

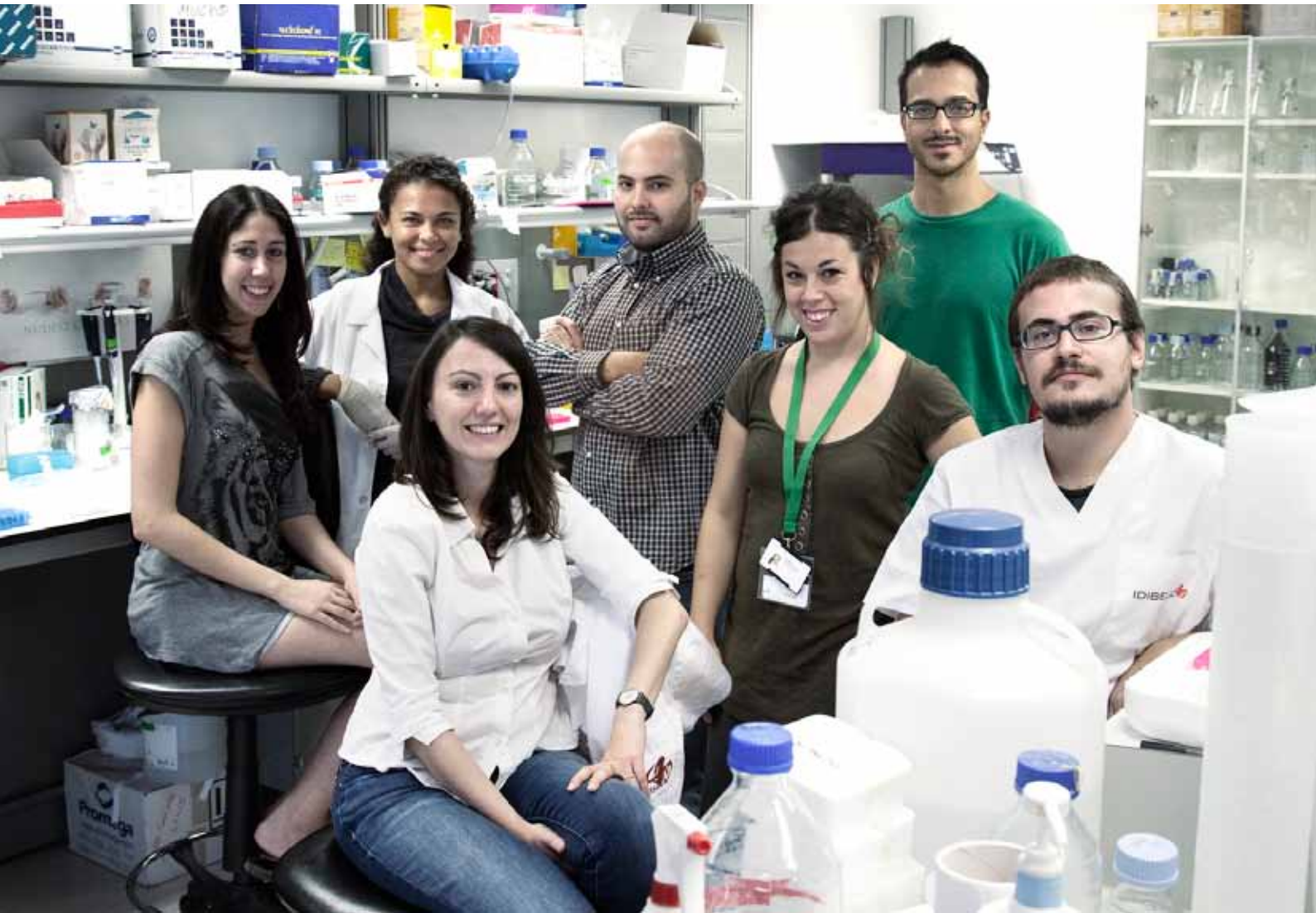
Montse Sánchez- Céspedes

Cap del Grup Gens i Càncer
en el PEBC (Programa
d'Epigenètica i Biologia del
Càncer) de l'IDIBELL



MONTSE SÁNCHEZ-CÉSPEDES

- Llicenciatura en Biologia, Universitat de Barcelona. (1991)
- Postgraduat en el Departament de Bioquímica, Universitat de Barcelona (1992)
- Doctorat al Laboratori de Biologia Molecular del Càncer (Servei d'Oncologia Mèdica). Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona. (1997)
- Investigadora Postdoctoral, Johns Hopkins University School of Medicine. Head and Neck Cancer Research Division. Baltimore. MD, (USA). (2001)
- Investigadora de plantilla. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. (2004)
- Cap del Grup Càncer de Pulmó, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid. (2008)
- Actualment, cap del Grup Gens i Càncer al Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer (PEBC), Institut Investigaciones Biomèdiques Bellvitge (IDIBELL)



