



Miquel Àngel
Pujana,

Cap del grup de Biologia de
Sistemes de l'ICO i Cap del
Grup de Recerca del Càncer
de Mama de l'IDIBELL

MIQUEL ÀNGEL PUJANA

- Llicenciat en Biologia per la Universitat de Barcelona l'any 1992
- Doctorat en Biologia per la Universitat de Barcelona l'any 1999
- Formació postdoctoral en l'estudi de duplicacions segmentàries i evolució del genoma al *Medical and Molecular Genetics Center, Cancer Research Institute (IRO)*, entre 1999 i 2001, i en el *Genes and Disease Program del Center for Genomic Regulation (CRG)* l'any 2002
- Premi Jove Científic per la Associació Espanyola de Genètica Humana l'any 2003
- Formació postdoctoral en biologia de sistemes i càncer en el Dana-Farber Cancer Institute, Center for Cancer Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, del 2003 al 2005
- Investigador del Programa Ramón y Cajal, Laboratori de Recerca Translacional de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, entre 2005 i 2010
- Investigador del Programa Ramón y Cajal I3, nivell N1 Laboratori de Recerca Translacional de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, des del 2011



GRUP DE RECERCA DE BIOLOGIA DE SISTEMES I CÀNCER

El Laboratori de Biologia de Sistemes de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) realitza un estudi d'abast interdisciplinari per entendre l'organització i la dinàmica de la xarxa cel·lular del càncer. Les dades experimentals que genera el grup s'integren amb la informació pública genòmica i proteòmica. Posteriorment, s'interpreten amb l'objectiu de mirar de comprendre aquest complex sistema.

Durant les darreres dècades hi ha hagut un gran avenç en el coneixement de les bases genètiques i

moleculars del càncer, però encara queda molt camí per recórrer. La influència de gens i de proteïnes que tenen relació amb la susceptibilitat i el desenvolupament del càncer és, a tall d'exemple, una de les qüestions biològiques fonamentals que queden per resoldre. En aquest context, és important una aproximació global que permeti entendre com funcionen i es relacionen aquests elements de manera conjunta. D'això s'ocupa la biologia de sistemes.

MIQUEL ÀNGEL PUJANA

La biologia de sistemes ofereix una aproximació relativament nova en el camp de la ciència. Ens pot explicar breument en què consisteix? Quines possibilitats brinda en l'estudi del càncer?

La biologia de sistemes consisteix en una aproximació holística a qüestions biològiques, ja sigui en condicions normals o de malaltia. En concret, el que pretén és entendre el funcionament d'un sistema, com podria ser una cèl·lula, de forma global. Més enllà de la funció específica d'un gen o d'una proteïna, es vol comprendre i definir els principis fonamentals que hi ha darrera del funcionament coordinat de conjunts d'aquests. Així, s'elaboren models predictius on, per exemple, donades unes dades es pot definir la resposta cel·lular a un tractament o a una pertorbació molecular concreta. Els models que s'elaboren són robustos i es sotmeten a verificacions a través de tests, comprovacions o comparacions. Es tracta, doncs, de quelcom rigorós que ens permet revelar els fonaments d'un sistema que d'una altra manera romanrien obscurs. Per aconseguir això cal conformar grups altament multidisciplinaris, que integrin diferents tipus de coneixements i formacions. La biologia de sistemes és una manera de desenvolupar ciència d'una manera transversal, en la qual es combinen diferents temàtiques i qüestions fonamentals de la biologia.

En una especialitat tan interdisciplinària com la biologia de sistemes quina importància té la col·laboració entre institucions?

La col·laboració entre organitzacions constitueix un mecanisme essencial per tal d'assolir l'èxit en qualsevol branca de la ciència o de la medicina, i més encara en el cas de les institucions que comparteixen un mateix territori i àmbit de coneixement. La biologia de sistemes, per definició, encara depèn més d'aquest aspecte. El paper de les institucions ha d'estar dirigit a la creació d'un entorn adequat que permeti disposar de les eines i els canals que demanda la necessària multidisciplinarietat. En aquest sentit, és essencial poder disposar d'una important inversió tecnològica

“ La nostra recerca vol cobrir diferents aspectes de la malaltia, des del coneixement dels processos que la generen fins a una millora en l'orientació del pacient en l'àmbit de consell genètic, pronòstic i predicció ”

L'ENTREVISTA

que permeti fer un salt qualitatiu més enllà del que és simplement la bioinformàtica –entesa com l'anàlisi de dades més o menys estàndard–. D'aquesta inversió i de les seves aplicacions a través de la visió de la biologia de sistemes se'n podrien beneficiar diferents programes de recerca. Existeixen departaments i grups centrats en la biologia de sistemes en hospitals oncològics de reconegut prestigi internacional com ara el MD Anderson Cancer Center o el Dana-Farber Cancer Institute. També s'han creat aliances entre instituts, aparentment molt diferents, per mirar d'aprofundir en el coneixement d'altres patologies com és el cas del Swedish Neuroscience Institute i el Institute for Systems Biology.

