

B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsi

BEYOND CANCER GENOMES

BARCELONA CONFERENCE ON
EPIGENETICS AND CANCER

October, 13th and 14th, 2016

COSMOCAIXA BARCELONA. ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

www.bdebate.org

ORGANIZED BY:



WITH THE COLLABORATION OF:



SUPPORTED BY:



SPONSORED BY:



EL CÀNCER MÉS ENLLÀ DEL GENOMA

Avui dia queden pocs dubtes sobre el paper fonamental dels gens en l'inici i propagació del càncer. No obstant això, la simple lectura de les lletres que els conformen¹ sembla no ser suficient per a comprendre-ho íntegrament.

L'[epigenètica](#), o els canvis heretables que no depenen de la seqüència de l'ADN, sembla fonamental per completar el paisatge, perquè explica com es regula i organitza. El seu estudi ha permès observar el genoma no com un llibre lineal, sinó com **un desplegable en tres dimensions**, amb reguladors, interruptors i relacions a distància. A més, ha contribuït a explicar el fenomen de les **cèl·lules mare del càncer**, cèl·lules clau que semblen iniciar-lo i resistir a la quimioteràpia. De fet, els últims treballs mostren que moltes mutacions cancerígenes no es troben en gens, sinó en regions que els regulen, en el que s'ha anomenat el **genoma fosc**. I diversos tractaments prometedors s'estan desenvolupant d'acord amb aquests descobriments.

Per discutir alguns dels últims i importants avenços, diversos dels millors experts internacionals es van reunir el 13 i 14 d'octubre de 2016 al debat [Beyond Cancer Genomes. Barcelona Conference on Epigenetics and Cancer](#)¹, organitzat per [B-Debate](#) –una iniciativa de Biocat i de l'Obra Social "la Caixa" per promoure el debat científic– conjuntament amb l'[Institut de Recerca Biomèdica \(IRB Barcelona\)](#), amb la col·laboració de l'[Institut de Biologia Molecular de Barcelona](#) (CSIC), l'[Institut de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer \(IMPPC\)](#), el [Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer](#) (PEBC; IDIBELL) i el [Centre de Regulació Genòmica](#) (CRG).

CONCLUSIONS

- Els projectes de seqüenciació massiva del càncer estan mostrant que moltes mutacions no es troben en gens, sinó en zones reguladores del conegut com a "**genoma fosc**".
- L'epigenètica regula l'activitat de l'ADN i part de la seva estructura en 3D. Estudis recents mostren que **el genoma s'organitza en barris aïllats i independents, amb fins a un milió d'interruptors**.
- Les cèl·lules mare del càncer semblen estar en l'origen del tumor i ser claus en les resistències a tractaments. **Cèl·lules semblants a elles podrien iniciar les metàstasis i ser dependents dels greixos**, en un clar vincle amb la dieta.

¹ Els gens estan compostos d'ADN, que conté les instruccions genètiques utilitzades en el desenvolupament i funcionament dels éssers vius. La funció principal de les molècules d'ADN és l'emmagatzematge d'informació a llarg termini. L'ADN està format pel que s'anomena bases nitrogenades, que s'assemblen a les lletres d'un llibre i que funcionen com una mena de codi que conté les instruccions requerides per produir altres compostos cel·lulars, com les proteïnes.

- **Algunes de les teràpies més prometedores es dirigeixen contra "myc",** una proteïna alterada en el càncer que controla fins al 15% del genoma i que fins fa poc es considerava intocable.

EL GENOMA, UN DESPLEGABLE EN 3D

La metàfora que contempla l'ADN com un llibre implica imaginar-lo com un relat lineal de lletres successives. Tanmateix, és bastant més complex que això. En realitat s'assembla més aviat a un desplegable en 3D on unes regions (unes pàgines) poden acabar relacionant-se amb altres molt distants si només atenem a la seqüència. I en aquesta conformació espacial es pot plegar de forma més o menys compacta, mostrant o ocultant la seva informació (permetent així la síntesi de les proteïnes que codifica o impeding-la).

Per Richard Young, professor al Whitehead Institute i al MIT de Cambridge, i un dels màxims experts en l'estudi de la regulació gènica, "**l'estructura dels cromosomes és molt més important del que se solia pensar**". Algunes de les coses que s'han vist és que **al llarg del genoma existeixen gairebé un milió d'interruptors**, zones que serveixen de clau per obrir o tancar regions d'ADN i així permetre o impedir la seva lectura. Però també que "els cromosomes tendeixen a organitzar-se en regions d'aproximadament un milió de parells de bases –de lletres– que tenen una estructura similar en totes les cèl·lules". Aquestes regions adopten la forma d'un llaç, separant-se així de les veïnes i permetent controlar de forma independent els gens que contenen. Són el que s'han anomenat "barris aïllats".