GRUP GENS I CÀNCER EN EL PEBC

Els projectes actuals del grup es centren a conduir els esforços per identificar nous gens mutats de càncer, així com per crear els catàlegs de les mutacions somàtiques en el càncer, amb la promesa de la utilització de les proteïnes codificades pels gens del càncer mutant com a dianes moleculars per al desenvolupament de noves teràpies. La caracterització genètica completa dels tumors és important no només per entendre la biologia del tumor, sinó també per al desenvolupament de nous medicaments i per

a la selecció de pacients que poden beneficiar-se d'una teràpia contra el càncer per a un pacient amb necessitats molt determinades.

El grup està interessat en la identificació de nous gens del càncer seguint la detecció de gens que participen en noves i rellevants vies de càncer i utilitzant altes tecnologies com arrays CGH i mètodes de seqüenciació de pròxima generació.

MONTSE SÁNCHEZ-CÉSPEDES

Vostè ha rebut diversos reconeixements pel seu treball d'investigació. Entre ells, el del seu actual grup en el PEBC com Grup Consolidat, atorgat per la Generalitat de Catalunya.

Quines són les raons que la van portar a interessar-se per la biologia molecular del càncer de pulmó i a investigar-la?

Bé, a mi sempre m'ha agradat la biologia en general, i la biologia de les malalties, del càncer, en particular. I el fet que sigui càncer de pulmó enlloc d'un altre tipus de càncer és més aviat circumstancial, perquè vaig fer la tesi amb el doctor Rafael Rosell, a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Ell investigava, i investiga encara, el càncer de pulmó, aleshores el meu subjecte d'investigació va ser aquest.

Què destacaria del treball dut a terme amb el seu grup?

El nostre grup es dedica essencialment a buscar nous gens que estiguin alterats en càncer de pulmó i a entendre la seva biologia. Pretenem tant entendre millor la malaltia com utilitzar aquest coneixement per millorar el tractament dels malalts, per exemple identificar noves molècules que siguin potencials dianes terapèutiques per a nous fàrmacs. En aquest sentit, dos dels resultats més interessants amb què hem contribuït han estat el descobriment de dos nous gens importants per al desenvolupament del càncer de pulmó. Un d'ells té el seu origen en la meua feina com a post-doc a Hopkins [Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, EUA], però que hem continuat desenvolupant aquí. L'altre són resultats propis del meu grup, concretament la identificació de dos gens supressors tumorals anomenats LKB1 i BRG1, ambdós localitzats al cromosoma 19p. Els nostres resultats han descrit que aquests gens estan freqüentment inactivats, genèticament, en el càncer de pulmó i han donat pistes molt importants sobre els mecanismes biològics que resulten d'aquestes alteracions.

La identificació d'aquests gens pot comportar que es pugui prevenir la possible malaltia?

Malauradament, de moment no. És possible que en un futur sí, però de moment no. El que sí que és cert, en concret per LKB1, és que ha portat tant a nosaltres com a altres grups científics arreu del món a investigar-lo com possible diània o marcador terapèutic.

Com va sorgir aquest descobriment?

Això ve derivat de les meves investigacions postdoctorals, en les quals vaig veure que el cromosoma 19p, que és on estan aquests gens, era un cromosoma que s'alterava molt freqüentment, i això indicava que era una regió que havia de contenir gens importants per al desenvolupament d'aquest tipus de càncer.

L'ENTREVISTA

“ El càncer és una malaltia diferent a totes les altres, igual que l'Alzheimer (...) generalment la majoria de càncers no provenen d'una infecció i aleshores no s'acaba d'entendre del tot la seva naturalesa ”

Quins passos va seguir per desenvolupar la idea i convertir-se en un referent de la investigació en aquest camp?

La identificació d'aquest cromosoma tant calent ens va portar a estudiar i a analitzar diversos gens, descartar alguns, centrar-nos en uns altres... Hem dut a terme també molts estudis funcionals que han establert que eliminar la funció d'aquests dos gens és essencial per la cèl·lula tumoral. En l'actualitat la relació d'aquest dos gens supressors tumorals amb el càncer de pulmó està reflectit a totes les bases de dades públiques i són ja considerats gens supressors tumorals claus, en molts casos afectant també a altres tipus de càncer.

