller i el seu grup investiguen una malaltia que encara resulta mortal en un 40% dels casos. En aquesta entrevista ens parla de la importància de l'epigenètica, una nova esfera de la recerca oncològica que està eixamplant les possibilitats en el diagnòstic i el tractament. Alhora, la recerca epigenètica ens recorda que la nostra salut, en gran part, depèn de nosaltres mateixos.

Entrevista d'Àstrid Bierge
Fotografies de Jordi Play



Si la genètica és un idioma de quatre lletres, es podria entendre l'epigenètica com el sistema de puntuació? Segons com i on posis els signes, el missatge final pot variar molt.

—Sí, és això. També es podria entendre la genètica com l'abecedari i l'epigenètica com l'ortografia i la gramàtica. Són marques químiques que regulen el genoma.

—És a dir, que fan que els gens s'expressin o no.

—Exacte. Són com interruptors de llum que encenen i apaguen un gen. Quan s'hi afegeixen, està desactivat, i quan no hi són o marxen, el gen està actiu i s'expressa. Cal pensar que una neurona i una cèl·lula del fetge tenen el mateix ADN. Si fan coses diferents és perquè les marques epigenètiques apaguen i encenen gens diferents. Cada persona té un sol genoma però té cent cinquanta

epigenomes, que és el nombre de tipus de cèl·lules que tenim al cos.

—L'epigenètica explica que els bessons i els mamífers clonats no siguin idèntics.

—Encara que tinguin el mateix ADN, les marques químiques que el regulen no necessàriament han de ser les mateixes. De fet, amb els bessons nosaltres vam demostrar que, a mesura que envelleixen, solen tenir marques químiques diferents pels diferents estils de vida.

—O sigui, que amb els nostres hàbits podem modificar la nostra epigenètica.

—Nosaltres tenim una epigenètica establerta que ens defineix com a *Homo sapiens*. De fet, més que la genètica mateixa. Amb els ximpanzés compartim el 99,9% del genoma però *només* un 90% de l'epigenoma. Aquesta epigenètica normal que ens defineix com a espècie, però, pot veure's alterada pels hàbits de

cada individu, com fumar, no fer esport o menjar malament. Aquestes alteracions provoquen malalties.

—I l'estil de vida no pot afectar també el genoma?

—Sí, però és molt més difícil. L'ADN està molt conservat, és molt estricte a l'hora d'eliminar allò que molesta. En canvi, l'epigenoma és més flexible, més dinàmic, té més facilitat per incorporar canvis externs.

—Fins no fa gaire es pensava que els canvis produïts per l'estil de vida d'una persona no eren hereditaris, però ara se sap que les alteracions epigenètiques sí que poden passar a la generació següent. Les decisions dels nostres avis i pares van influir en com som? Els nostres hàbits podrien afectar la salut dels nostres fills i néts?

—Sí, és possible. Per exemple, hi ha obesitat adquirida al llarg de la vida que pot fer que la següent generació tingui



tendència a l'obesitat. Però cal tenir en compte que això només pot passar si les alteracions epigenètiques afecten les cèl·lules germinals, és a dir, els espermatozous i els òvuls.

—Fumar, per exemple, podria alterar aquestes cèl·lules?

—Tot allò que pugui arribar al corrent sanguini pot arribar a aquestes cèl·lules, i alguns compostos del tabac arriben a la sang. Per tant, algunes de les conseqüències de fumar podrien passar als nostres fills.

—El grup que vostè lidera a l'IDIBELL fa recerca en l'epigenètica del càncer. Quines altres malalties poden tenir aquest origen?

—Totes tenen un component epigenètic. De fet, fa uns anys nosaltres vam començar un projecte per estudiar el rol de l'epigenètica en la demència, per exemple en l'Alzheimer. Ara es comença a veure que les cèl·lules d'algunes

zones d'aquests cervells tenen alteracions epigenètiques. Ara bé, són menys espectaculars que en el càncer, que és la malaltia que en presenta més i de més clares. Però tampoc hi ha cap càncer purament epigenètic. Ni purament genètic, els tumors tenen una barreja d'ambdues alteracions.

—En la mateixa mesura?

—Depèn del càncer. Un 10% dels tumors són hereditaris, és a dir, que si el pare o la mare tenen una mutació genètica, els fills tenen el 70 o 80 per cent de possibilitats de tenir la malaltia. En canvi, hi ha tumors més epigenètics, com els infantils, determinats tipus de leucèmia, de sarcoma o de tumors al ronyó.

—Cada cop és més normal que als hospitals catalans se seqüencii una part de l'ADN d'un pacient de càncer per poder escollir el millor tractament. Aquestes proves busquen alteracions genètiques o epigenètiques?

—Dels deu marcadors d'ADN que hi ha per orientar el tractament –parlo dels que estan aprovats per les institucions sanitàries–, de moment només n'hi ha un que sigui epigenètic.

—És una ciència relativament nova...

—La genètica del càncer s'estudia des de 1983 i l'epigenètica moderna no va començar fins l'any 1998. Hi ha una diferència de 15 anys, però anem avançant. En el nostre grup acabem de dissenyar una nova prova epigenètica que aviat serà aprovada per al seu ús. És capaç d'identificar els tumors d'origen desconegut.

—Què vol dir?

—Hi ha un 5% de casos en què la metastasi és el que clínicament es detecta primer. No se sap on és el tumor primari. Aquesta nova prova permetrà trobar-lo i per tant es podrà triar amb més criteri el tractament que cal seguir.