Això no només té importància en el funcionament de la cèl·lula sana, també a la tumoral. De fet, com va citar el propi Young, "l'activació d'oncogenes² –els gens que predisposen al càncer– passa sovint en barris aïllats els límits dels quals han mutat". És a dir, aquells que han perdut la seva forma de llaç, la seva independència.

LES CÈL·LULES MARE DEL CÀNCER: ORIGEN, RESISTÈNCIA, METÀSTASIS (I DIETA)

Les cèl·lules d'un càncer disten molt de ser homogènies, tant des d'un punt de vista genètic com sobretot epigenètic. **Dins d'un tumor sembla establir-se una espècie d'estructura jeràrquica, un arbre a l'arrel del qual s'allotgen les anomenades cèl·lules mare.** Tot i que encara hi ha controvèrsia, bastants estudis els concedeixen unes propietats fonamentals:

² Un oncogen és un gen anormal o activat que procedeix de la mutació d'un al·lel d'un gen normal. Juntament amb la inactivació dels gens supressors de tumors, els oncogens poden ser els responsables de la transformació d'una cèl·lula normal en una maligna que desenvoluparà un determinat tipus de càncer.

basant-se en mecanismes epigenètics són les úniques capaces d'iniciar un tumor (si es trasplanten en ratolins altres cèl·lules del tumor que no siguin aquestes, el tumor no creix), es divideixen molt lentament i, sobretot, són particularment resistents a la quimioteràpia. D'aquí que un càncer pugui reaparèixer si queda viva una d'aquestes cèl·lules, tot i que el tractament en un principi sembli funcionar.

Per a [John Edgar Dick](#), investigador a la Universitat de Toronto i un dels pioners de la recerca en aquest camp, "**si les cèl·lules mare del càncer són tan rellevants, i si el tumor creix i evoluciona a partir d'elles, llavors les seves característiques són les més importants**". Però el seu estudi implica reptes, i també els tractaments que intentin vèncer-les. "Les cèl·lules mare tenen nombroses propietats per escapar de les teràpies", va assegurar Dick. "Si són a la base de l'evolució del tumor, és difícil superar a Darwin".

LES METÀSTASIS

Al final, **la major part de les morts per càncer es deuen a les metàstasis**, al viatge que les seves cèl·lules emprenen per l'organisme. Perquè això passi, algunes d'elles adquireixen unes propietats particulars: mitjançant mecanismes fonamentalment epigenètics es tornen més "líquides", es desprenen més fàcilment de la massa tumoral. Però a més han de ser capaços d'iniciar un nou tumor allà on nien, de manera que haurien de tenir certes característiques de les cèl·lules mare.

El grup de Salvador Aznar –investigador ICREA a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) i líder científic juntament amb Eduard Batlle i Raúl Méndez d'aquest B·Debate– ha intentat discernir les cèl·lules d'un tumor que inicien la metàstasi, i en la recerca han trobat sorpreses cridaneres: **les cèl·lules responsables "semblen adipòcits"**³, va comentar Aznar, i de fet tenen regulats a l'alça molts gens relacionats amb el metabolisme dels greixos. En particular, un receptor anomenat CD36, responsable d'introduir àcids grassos a les cèl·lules, es troba anormalment actiu en aquestes cèl·lules.

Les dades són entre esperançadores i alarmants: CD36 semblava necessari per iniciar la metàstasi, i el seu bloqueig mitjançant anticossos disminueix dramàticament el procés en ratolins. Però la troballa, publicada a Nature, desperta preguntes com la que es va fer el mateix Aznar: **"Hi ha llavors una relació entre la dieta i les metàstasis? Explicaria això l'augment de mortalitat observat últimament en alguns tipus de càncer?"** Podria ser. "Consumim molts més àcids grassos del que creiem, fins i tot en productes quotidians", va afirmar Aznar. És aviat per treure conclusions, però dins de tot l'espectre d'ells, un sembla especialment preocupant: l'àcid palmític, molt present en olis vegetals com els de coco o palma.

Una altra investigació puntera i sorprenent és la que lidera Eduard Batlle, investigador ICREA i cap del Programa d'Oncologia també a l'IRB de Barcelona. Si la metàstasi és el procés clínicament més rellevant en els tumors de còlon, el seu grup ha observat que "els gens que prediuen un mal pronòstic no estan expressats en el tumor, sinó en el seu entorn", va afirmar el propi Batlle. Sembla que el càncer modifica els seus voltants per afavorir la seva extensió, i això "ofereix una oportunitat de tractament" dirigint-se al ambient que l'envolta.

Una manera podria ser actuar contra la molècula TGF beta, que sembla ser una reguladora important en el procés. Encara que l'abordatge és complex: en les fases inicials podria tenir, paradoxalment, un paper protector. L'equip de Batlle ha tractat d'identificar aquells tumors susceptibles de beneficiar-se del tractament. Al laboratori els resultats són prometedors, i sorprenentment millors quan es combinen amb noves formes d'immunoteràpia.

