

## Conxi Lázaro,

Cap de la Unitat de Diagnòstic  
Molecular del Programa de  
Càncer Hereditari  
Institut Català  
d'Oncologia (ICO)  
Investigadora del  
Laboratori de Recerca  
Translacional  
ICO-IDIBELL



## CONXI LÁZARO

- Llicenciada en Ciències Biològiques per la Universitat de Barcelona l'any 1990.
- Doctorada en Ciències Biològiques (Genètica) per la Universitat de Barcelona l'any 1995. Premi Extraordinari de Doctorat.
- Premi Boehringer Mannheim Genètica Humana "Joven Científico" l'any 1996.
- Qualificació de Biòleg Especialista en Anàlisis Clíniques (Colegio Oficial de Biólogos) l'any 2000.
- Acreditació en Genètica Humana (Asociación Española de Genética Humana) l'any 2001.
- Acreditació Recerca (AQU) l'any 2006 i Acreditació Recerca Avançada l'any 2008.
- Investigadora Visitant, Cancer Center-Massachusetts General Hospital (Boston) del 2003 al 2004.
- Premi Vallformosa-Fundació ICO a la trajectòria professional sanitària l'any 2009.
- Més de 60 publicacions en revistes indexades i 12 projectes com a Investigadora Principal.



## GRUP D'INVESTIGACIÓ DE CÀNCER HEREDITARI

La Unitat de Diagnòstic Molecular del Programa de Càncer Hereditari forma part d'un projecte de recerca conjunt entre l'Institut Català d'Oncologia (ICO) i l'Institut de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer (IMPPC) en càncer hereditari. El seu principal objectiu és interpretar les mutacions que es produeixen en determinats gens. Aquestes alteracions causen una predisposició a desenvolupar un tumor. Detectar-les significa comprendre quin rol juguen i permet adoptar mesures de prevenció i tractament.

Conxi Lázaro està al capdavant d'aquesta unitat de l'ICO que du a terme diverses tasques. La principal se centra en el diagnòstic genètic en pacients amb càncers hereditaris de colon, de mama i d'ovari, unes patologies relativament freqüents. No obstant això, la científica també està involucrada en la investigació de malalties minoritàries, com la neurofibromatosis. El grup de neurofibromatosis 1 (NF1) del que forma part, realitza una investigació que té com a finalitat millorar el coneixement genètic, molecular i cel·lular de la NF1.

## CONXI LÁZARO

**Ens pot explicar de forma breu i planera en què consisteix la neurofibromatosi i més concretament la NF1 que és en la qual es centra una de les seves línies de recerca? És freqüent a la població?**

La Neurofibromatosi de tipus 1 (NF1) és una malaltia genètica hereditària que forma part de les anomenades malalties minoritàries, és a dir, aquelles que les pateix menys d'una persona per cada 2500 habitants. En el cas de la NF1, dins d'aquest grup, la podríem considerar relativament freqüent, ja que afecta aproximadament a un de cada 4000 individus. La NF1 és causada per mutacions al gen NF1. En l'àmbit clínic es tracta d'una malaltia multisistèmica, la qual cosa vol dir que afecta a diferents òrgans i sistemes del cos. Tot i això, les principals manifestacions es produeixen al sistema nerviós i a la pell. Una de les característiques principals de la NF1 és el desenvolupament de tumors. Normalment són tumors benignes però també se n'han descrit de malignes en un percentatge de casos. El neurofibroma dèrmic és el tumor benigne més característic en aquests pacients. Els tumors malignes derivats de les beines dels nervis perifèrics (MPNST, en anglès) són els tumors malignes més freqüents en aquests pacients.

A part de l'afectació tumoral, una bona part dels pacients amb NF1 manifesten problemes cognitius, dificultats d'aprenentatge i dèficits d'atenció, entre d'altres. Malgrat que la NF1 presenta algunes característiques o símptomes comuns a tots els pacients, l'expressivitat clínic de la malaltia és molt variable i cada pacient pot manifestar-la de forma diferent, fins i tot en membres afectats de la mateixa família i per tant, portadors de la mateixa mutació genètica al gen NF1. Malauradament, a dia d'avui, disposem de poca informació que pugui ésser utilitzada com a factor predictiu i les relacions entre la mutació NF1 i l'evolució clínic de la malaltia són molt limitades. El nostre grup porta estudiant aquesta malaltia des de fa més de vint anys. Els avenços científics en aquest període han estat grans, tot i que encara queden molts reptes per resoldre. Cal tenir en compte que, al ser una malaltia minoritària, el nombre de grups

## L'ENTREVISTA

que hi treballen i els diners que s'hi destinen són limitats. En aquest sentit, les associacions de pacients estan ajudant molt a difondre el coneixement i a promoure la recerca d'aquestes malalties. Nosaltres tenim una relació excel·lent amb les associacions de pacients amb NF, en especial amb l'Associació Catalana de Neurofibromatosi (ACNefi) i amb la Asociación de Afectados de Neurofibromatosis (AANF), amb seu a Madrid. Aquesta darrera ens ha subvencionat dos dels projectes de recerca que actualment tenim vigents.

