

Tendències

La ciència avança contra el càncer

JOSEP CORBELLA
Barcelona

En una investigació que pot ser important tant per a la prevenció com per al tractament del càncer, científics de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona han identificat una proteïna que sembla essencial per a l'aparició i per al creixement de les metàstasis.

En experiments fets amb ratolins, un anticòs que bloqueja aquesta proteïna -anomenada CD36- ha impedit que els càncers evolucionessin cap a la formació de metàstasis. Així mateix, en animals que ja tenien metàstasis l'anticòs ha aconseguit que es reduïssin. Tot això sense efectes secundaris significatius, segons els resultats que es presenten aquesta setmana a la revista científica *Nature*.

Els investigadors de l'IRB s'han associat amb la companyia britànica MRC Technology, especialitzada en el desenvolupament

Si s'inactiva la proteïna CD36, els tumors generen menys metàstasis i les ja existents es redueixen

d'anticòs per ser utilitzats com a fàrmacs, per obtenir un producte contra la proteïna CD36 que es pugui administrar a persones amb càncer.

En el punt en què ara està la investigació és massa aviat per saber quin impacte tindrà en el tractament dels pacients. Els resultats, si arriben, no seran immediats. Cal un mínim de tres anys per obtenir un anticòs amb què es puguin iniciar assajos clínics, informa Salvador Aznar-Benitah, investigador Icrea a l'IRB i director del treball. Però "estem molt il·lusionats, esperem poder millorar els tractaments contra les metàstasis".

Aznar-Benitah ha iniciat converses amb metges de Vall d'Hebron, alguns dels quals han participat en la investigació, per assajar en aquest hospital els anticòs contra la CD36 una vegada s'hagin desenvolupat.

Més enllà del tractament, els resultats que es presenten a *Nature* també poden ser importants de cara a la prevenció de les metàstasis. La proteïna CD36 és un receptor que és a la membrana de molts tipus diferents de cèl·lules. Actua com una porta d'entrada per als greixos, que passen a través de la CD36 per accedir a l'interior de les cèl·lules i aportar-li energia. Però no és un receptor universal per a qualsevol tipus de greix, explica Aznar-Benitah, sinó que "la CD36 interacciona preferentment amb l'àcid palmític".

Si la CD36 és necessària per a les metàstasis -com indiquen els resultats de l'IRB- i si, a més a més, és un receptor per als greixos -com havien demostrat



Salvador Aznar-Benitah i Glòria Pascual, director i primera autora de la investigació, a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

Una nova estratègia contra les metàstasis

● *Identificada una proteïna que el càncer necessita per estendre's*

investigacions anteriors-, això podria explicar per què les dietes riques en greixos s'associen a un risc més alt d'alguns càncers. I suggereix que una dieta amb excés d'àcid palmític, que és l'àcid gras principal de l'oli de palma i que s'utilitza en abundància en la indústria alimentària, podria augmentar el risc de metàstasis i, per tant, fer que un càncer tingui mal pronòstic.

Segons els resultats dels experiments fets a l'IRB, l'àcid palmític augmenta entre 10 i 15 vegades el potencial metastàtic de cèl·lules

canceroses obtingudes de tumors orals. Enfront d'aquestes dades, Aznar-Benitah està dissenyant un estudi en col·laboració amb Vall d'Hebron per avaluar el possible efecte preventiu de diferents dietes segons el seu perfil de greixos. En espera d'obtenir resultats, l'investigador de l'IRB considera prudent limitar el consum d'àcid palmític a la dieta.

L'inesperat descobriment del paper de la CD36 en les metàstasis es deriva de les investigacions del laboratori d'Aznar-Benitah sobre els diferents tipus de cèl·lules que

● *Bloquejar-la amb un fàrmac obre la via a millorar els tractaments*

formen un càncer. Un tumor, explica l'investigador, creix perquè la majoria de les seves cèl·lules es multipliquen ràpidament; aquestes són les cèl·lules contra les quals actua la quimioteràpia. Però també hi ha una minoria de cèl·lules mare que estan en estat quiescent, sense multiplicar-se; aquestes cèl·lules no són destruïdes per la quimioteràpia i tenen la capacitat de tornar a fer créixer el tumor.

Quan han analitzat què distingeix aquestes cèl·lules mare quiescents per buscar tractaments contra elles, els investigadors han

descobert que tenen activats múltiples gens que anteriorment s'havien relacionat amb les metàstasis. D'altra banda, han descobert que emmagatzemen una quantitat extraordinària de greixos. D'allà va sorgir la hipòtesi: podria ser el metabolisme dels greixos el que caracteritza les poques cèl·lules d'un tumor que poden causar metàstasis i que per aquí se les pugui atacar?

