

UABDIVULGA

BARCELONA RECERCA I INNOVACIÓ

05/2006

Manel Esteller



Manel Esteller estudia las alteraciones genéticas de las enfermedades. Ha participado en el desarrollo de fármacos para tratar el cáncer y de nuevas tecnologías para la investigación en este ámbito.

Manel Esteller se licenció en Medicina y se interesó en la vertiente científica de su profesión, quería dedicarse a las investigaciones que repercutieran en beneficio de los pacientes. Su tesis doctoral versó sobre la herencia genética del cáncer de mama, en el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. En 1996 se trasladó al Hospital de la John Hopkins University, en los Estados Unidos, donde empezó a trabajar con la epigenética del cáncer. El año 2001, dentro de esta misma línea de investigación, se trasladó al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en Madrid, donde actualmente dirige un grupo de investigación.

- Fa cinc anys que es va desxifrar el genoma humà i es van obrir noves esperances per al tractament de malalties. No obstant, els investigadors s'han adonat que, tot plegat, és més complex del que semblava. Cap a on creu vostè que avança la genòmica?

- Avança de dues maneres. Una, és el projecte d'estudi del genoma de la cèl·lula tumoral, que cerca mutacions en gens sospitosos de derivar en càncer. I, l'altra, el projecte de l'epigenoma humà: estudiar alteracions de la metilació al genoma. Per a mi, el genoma són paraules i l'epigenoma és allò que determina quines van en negreta, quines porten majúscules, on està el punt i coma, etc. És, per tant, allò que dóna finalment un sentit a les paraules.

- En què consisteix la seqüenciació de l'epigenoma humà?

- Es fa a través d'un consorci internacional que està format entre laboratoris d'Europa, dels Estats Units i d'Austràlia. Estem buscant un patró de metilació del DNA: comparar diferents individus i veure si la metilació del DNA és diferent entre ells i on és diferent. Això permetrà veure si la acetilació d'histones, que és un altre factor que regula l'expressió dels gens, també és diferent en individus i en diferents teixits d'un mateix individu. Aquesta és la clau, i per aconseguir-ho, l'element bàsic és tenir moltes mostres per poder compartir-les entre tots els laboratoris.

- Vostè estudia les alteracions genètiques de les malalties. Per què els gens actuen d'aquesta manera?

- Hem d'imaginar-nos la cèl·lula com un animal que es vol reproduir i estendre. Cada cèl·lula manté un equilibri amb les seves cèl·lules veïnes. Però, imaginem que hi ha una alteració en una d'elles. Per exemple, que el tabac indueix una mutació en un gen que, en teoria, expressa el càncer. Aleshores, aquesta cèl·lula comença a créixer sobre les seves veïnes. Això fa que una segona mutació o metilació anormal es produeixi i una segona cèl·lula creixi encara més que la primera. El procés es va reproduint i reproduint, i la cèl·lula, evidentment, no té capacitat per pensar que això acabarà matant el seu ambient i no podrà sobreviure.

- S'utilitzen ja els fàrmacs que han desenvolupat vostès?

- El primer és l'agent demetilant del DNA. És un fàrmac que els oncòlegs d'hematologia ja estan utilitzant per al tractament d'un tipus de leucèmia, el síndrome mielodisplàsic clàssic. El segon, és un inhibidor d'histona d'acetilasa. Aquest fàrmac s'aprovarà, segurament, aquest any als Estats Units per al tractament d'un tipus de limfoma, que és un tumor dels ganglis limfàtics.

- La seva investigació bàsica, té una aplicació pràctica molt directa?

- La meitat del nostre laboratori és molt bàsic: intenta descobrir per què sorgeix el càncer i els seus mecanismes. L'altra meitat intenta aplicar aquestes investigacions al coneixement pràctic. Per exemple: si trobem un gen metilat, volem veure si serveix, potser, per aplicar una quimioteràpia al pacients, o si permet fer un *screening* en dones per veure si pateixen tumor de mama. D'aquesta manera, ens barregem gent que tenim experiència en una cosa i l'altra: biòlegs, bioquímics, metges, farmacèutics, estadístics...

- Ja està concebut el mecanisme de transmissió tecnològica?