**Quina és la seva activitat dins del Programa de Càncer Hereditari i del Laboratori de Recerca Translacional?**

Jo soc biòloga de formació i sempre he treballat en el camp del diagnòstic genètic, sobretot en la NF1, però també en altres malalties genètiques. El 2006, l'ICO em va contractar perquè liderés la Unitat de Diagnòstic Molecular de Càncer Hereditari ubicada al Laboratori de Recerca Translacional. Aquesta unitat treballa conjuntament amb la Unitat de Consell Genètic (dirigida pel Dr. Ignacio Blanco) per identificar pacients i famílies amb un risc més elevat de desenvolupar càncer. Actualment les dues Unitats són un únic Programa Assistencial de l'ICO dirigit pel Dr. Gabriel Capellà. La nostra activitat principal a la unitat és el diagnòstic genètic en pacients amb càncer de còlon hereditari i amb càncer de mama i ovari hereditari, ja que són les dues patologies més freqüents de les que s'ocupa la unitat de consell genètic. No obstant això, també es recullen altres casos de malalties minoritàries, com les Neurofibromatosis o la síndrome de Li-Fraumeni, per exemple. Un cop s'identifica una mutació genètica en un pacient es pot estendre l'estudi a la resta de familiars amb la finalitat de realitzar unes mesures de vigilància, seguiment i prevenció adequades al risc de cada individu. Els estudis genètics permeten optimitzar recursos sanitaris ja que identifiquen els pacients amb elevat risc que cal que siguin monitoritzats de forma més rigorosa. La nostra activitat anual se situa al voltant dels 1.000 informes genètics.

**Vostès col·laboren estretament amb l'Institut de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer (IMPPC), en què consisteix la seva acció conjunta i com es complementen ambdues organitzacions?**

Des del principi que es va començar a gestar l'IMPPC es va establir un marc de converses per tal de treba-

“ Al ser una malaltia minoritària, el nombre de grups que hi treballen i els diners que s'hi destinen són limitats. Les associacions de pacients estan ajudant molt a difondre el coneixement i a promoure la recerca d'aquestes malalties ”

llar conjuntament en el camp del càncer Hereditari. Hem creat un Joint Program, un programa conjunt ICO-IMPPC. Els integrants que liderem aquest programa (Eduard Serra, de l'IMPPC, i Gabriel Capellá, Ignacio Blanco i jo, des de l'ICO) compartim una mateixa manera d'entendre el càncer hereditari i l'assistència que necessiten els pacients amb aquestes malalties. Volem vetllar per donar una assistència de qualitat, que creiem que ha d'estar lligada al desenvolupament tecnològic i a la recerca. Amb el Joint Program l'objectiu és tenir eines que puguem compartir i desenvolupar conjuntament. Estem treballant en una base de dades comuna per compartir dades i recursos, i desplegant diferents aproximacions tecnològiques per al diagnòstic. Els avenços en el camp de la genètica humana han estat enormes en els darrers anys. Creiem que hem de ser part d'una estructura potent i sòlida per tal d'estar preparats per a aquests avenços i tenir el know-how per interpretar els milions de dades que es derivaran d'aquestes noves aplicacions.

### **El seu grup manté diferents línies d'investigació paral·leles. En alguna en particular s'hi fa més èmfasi o ha obtingut èxits més rellevants? S'ha aconseguit tirar endavant alguna teràpia per al tractament de la NF1?**

Si bé la nostra tasca principal és el diagnòstic genètic, tots els investigadors principals del Programa de Càncer Hereditari creiem que el diagnòstic de qualitat ha d'anar lligat a la recerca clínica i translacional. És per això que treballem en diferents línies de recerca. Actualment lidero projectes de recerca sobre NF1 i sobre càncer de mama i d'ovari hereditari. El meu darrer projecte FIS del Ministerio de Ciencia e Innovación té l'objectiu d'aprofundir en el coneixement del càncer de mama i ovari hereditari. Breument, el projecte té dues parts; la primera és intentar entendre el significat biològic de variants identificades als gens BRCA1 i BRCA2 que a priori tenen un significat incert; la segona consisteix en utilitzar les noves tècniques de seqüenciació massiva o ultraseqüenciació per tal d'identificar nous gens responsables de càncer de mama (gens BRCA1). En relació a la NF1 actualment estem realitzant un projecte finançat per l'AANF amb el que, principalment, volem desenvolupar models cel·lulars i animals per a l'estudi dels tumors malignes principals associats a la NF1, els MPNST. Aquests són tumors molt greus que no responen especialment bé als tractaments actuals. Com que són càncers molt minoritaris, la farmaindústria no està especialment interessada en invertir diners i és un grup de tumors "orfes" pel que fa al desenvolupament de noves teràpies. Nosaltres, aprofitant l'experiència del Dr. Alber-