Els investigadors de l'IRB van centrar els experiments en el receptor CD36 perquè és la principal porta d'entrada d'àcids gras-

PROPORCIÓ D'ÀCID PALMÍTIC SOBRE EL TOTAL DE GREIXOS EN DIFERENTS ALIMENTS

Oli de palma.....	50%	Rovell d'ou.....	27%
Mantega.....	29%	Carn de vedella.....	26%
Salmó.....	29%	Oli d'oliva.....	10%

L'àcid palmític o s'estenen a altres tipus de greixos. I cal aclarir si la proteïna CD36 és necessària i/o suficient per causar metastàsis.

"Estem treballant intensament al meu laboratori per respondre a aquestes preguntes", declara Aznar-Benitah.

Sobre si els resultats són vàlids per a altres tumors, les dades disponibles fins ara indiquen que "estem davant un mecanisme, potser no universal, però sí bastant general de metastàsi", destaca l'investigador. L'equip de l'IRB ha observat, en experiments amb ratolins a què s'havien inoculat tumors humans, que el mateix mecanisme dirigeix les metastàsis de melanoma, càncer d'ovari i càncer de mama luminal A -el tipus més comú de càncer de mama-.

A la recerca de més dades, els investigadors han analitzat bases

L'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona lidera la recerca de farmacs contra la proteïna CD36

de dades públiques amb informació genètica de persones amb càncer. "En els tumors per als quals tenim dades d'expressió gènica d'un nombre considerable de pacients, com els de pulmó, bufeta i fetge, hem observat que els tumors amb nivells més alts de CD36 solen ser els que tenen més mal pronòstic", informa Aznar-Benitah.

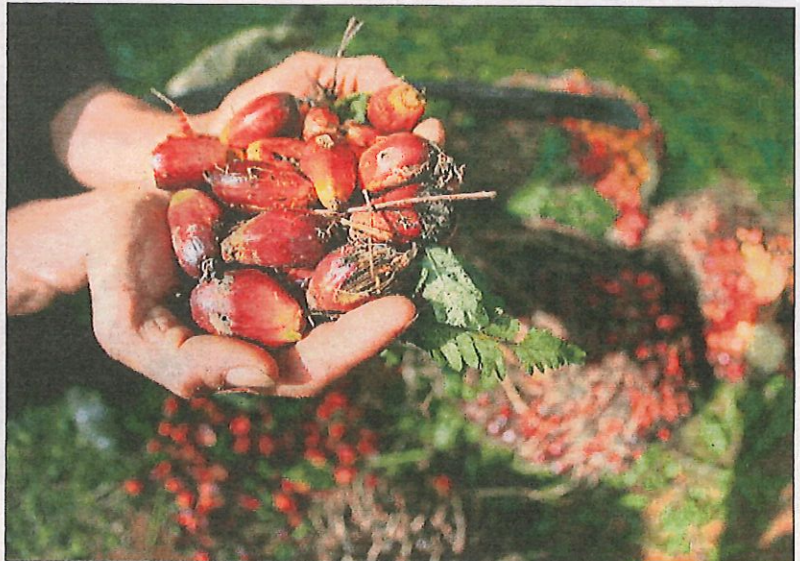
Sobre el tipus de greixos, la CD36 interacciona de manera preferent, tot i que no exclusiva, amb l'àcid palmític. "Seria molt interessant estudiar si una dieta baixa en greixos o en àcid palmític reduiria la probabilitat de desenvolupar tumors metastàtics", assenyala l'investigador. "Tenim en curs diversos experiments encaminats a respondre a aquesta qüestió, però encara no tenim els resultats".

Finalment, el fet que bloquejar la CD36 sigui suficient per impedir les metastàsis indica que, almenys per a alguns tumors, aquesta proteïna és imprescindible perquè s'estenguin a altres òrgans. Per això, "esperem que atacar la CD36, i les cèl·lules que inicien les metastàsis, proporcionarà un avenç terapèutic innovador que apuntarà de manera específica al procés metastàtic", conclouen els investigadors a *Nature*.

L'anticòs contra la CD36 que l'equip de l'IRB està desenvolupant en col·laboració amb MRC Technology s'assajarà probablement primer en un grup reduït de pacients amb càncer oral i, si els resultats són positius, després s'estendrà a altres tipus de tumor. Si la teràpia funciona, més endavant s'assajarà en grups més amplis de pacients per comprovar que és eficaç i segur. "Poder fer això o no depèn d'una qüestió de finançament", declara Aznar-Benitah.

L'àcid palmític, que afavoreix les metastàsis en ratolins, és en molts aliments; els processats en solen contenir en quantitats altes

Un greix qüestionat



YULI SEPERI / GETTY

L'avors de palma, d'on s'extreu un oli que conté una gran quantitat d'àcid palmític

J. CORBELLA / A. MACPHERSON
Barcelona

No es pot viure sense àcid palmític.