L'ICO i l'IDIBELL duen a terme tres projectes paral·lels relacionats amb la biologia de sistemes i el càncer. En podria destacar un?

M'agradaria destacar l'estudi "global" dels esdeveniments genètics i alteracions moleculars que es produeixen en el procés de carcinogènesi, des del nivell germinal fins al somàtic, i la relació que això té amb l'evolució de la malaltia. És a dir, volem entendre com mutacions germinals de baixa penetrabilitat que influeixen en el risc de patir càncer en la població general, en concret càncer de mama, determinen la seqüència d'alteracions subsegüents necessàries per a la generació del tumor i, eventualment, l'aparició de la metastasi. També pretenem entendre quina és la diferència entre les mutacions d'alta i baixa penetrabilitat, com ara les patides en els gens BRCA1 o BRCA2, quant a l'impacte –rewiring– que tenen sobre el sistema cel·lular i en la seva evolució. Per realitzar aquests estudis fa falta no només la integració de diferents disciplines sinó també l'anàlisi d'un gran nombre de mostres de diferents àmbits, tant genètics com moleculars i cel·lulars. En aquest sentit trebalem amb estreta col·laboració amb el Programa de Càncer Hereditari, la Unitat de Gestió del Càncer de Mama i el Servei de Patologia de l'Hospital Universitari, entre altres.

La biologia de sistemes permet fer prediccions i investigacions de possibles resultats de fàrmacs i tractaments. Des del seu grup es realitza algun tipus d'acció en aquest sentit?

Actualment estem treballant en dos projectes dirigits a millorar la comprensió que tenim de les alteracions genètiques i/o moleculars que es produeixen

MIQUEL ÀNGEL PUJANA

en el càncer de mama i per tal de millorar la tasca del consell genètic i el tractament. En concret, estem centrats en definir els processos que acaben generant les metàstasis pulmonars i els que intervenen en l'adquisició de la resistència adquirida a tractaments endocrins. Tots dos casos suposen una problemàtica important que afecta a la pràctica clínica diària. Gràcies a les col·laboracions amb altres grups de recerca del campus, especialment amb el Laboratori de Recerca Translacional i amb el Laboratori d'Oncologia Molecular, actualment ens trobem en fases avançades de la investigació en les que podem provar noves estratègies terapèutiques en models animals preclínic.

De quina manera la investigació que vostès fan pot tenir una aplicació directe per als malalts?

M'agradaria destacar dues línies translacionals de recerca del nostre grup que properament es podrien aplicar en pacients amb càncer de mama. Com he dit, estem interessats en definir la seqüència d'alteracions que es produeixen des del nivell germinal fins al somàtic, i en identificar la seva correlació amb el tipus de tumor, de pronòstic i de resposta al tractament. Això forma part del que podríem anomenar "medicina predictiva", de manera que, donades unes variants germinals, podríem ser capaços d'informar a un individu concret del seu risc de patir un tumor, i en cas de patir la malaltia, de preveure la seva probable evolució. Aquesta aplicació es plasmarà, potser, en casos més aviat familiars, relacionats amb mutacions d'alta penetrabilitat, mitjançant la identificació de modificadors genètics, un camp en el que el nostre grup ha contribuït al seu millor coneixement. D'altra banda, en els models preclínic hem identificat l'efecte beneficiós del tractament amb noves drogues i compostos dirigits contra l'aparició de metàstasis pulmonars i la resistència adquirida a tractaments endocrins. En resum, la nostra recerca vol cobrir diferents aspectes de la malaltia, des del coneixement dels processos que la generen fins a una millora en l'orientació del pacient en l'àmbit de consell genètic, de pronòstic i de predicció.

“*Donades unes variants germinals, podríem ser capaços d'informar a un individu concret del seu risc de patir un tumor, i en cas de patir la malaltia, de preveure la seva probable evolució*”

L'ENTREVISTA

Vostè va ser guardonat amb el premi Jove Científic per la Societat Espanyola de Genètica Humana, creu que aquest tipus de distincions incentiven la recerca a Espanya? Li ha reportat cap avantatge o benefici?