- Un dels problemes de la investigació biomèdica és que la gent té unes expectatives molt altes. I, per cobrir-les, el finançament hauria de ser molt més alt. Hi ha molts marges legals que complir. Imaginem que es troben mil mol·lècules actives contra el tumor però, a l'assaig amb ratolins, només en funcionen 250. Després, a les proves amb mostres humanes, en resten 40. Al final, només pots patentar-ne cinc i, d'aquestes, només n'hi ha una que no té cap efecte tòxic. És un procés que requereix molts fàrmacs, molts diners i molt temps. Poden passar deu anys des que es fa un descobriment al laboratori i s'aplica en un pacient.

- I quins factors ètics hi intervenen?

- És evident que no es pot aplicar cap fàrmac que tingui una toxicitat elevada per al pacient i acabi resultant que aquesta toxicitat sigui superior a l'efecte positiu del fàrmac. I, en segon

lloc, s'ha de demostrar que un fàrmac nou representa un benefici superior als ja utilitzats. Si no tinguéssim això en compte, estaríem inundats de fàrmacs que no suposen cap millora per al ciutadà. El més important és que els fàrmacs siguin segurs.

- Vostès han creat mitjans propis per investigar, com és el cas dels mousechips. Tenen intenció de continuar creant noves tecnologies?

- Sí, volem democratitzar l'epigenètica fer que estigui a l'abast de tothom. Per a això són molt útils, per exemple, les tècniques de PCR. Volem també popularitzar tècniques grans de genòmica, les micromatrius. Fins ara, les micromatrius són sobretot d'expressió. Crec però que es pot observar la metilació d'un individu utilitzant també petits bioxips. Això és el que estem intentant desenvolupar en aquest sentit.

- Si jo vull saber si tinc predisposició al càncer, ¿existeixen actualment proves epigenètiques?

- Actualment, totes les proves de predisposició al càncer són genètiques. Estan regulades pels serveis de càncer familiar que tenen tots els grans hospitals de l'Estat espanyol. No hi ha encara proves epigenètiques. Fins que no estigui enllestida la seqüenciació de l'epigenoma, no tindrem un dibuix clar. Hi ha malalties que es diuen *imprinting* que les detecten els pares de nens que tenen un defecte de creixement (el nen creix massa, o és obès) o un retard mental. Hi ha retards mentals que es produeixen a causa de mutacions epigenètiques. Hi ha una forma d'autisme, per exemple, que es diu "síndrome de Rett" que es deu a mutacions epigenètiques.

- Fa poc que una col·lega seva d'Alacant, María Domínguez, ha publicat a *Nature* una important recerca sobre epigenètica i càncer. Com és que Espanya té aquest protagonisme en recerca epigenètica? Han millorat molt les condicions per investigar a Espanya?

- La recerca a Espanya ha millorat molt, sinó, jo no hauria tornat. Però encara falta molt per fer. El pressupost de recerca és de l'1% i s'ha de doblar, segur, fins al 2%; no costaria res. S'han d'estabilitzar els contractes dels investigadors i s'ha de promoure la competitivitat, per a que els millors investigadors siguin recompensats. Com? Més premis, i sobretot més diners per fer recerca. La situació ha millorat, però ha de millorar molt més. Hem de donar un gran salt. Des de la transició política, aquest país s'ha enriquit i aquests diners s'han de dedicar, en part, a recursos científics.

Una societat que inverteix en recerca, inverteix en la qualitat de l'assistència sanitària. No és suficient reduir les llistes d'espera; s'ha d'invertir també en fer millor recerca perquè això fa que la taxa de guarició sigui més elevada. D'altra banda, les institucions privades han de donar molts més diners. El patrocini privat no està, de cap manera, impulsat a Espanya a diferència d'altres països com els Estats Units. Les empreses haurien de saber que si inverteixen en recerca inverteixen en possibles patents, cosa que suposa un benefici.

- I finalment, quins consells donaria als nous investigadors?

- En general, els aconsellaria que treballin molt. Això no garanteix l'èxit però si treballes poc, segur que serà més difícil d'aconseguir. És important també seguir la intuïció i barrejar projectes arriscats amb projectes segurs. Però, sobretot, treballar molt. En aquest sentit, jo sóc més aviat de tradició protestant, la qual considera que el treball és una benedicció i no pas un càstig.

Entrevista: Pablo Gallegos Riera y Lucas Santos

Fotos: Jordi Pareto

Universitat Autònoma de Barcelona

[View low-bandwidth version](#)