—Hem parlat del diagnòstic. Pel que fa al tractament, hi ha medicaments dirigits a tractar les alteracions epigenètiques?

—Sí, avui dia disposem de cinc fàrmacs per canviar l'expressió dels gens. Sobretot estan adreçats a activar gens supressors de càncer. Estan aprovats per al seu ús contra certes formes de leucèmia, limfoma i sarcoma, que és el tumor de les parts toves del cos. Actualment se n'estan desenvolupant de nous per poder-los utilitzar en altres tipus de càncer.

—I no es pot fer teràpia gènica per combatre les alteracions epigenètiques?

—No, però cada cop és més freqüent que es combinin tractaments que actuin a nivell genètic i epigenètic. És útil per evitar que els tumors esdevinguin resistents als fàrmacs, que és un dels problemes dels tractaments. Com amb els antibiòtics. Si el pacient rep fàrmacs que actuen a dos nivells diferents, les cèl·lules tumorals tenen menys espai per adaptar-se.

—Aproximadament ja es curen un 60% dels càncers i cada any el percentatge augmenta un 2%. A aquest ritme, en vint anys ja es curaran tots!

—Si no passa res i es manté la recerca, jo crec que en vint anys podríem curar el 80 o 85 per cent dels càncers. Cal tenir en compte que s'ha avançat molt en alguns càncers i molt poc en d'altres. Actualment la supervivència de les dones amb càncer de mama ha arribat a →

«Veure els pacients de prop fa que siguis més conscient que la teva investigació serveix per ajudar persones»

→ unes xifres que abans eren impensables. En canvi, hi ha molts tipus de leucèmia que són curables però d'altres que no es curen en cap cas. Els que portem pitjor són els de pàncrees, pulmó i cervell.

—La solució definitiva d'aquesta malaltia —que és moltes en una—, implica trobar medicaments més efectius o dissenyar sistemes de diagnòstic que permetin detectar els tumors abans?

—Hi ha diverses vies per aconseguir-ho. En l'esfera de l'atenció primària hi ha prevencions que evitarien molts càncers. Per exemple, si ningú fumés se n'eliminarien el 30%. Si més gent es vacunés contra l'hepatitis B i contra el virus del papil·loma, es reduirien molts càncers de fetge i de coll uterí, respectivament. La prevenció contra el sol també evitaria un gran nombre de melanomes.

Pel que fa a l'atenció secundària, fer les mamografies i les colonoscòpies quan toca permet trobar els tumors quan són molt més petits. Llavors els treus i fora. També representaria un estalvi econòmic, és molt més car tractar un càncer que fer una cirurgia senzilla. Pel que fa a la millora de la tecnologia,

tenir eines per poder detectar-los abans ajudaria molt. I cal continuar avançant en el disseny de tractaments més específics que la quimioteràpia i la radioteràpia. Les noves teràpies moleculars, molt més dirigides, ja representen un 30% dels fàrmacs que reben els pacients. També cal obrir noves vies en el camp de la immunoteràpia, que és un tipus de tractament epigenètic. Tot s'ha d'anar sumant per poder arribar, al llarg dels propers vint anys, a aquest 80-85 per cent de curacions.

—L'IDIBELL forma part del mateix clúster biomèdic que l'Hospital de Bellvitge. El fet de tenir el laboratori en un hospital, facilita la feina?

—Sí, tens més oportunitats d'obtenir mostres humanes de casos específics. Normalment analitzem la mostra que ens passa el metge i ajudem a dissenyar els assajos clínics perquè es pugui decidir quin tractament serà millor. La relació entre la investigació i la pràctica mèdica és molt important. A més, el fet de veure els pacients de prop fa que siguis més conscient que la teva investigació serveix per ajudar persones.

—Hi ha gent amb un cert nivell adquisitiu que viatja als Estats Units per tractar-se el càncer. No estem prou avançats? És impossible seguir el seu ritme d'innovació?

—És complicat, als Estats Units la recerca biomèdica compta amb molt de finançament i hi ha hospitals de gran prestigi. Però hem de ser conscients que a casa nostra també tenim hospitals de gran prestigi i que els oncòlegs d'allà estan continuament en contacte amb els d'aquí. Hi ha una comunicació molt fluida. Fins i tot hi ha assajos clínics en què es barregen pacients de diferents parts del món, inclosa Catalunya. Naturalment, cada pacient pot fer el que consideri millor, però l'oncologia mèdica a Catalunya té un nivell molt bo. Tan bo que molts centres dels Estats Units fitxen investigadors d'aquí...

—De fet, vostè sempre ha valorat el nivell de la recerca catalana, però també és crític amb el pressupost que s'hi destina.

—És que l'aposta per la recerca no sols ha de ser contínua sinó també creixent. El pressupost català per a la recerca està congelat des de fa anys i caldria incrementar-lo. Som un país petit, no tenim grans recursos naturals i ens cal invertir en educació i recerca. També cal dir que hi ha hagut voluntat política, hem tingut sort de tenir persones del món econòmic que han entès la importància de la recerca. També s'ha entès que els diners s'han de repartir seguint criteris d'excel·lència científica. Sense oblidar la investigació de base, que també és molt important. És com al Barça: has de tenir estrelles però també un bon planter.

—I des de ben joves! Vostè fa xerrades a escoles i instituts per fomentar la recerca científica.

—Sí, i molts companys em diuen que no ho faci perquè ho consideren una pèrdua de temps. Jo no hi estic d'acord. És una inversió per acabar tenint nous investigadors que en el futur ens ajudin a curar malalties. Això no és perdre el temps. ●