Aquest tipus de premis, certament, serveixen per incentivar i per motivar la nostra feina diària. El guardó que vaig rebre va ser un reconeixement a una feina feta però no per aquest motiu se'm van obrir més portes. Per tirar endavant amb el dia a dia de l'investigador fa falta més que això. Cal que algú amb responsabilitat dipositi confiança en el nostre treball com a científics i ens doni el suport i els entorns adequats que necessitem. Durant els últims deu anys s'ha fet un gran pas endavant quant a la millora de la ciència a l'estat, però encara estem lluny dels estàndards d'altres països i, més encara si el que realment volem és canviar el model econòmic.

Entre el 2003 i el 2005 va estar completant la seva formació als Estats Units. Dista gaire del panorama científic espanyol i català?

Sense cap mena de dubte, encara dista molt. Aquí hi ha grups de recerca que són líders internacionals, amb un nivell similar o fins i tot superior al de qualsevol altre estat punter. Però encara falten més mitjans, massa crítica i definir millor les línies del "cap a on anem". Des d'algunes institucions s'ha fet una política d'immediatesa més que no pas una planificació a llarg termini. No s'ha tingut en compte l'establiment d'un pacte que permetés anar més enllà de les situacions concretes. Un exemple d'això són els Ramon y Cajal, que van aparèixer com una eina molt bona però que el seu encert a llarg termini ha depès molt de l'institut on s'han situat. El nostre país ha avançat molt en aquests darrers deu anys, però tal com dic, el model no està clar: en trobem de molt personalistes i d'altres d'institucionals.

Aquests punts que comento són especialment crítics quan considerem el cas de grups i investigadors joves amb potencial. No reben aquella empenta inicial que els pugui permetre demostrar del que són, o no, capaços d'aconseguir. En general, la diferència més gran amb els països anglosaxons –els quals han liderat la recerca en els últims anys– rau, des del meu punt de

MIQUEL ÀNGEL PUJANA

vista, en que no hem assumit el mateix concepte que ells tenen de ser "professional". Massa sovint, en les decisions com poden ser el finançament d'un grup o la selecció de personal per a una vacant, les opinions subjectives, tàctiques o polítiques circumstancials tenen un paper més decisiu que no pas els criteris purament professionals o científics. Als Estats Units tot el procés és molt més pragmàtic i va d'acord amb aquesta concepció. Allà tothom sap quins són els seus deures i els seus drets. Les normes estan clarament definides i en funció d'aquestes s'avalua. Quan succeeix el contrari, crec que la mediocritat s'acaba imposant.

Perquè creu que hi ha més homes que dones que es dediquen a la recerca, sobretot quan mirem als alts càrrecs?

Des del meu punt de vista hi ha dos factors que influeixen en la malaurada situació actual de la dona en l'àmbit científic. La primera és que, tot i les mesures que s'han anat prenent darrerament, no és gens fàcil ser mare i liderar un grup de recerca. Els que treballen en això sabem les hores de dedicació que són necessàries perquè la nostra recerca pugui situar-se al capdavant. Mantenir aquest nivell, en un context en el que la maternitat no es pot compaginar del tot amb la vida professional, resulta impossible. D'altra banda, aquest és un món que fins ara ha estat principalment dissenyat i dominat pels homes, amb la qual cosa està desgraciadament caracteritzat pels nostres tics o mancances. Així doncs, crec que, tant per al benefici de la ciència com per al d'altres àmbits, continua fent falta una discriminació positiva per tal de promoure el lideratge femení.

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

Des de l'òptica de la feina que desenvolupem en el nostre grup, el més atractiu de Biopol'H és el seu potencial per absorbir professionals i visions plurals sobre qüestions i problemes en relació a la salut. Aquest és un aspecte molt enriquidor per a tothom. Se'n pot beneficiar des de la investigació bàsica, fins a la translacional o l'aplicada. Vull aprofitar l'ocasió per manifestar la meua discrepància sobre l'establiment d'aquestes etiquetes; no crec que realment existeixin tal distincions i sovint responen a interessos no científics. Tornant al Biopol'H, penso que podria constituir una peça clau en l'articulació de les diferents institucions del campus. No obstant això, s'haurien de dedicar més esforços a establir bons ponts de diàleg entre els membres i els seus grups de recerca. Cal crear un marc de més proximitat que permeti a cada component conèixer què està fent l'altre i quines són les seves capacitats i potencialitats.

L'ENTREVISTA



Com i quan neix el seu interès per la ciència?

El meu interès per la ciència va néixer ja des de molt petit, després del típic "vull ser astronauta". Aquest, es va anar accentuant quan vaig tenir la ocasió llegir El viatge del Beagle de Charles Darwin.

Lloc: Una petita muntanya, nua d'edificis, a la Costa Brava.

Aficions: Estar amb la família i els amics, cuinar, viatjar, l'art i la fotografia.

Llibre: *El Plan Infinito*, de Isabel Allende.

Pel·lícula: *The Man Who Would Be King*, de John Huston.