Apart de treballar amb els gens LKB1 i BRG1, el nostre grup ha fet altres coses. Hem mirat perfils d'expressió en un panell ampli de tumors pulmonars primaris, hem avaluat altres gens, testant altres tipus d'alteracions, amplificació gènica, translocacions cromosòmiques, alteracions en els nivells d'expressió. Hem participat també en l'estudi de l'oncogen EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), que codifica per una proteïna que és diània terapèutica de nous fàrmacs específics, des que fa 6 o 7 anys es van identificar mutacions activadores en aquest gen. Nosaltres hem contribuït des del punt de vista genètic, no clínic, perquè nosaltres no som clínics, però també hem investigat en aquest sentit. També portem altres línies d'investigació molt relacionades amb noves dianes terapèutiques. Vull dir que, encara que jo considero que potser fins ara les meves línies d'investigació més importants han estat LKB1 i BRG1, sí que hem fet altres coses en l'estudi de la biologia del càncer de pulmó.

MONTSE SÁNCHEZ-CÉSPEDES

Cada cop hi ha més malalts de càncer. Per què?

És essencialment per l'envelliment de la població. Abans, fins a la meitat del segle XX, la gent tenia una esperança de vida de 40-45 anys. Ara, als països desenvolupats s'ha incrementat molt l'esperança de vida, fins més enllà dels 70 anys. Clar, el risc de càncer augmenta amb l'edat, sent molt més alt a partir dels 55-60 anys. Evidentment, gràcies a les vacunes, antibiòtics i a les diverses mesures preventives, s'han superat la majoria de les infeccions, que eren la causa primera de mort, quedant així el càncer i l'Alzheimer, entre d'altres.

Potser si es troba la cura, l'esperança de vida augmenta.

Potser sí. Home, hi ha un límit d'esperança de vida màxima, que segons diuen els experts en genètica de poblacions està al voltant dels 120 anys, i el que passaria un cop superades aquestes malalties és que hi hauria molta més gent que arribés als 120 anys. Això són teories que, el dia que hi hagi cura per l'Alzheimer i el càncer ja es veurà.

Tot i que el càncer és molt antic, la investigació s'està duent a terme ara, i fa l'efecte que se'n sap poc. Quant ens queda per descobrir?

La investigació en la biologia del càncer és més del segle XX i no tant anterior, en part perquè la gran epidèmia del càncer apareix un cop superades les infeccions com a causa primària de mortalitat en els països desenvolupats. I sí és cert que en sabem moltes coses des dels últims 40 o 70 anys. S'ha avançat molt en biologia molecular. Va molt lent, sí que és veritat, però és que el càncer és una malaltia diferent a totes les altres, igual que l'Alzheimer. No és una infecció; bé hi ha alguns càncers que sí, que tenen el seu origen en una infecció, però generalment la majoria no són d'aquest tipus, i aleshores no s'acaba d'entendre del tot la seva naturalesa. És una naturalesa diferent a les malalties infeccioses, per tant, requereix solucions diferents.

Quines perspectives de futur té?

Una mica continuar en la línia tradicional que hem fet fins ara però també obrir noves portes, especialment en el camp de les dianes terapèutiques contra noves teràpies. Sobretot la que us he comentat del descobriment de les mutacions EGFR, i també d'algunes altres teràpies contra molècules mutades en càncer. S'ha vist que és un camp molt prometedor i que generar molècules que ataquin a aquelles proteïnes que vénen de gens que estan mutats està resultant molt eficaç. I en el càncer de pulmó hi ha alguns fàrmacs nous contra algunes d'aquestes proteïnes mutades, i

L'ENTREVISTA



s'estan descobrint nous gens alterats i en conseqüència s'estan generant noves teràpies d'aquest tipus. Això és un nou camp en què molts investigadors hi estan treballant, és un àmbit molt competitiu en el qual poc a poc ens anem introduint. Sobretot perquè, tot i que són teràpies molt prometedores i algunes estan resultant molt efectives, no tots els malalts responen igual. També perquè, encara que alguns malalts responguin bé i hi hagi un període de remissió tumoral i un augment en la qualitat de vida, malauradament moltes vegades apareixen resistències a aquests tractaments. S'està investigant també en aquesta direcció, en comprendre la causa d'aquestes resistències, a què són degudes i com es poden atacar o solucionar.