to Villanueva (LRT-ICO) en la generació de models animals, hem creat un grup multidisciplinari amb experts de l'ICO, l'HUB i l'IMPPC amb la finalitat de generar models animals i cel·lulars per a aquests tipus tumorals. Amb aquests models es podran assajar diferents aproximacions terapèutiques que després podran traslladar-se a l'obertura de nous assajos clínics.

Quant a l'assoliment de fites claus, es fa difícil de dir. Intentem fer petits avenços en tots els àmbits de la nostra recerca. Per exemple, en el cas del càncer de mama, s'està treballant en l'àmbit internacional amb dos consorcis per mirar de confeccionar una gran base de dades conjunta que ens permeti obtenir resultats sobre l'existència de gens modificadors i també per identificar nous gens de susceptibilitat; en aquest darrer camp col·laborem molt estretament amb investigadors bàsics del nostre entorn com el Dr. Miguel Angel Pujana (LRT-ICO). Pel que fa a la NF1, darrerament, les nostres línies de recerca s'han centrat en l'anàlisi d'aquest gen i en els tumors benignes associats a la malaltia, els neurofibromes. Concretament, en els últims anys, les nostres aportacions han consistit en la descripció de l'espectre mutacional del gen NF1 a la nostra població, en la descripció del tipus de mutacions somàtiques als neurofibromes, en l'estudi d'un tipus de mutacions concretes, les mutacions de splicing, i en estudis col·laboratius per establir relacions genotip-fenotip entre altres. Els treballs més recents del grup intenten desenvolupar estratègies per tractar un tipus concret de mutacions, algunes mutacions de splicing. Les aproximacions s'han fet de forma general, emprant un conjunt de diferents drogues i també de forma dirigida a mutacions concretes. En aquest darrer cas s'han dissenyat fragments de DNA per bloquejar l'efecte d'un tipus molt concret de mutació. Els resultats d'aquest darrer projecte, fets amb cèl·lules de pacients, han donat resultats molt bons tot i que encara són difícils de traslladar a la pràctica clínica actualment.

### **Quina aplicació directa té o pot tenir la seva investigació de cara al malalt?**

La nostra activitat té una aplicació directa per al pacient ja que realitzem el diagnòstic genètic d'aquest. Intentem estar sempre molt a prop d'ell, per això és



molt important estar en un programa on la Unitat del Consell Genètic és una de les parts, perquè els facultatius clínics visiten els pacients i perceben quines són les seves inquietuds i ens transmeten com nosaltres, des del laboratori, podem contribuir en el benefici d'aquests pacients. El fet d'estudiar centenars de pacients cada any ens dona molta experiència en aquest diagnòstic, i el participar en projectes internacionals i compartir i comparar les nostres dades poblacionals amb altres centres ens ajuda, a tall d'exemple, a classificar les variants de significat desconegut. També ens atorga la possibilitat de participar en estudis entre els múltiples centres dels quals es poden beneficiar els nostres pacients.

**Creu que alguna de les seves línies podria ser susceptible d'acabar al mercat i ésser comercialitzada? S'interessa la indústria farmacèutica per la NF1?**

Els productes amb els que podem col·laborar amb la farmaïndústria més fàcilment segurament són els

models ortotòpics que estem generant amb el Dr. Alberto Villanueva i el grup d'experts MPNST del campus. Aquests models poden ser de gran utilitat per a l'assaig de nous fàrmacs i la seva translació a la clínica pot ser factible. Com he esmentat anteriorment, en aquest sentit el treball que realitzem s'efectua en un àmbit multidisciplinari. Quan un pacient és intervingut d'un tumor d'aquest tipus, un fragment del mateix és implantat en ratolins atòmics per tal de perpetuar aquest tumor en el ratolí. Un cop perpetuat es poden realitzar els assajos i caracteritzacions pertinents.