Malgrat que es va descobrir a partir de l'oli de palma, d'on ve el nom, és un tipus de greix abundant tant en vegetals com en animals. Al cos humà, al voltant d'una quarta part de les reserves de greix són en forma d'àcid palmític. I és un component important del greix de la llet materna.

Eradicar l'àcid palmític de la dieta, per tant, ni és possible ni seria desitjable. Tot i això,

l'àcid palmític s'utilitza en grans quantitats en aliments processats, ja que, a més de ser barat, afavoreix la conservació dels productes i en modula la textura i el gust. El descobriment que la interacció de l'àcid palmític amb les cèl·lules mare del càncer afavoreix les metastàsis suscita la hipòtesi que potser val més no abusar d'aquest tipus de greix.

Reduir el consum d'àcid palmític "pot semblar senzill, però realment no ho és, perquè molts productes en contenen en quantitats altes", adverteix l'investigador Salvador Aznar-Benitah, que ha intentat limitar

aquest greix de la seva dieta després de descobrir com interacciona amb les cèl·lules mare del càncer.

Atès que és el component més comú dels greixos saturats, pràcticament tots els aliments que contenen greixos aporten àcid palmític. Un iogurt natural en té al voltant d'un 1%. Una ensaïmada, un 7%. Una pizza processada, més, tot i que la quantitat depèn de la marca i del tipus de pizza. La brioixeria industrial també sol incorporar àcid palmític afegit.

L'oli de palma està compost en un 50% d'àcid palmític. Però l'oli d'oliva, que té majoritàriament greixos monoinsaturats, també conté un 10% d'àcid palmític com a greix saturat.

"Probablement és l'àcid gras més utilitzat i el que més s'ha estudiat buscat per la seva possible relació amb les malalties cardiovasculars i també amb el càncer, sobretot el de mama", apunta Helmut Schröder, epidemiòleg cardiovascular expert en nutrició de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) i del Ciber de salut pública.

Però no hi ha conclusions definitives sobre els riscos de l'àcid palmític i, per tant, no és possible determinar quant greix d'aquest tipus seria perjudicial, adverteix Schröder. En qualsevol cas, assenyala, "una alimentació amb abundants fruites i verdures, i que tendeixi a reduir els aliments d'origen animal, no tindrà quantitats elevades d'àcid palmític".

sos a l'interior de les cèl·lules. Van implantar tumors orals humans en ratolins i van observar que, quan augmentava l'activitat de la CD36, es formaven més metastàsis sense que creixessin els tumors primaris. En canvi, quan s'inhibia la CD36, es reduïen tant el nombre com la mida de les metastàsis. Les cèl·lules en què es va eliminar completament la proteïna CD36 es van mostrar incapaces de generar ni una sola metastasi.

Atès que la CD36 és un receptor de greixos, els investigadors també van estudiar els efectes de la dieta. Els ratolins alimentats amb una dieta rica en greixos van desenvolupar més metastàsis i més grans que els que van rebre una dieta normal. Entre els diferents tipus de greix, l'àcid palmític va augmentar significativament la propensió dels càncers a formar metastàsis.

Al treball hi han participat, a més de l'IRB, el Centre de Regulació Genòmica (CRG), l'Hospital Vall d'Hebron i l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

Després d'aquests experiments, cal aclarir fins a quin punt els resultats observats en ratolins són generalitzables a persones i a altres tipus de tumor. També cal aclarir si els riscos es redueixen a

PERFIL

Els secrets de les cèl·lules mare

■ Nascut a Mont-real el 1975, i amb doble nacionalitat, espanyola i canadenc, Salvador Aznar-Benitah es va llicenciar en Bioquímica a la Universitat McGill de Mont-real i es va doctorar a l'Institut d'Investigacions Biomèdiques del CSIC a Madrid. Va ampliar la seva formació a l'Institut d'Investigació de Londres al laboratori de Fiona Watt, una de les líders mundials en cèl·lules mare. Des d'aleshores, Aznar-Benitah ha dedicat la seva carrera a desxifrar els secrets de les cèl·lules mare: com actuen

en un organisme sa?, en què es diferencien d'altres cèl·lules?, com canvien en el càncer i l'envelliment? Va arribar al Centre de Regulació Genòmica (CRG) de Barcelona amb un contracte Icrea el 2007. Cinc anys més tard es va mudar de la Barceloneta a les Corts. Tenia ofertes per anar a Cambridge, Berlín, Toronto i Stanford, però va triar l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona. Les condicions que té per investigar a l'IRB, assegura, "són tan bones com en qualsevol altre lloc".