En el laboratori també estem iniciant projectes uti-

MONTSE SÁNCHEZ-CÉSPEDES

litzant les noves tecnologies de seqüenciació de genomes; ja que ara hi ha noves plataformes tecnològiques que permeten seqüenciar els genomes dels tumors amb prou eficàcia i de forma relativament ràpida. Tenim un projecte en què estem fent això, estem seqüenciant la part codificant del genoma, que s'anomena exoma, en uns quants tumors. Esperem que això ens ajudi a entendre el patró mutacional dels tumors, i potser identificar gens nous que puguin fer-se servir com a noves dianes terapèutiques, és una altra línia que estem iniciant ara i estem molt interessants.

Ha pensat o pensa dur al mercat alguna investigació seva?

De moment no tenim res que jo pensí que és susceptible de ser aplicable de forma immediata, però evidentment si hi hagués alguna cosa que ho fos, està clar que sí.

Quins factors considera necessaris per engegar un estudi a dia d'avui?

El més imprescindible jo crec que és el factor humà, inclús més que l'econòmic. Un bon equip, gent molt motivada, molt interessada...

Encara que sigui un grup petit?

Sí, encara que sigui un grup petit; jo crec que aquesta és la base. Però també, evidentment, una bona dotació econòmica, perquè sí que és cert que cada cop els equipaments i la tecnologia és més complexa i cara. En aquest sentit els grups grans que tinguin finançament econòmic molt bo tenen tendència a ser més competitius. Buscar col·laboracions també és imprescindible. Tot contribueix, però jo penso que el factor humà és, encara a dia d'avui, la clau.

Quina importància tenen les ajudes públiques?

Tenen molta importància però, clar, són limitades. Són encara importants perquè moltes vegades són la base. Normalment si vas fent la teva feina bé pots estar casi segur que tindràs finançament públic, que pots comptar amb aquest. Però clar, les quantitats que pots recaptar són limitades i moltes vegades insuficients per dur a terme projectes complexos.

Com valora la incursió del finançament privat?

Té l'avantatge que poden ser ajudes molt més substancials, però estan molt més influenciades per molts altres factors, a part de la qualitat dels projectes o del PI. Factors com per exemple tenir molta capacitat per donar-te a conèixer i adquirir molta visibilitat, habilitats negociadores, ser un top-grup... Intervenen aquests factors que són molt importants, tot i que també després les quanties rebudes són molt més significatives.

L'ENTREVISTA

Biopol'H persegueix, entre altres coses, un equilibri entre el públic i el privat. Volem posar en contacte l'empresa privada amb centres d'investigació i produir aquest intercanvi, que els investigadors de les empreses privades puguin estar en contacte amb investigadors d'aquí, clínics, per crear sinergies. Què pensa d'aquesta posició?

Ajudar al factor conèixer. En aquest sentit evidentment em sembla molt interessant, perquè jo crec que la clau és aquesta. Tenir accés als diners privats moltes vegades implica invertir molts esforços per donar-se a conèixer, en negociacions..., i potser alguns investigadors no estem tant habituats a això, a aquesta visió d'empresa privada que no tothom té en l'àmbit de la investigació pública.

Què espera de Biopol'H?

Jo crec que és exactament això el que demanaria i esperaria de la tasca de Biopol'H. Que feu d'intermediaris entre nosaltres i l'empresa privada i que ens doneu visibilitat en l'àmbit privat. Es necessita un reforçament dels contactes i un intercanvi eficaç d'informació. Em sembla bé, em sembla necessari.

Com va néixer el seu interès per a la ciència?

Ja des del batxillerat m'han interessat més les ciències que les lletres, i dintre d'aquestes, m'agradava especialment la biologia, que era molt aplicada a la medicina, i bioquímica. I després això, m'agrada molt entendre la biologia de les malalties.

Quin és el seu indret preferit?

M'agraden més les típiques platges, més el mar que la muntanya, m'agrada molt l'illa de Cozumel, i la part macedònia de Grècia, i algunes ciutats que trobo molt autèntiques com Lisboa.

Quins són els seus hobbies?

No tinc hobbies destacables. M'agrada molt llegir.

Té algun llibre preferit?

Els meus llibres preferits es remunten a quan estava creixent, quan estava madurant, aquells que m'han marcat. En aquest sentit, *Cien años de soledad* és un dels que m'ha marcat més, i *Rojo y negro* de Stendhal, també.

I pel·lícula?

M'agrada molt Woody Allen, i *Annie Hall*, dintre de les que ha fet ell, és la que més m'agrada.