**Perquè creu que hi ha més homes que dones que es dediquen a la recerca? O almenys en alts càrrecs?**

Hi ha moltes dones que es dediquen a la recerca, gairebé més que no pas homes. No obstant això, en les reunions directives, en els càrrecs més alts, la proporció es desequilibra i s'inverteix completament. I això crec que és degut a la suma de diferents factors, el principal d'ells, crec, que és la maternitat. No és fàcil ser mare i no frenar el ritme de treball, i això moltes vegades pot portar-te a perdre el tren del lideratge dins de la teva carrera professional. La carrera de l'investigador és molt competitiva. A més a més, en el nostre entorn no hi ha bones ajudes ni institucionals ni estatals per donar un cop de mà a les dones investigadores en aquesta etapa de la vida. A tot això se suma el fet que, en general, els sous són més modestos en comparació amb altres països Europeus o amb EEUU. Tot plegat no facilita la compaginació de la vida investigadora directiva amb la vida familiar, tal i com podria passar en altres països. En l'entorn personal he tingut la sort que la meua parella també es dedica a aquest camp i hem compartit totalment les responsabilitats de la cura dels nens i ens hem ajudat mútuament per poder continuar les nostres carreres científiques. Reconec, però, que els primers anys dels meus dos fills van anar acompanyats d'una reducció de la producció científica que no ha estat fàcil de remuntar. Tanmateix no em penedeixo gens d'haver-ho fet i ho tornaria a repetir sense cap mena de dubte. En general, no és fàcil portar la doble vida de mare i investigadora però amb una bona planificació crec que es pot aconseguir. D'altra banda cal tenir en compte que normalment hi ha un elevat grau de competitivitat i agressivitat entre els alts càrrecs i

## CONXI LÁZARO

potser sí que existeix una diferència de gènere i de prioritats per decidir jugar o no en aquesta "lliga".

### Com veu el panorama científic a Espanya i a Catalunya? És esperançador per als investigadors?

Actualment la crisi es fa notar i aquests dies està tocant de forma molt directa al sector públic que és on majoritàriament ens movem per optar a finançament per als nostres projectes. Durant els darrers anys s'han creat diversos programes per donar oportunitats de reincorporació a investigadors joves. Això ha estat molt bé però el que veig més difícil ara és aconseguir establir a aquestes persones i a futures formades d'investigadors. És relativament fàcil entrar en un grup d'investigació com a investigador jove però passat el termini inicial, molts investigadors, encara que tinguin un bon currículum, veuen el seu lloc de treball, que no és estable, penjant d'un fil. Per l'altra banda, cada cop costa més aconseguir un projecte i les fonts de finançament no són tantes. Per exemple, la Generalitat no té un programa específic per finançar projectes de recerca, com altres comunitats, i a Catalunya ens hem de limitar als ajuts del ministeri pel que fa al finançament públic. En general, no tinc cap dubte que des de la perspectiva intel·lectual hi ha persones molt capacitades, competents i competitives. El que crec que falla és l'estructura i el suport als investigadors. Des del punt de vista de l'organització segur que podríem ser més eficients. Moltes vegades l'investigador acaba fent massa treball administratiu. Pel que fa als salaris també estem lluny dels nostres companys europeus o americans.

### De quina manera l'espai Biopol'H els ajuda en la seva activitat? Què hi troba a faltar?

Jo entenc l'espai Biopol'H com una oportunitat que poc a poc es va consolidant. Veig que és un clúster del coneixement biomèdic del campus, i la idea m'agrada. Sobretot la voluntat de potenciar el contacte amb empreses i els projectes educatius i de retorn a la societat. Crec que com a investigadors que ens beneficiem de diners públics li devem quelcom a la societat i a mi em preocupa poder donar aquest retorn, per això hem de poder explicar bé les coses que fem. Que Biopol'H comparteixi aquesta visió em sembla molt positiva. També considero encertada la possibilitat que ofereix Biopol'H de poder accedir a formacions complementàries, com ara la manera en com formar una empresa o en com liderar un grup de treball.

Tan sols demanaria que les parts del campus anessin totes a una i que es posessin d'acord amb els objectius. Tinc la sensació que es podria treballar molt

## L'ENTREVISTA

més conjuntament. Biopol'H crec que està orientat en aquest sentit però cal continuar fent camí.



### Com i quan neix el seu interès per la ciència?

Quan feia BUP ja m'agradaven molt totes les ciències i descobrir el treball de Mendel em va fascinar. M'agradaven especialment les matemàtiques i la biologia, i per mi la genètica era una combinació especial d'aquestes dues ciències. Vaig fer biologia per fer genètica i tinc la sort de treballar en el que jo volia.

**Lloc:** El Mediterrani en general, alguns racons de la Costa Brava

**Aficions:** Cuinar, viatjar i estar amb la família i els amics.

**Llibre:** He format un grup de lectura amb uns amics, el Club Amelie, estem llegint constantment, m'agrada molt, no puc escollir-ne un.

**Pel·lícula:** *Esplendor en la Hierba*, de Elia Kazan