³ Els adipòcits són les cèl·lules que formen el teixit adipós o teixit gras.

DE LES CÈL·LULES MARE A LES TERÀPIES

Tot i que encara hi ha controvèrsia, sembla que en moltes ocasions les cèl·lules mare tumorals s'originen de les pròpies cèl·lules mare presents en els teixits, les encarregades de mantenir la seva renovació. Per això, com va comentar [Andreas Trumpp](#), professor al Centre Alemany d'Investigació Oncològica (DKFZ), **aquestes cèl·lules "han d'estar protegides: una mutació en elles s'amplifica milions de vegades"**. Per a això, una gran proporció de les de major potència es troben en estat quiescent, com adormides (en no dividir-se minimitzen les mutacions potencials). Però en alguns moments (davant d'una infecció, una pèrdua de sang, una quimioteràpia) **necessiten activar-se per reposar les cèl·lules perdudes**. Aquí és on entra en joc myc, una proteïna crucial.

Myc és el que es coneix com un factor de transcripció: una proteïna que s'uneix a l'ADN i activa l'expressió d'un o diversos gens. En aquest cas és tan potent que modifica l'activitat de fins al 15% dels gens amb què comptem. Per Trumpp és "**l'accelerador de l'activitat cel·lular**", i en ell es basen les cèl·lules mare per sortir de l'estat dorment i regenerar els teixits.

No només les cèl·lules mare. **La gran majoria dels tumors tenen una activació de myc**. És un centre neuràlgic, la gran diana que tothom buscava bloquejar.

Però això semblava impossible. Així ho va exposar [Laura Soucek](#), professora ICREA a l'Institut d'Oncologia Vall d'Hebron (VHIO): "Quan era estudiant tothom em deia que myc no era tractable i que **ni tan sols havia de ser tocat**".

No era tractable perquè les seves característiques i el seu lloc en el nucli de la cèl·lula ho feien gairebé impossible d'assolir. I no havia de ser tocat perquè la seva funció era tan important que els efectes secundaris serien devastadors. Però les investigacions de Soucek van avançar de sorpresa en sorpresa, sembla que fent caure tots aquests postulats.

Per enderrocar el **primer van fer ús de la biotecnologia**. "Van dissenyar" ratolins transgènics afegint-los un gen que sintetitzava un inhibidor de l'acció de myc, i que podien activar afegint simplement un antibiòtic. Així aconseguien bloquejar la seva acció des de dins. ¿Els resultats? Era sorprenentment eficaç en tractar tumors de pulmó i **glioblastomes**, un tipus de tumor cerebral particularment agressiu i per al qual avui dia no hi ha teràpia eficaç. La sorpresa? Sense que encara sàpiguen exactament per què, **els efectes secundaris no eren ni de bon tros catastròfics**, sinó limitats i reversibles, almenys en els ratolins.

El segon postulat es va enderrocar gairebé per si sol, com una felicitat casualitat. Per a què un tractament basat en la inhibició de myc arribi a ser real ha d'haver un fàrmac eficaç, ja que un pacient transgènic no és una possibilitat. Però myc actua en el nucli de la cèl·lula, i és molt difícil arribar-hi. La sorpresa va venir quan el producte del transgen -anomenat Omomyc-, que és de grans dimensions i que ni tan sols es considerava com a candidat, resultava tenir unes característiques especials que **fan que la cèl·lula tumoral ho capti i reculli**. De fet, investigacions en

marxa han vist que pot arribar al pulmó administrant-se fins i tot per via intranasal. En això estan ara, va concloure Soucek, en "**anar de la genètica a la farmacologia i fer d'Omomyc una possibilitat terapèutica viable contra el càncer**".

DE LA SEQÜENCIACIÓ COMPLETA DEL GENOMA A LA IMPORTÀNCIA DE "L'EPIGENOMA"

Segons Carlos López Otín, professor a la universitat d'Oviedo i un dels responsables a Espanya del Consorti Internacional del Genoma del Càncer, "la possibilitat de seqüenciar genomes sencers ens ha permès passar d'estudis basats en hipòtesis a aproximacions agnòstiques". El seu equip, encarregat de seqüenciar el genoma de la leucèmia limfàtica crònica, ha fet passos de gegant en els últims anys. Va començar analitzant l'ADN complet de 4 pacients el 2011, i només quatre anys després van ser capaços de fer-ho amb fins a 150 (comprovant part dels seus resultats en gairebé 500 més).

Els seus resultats han permès identificar fins a 60 noves mutacions rellevants en el desenvolupament de la leucèmia, amb una curiosa particularitat: **moltes d'elles es trobaven en regions fora dels gens, en zones suposadament reguladores del "ADN fosc"**. I sobre alguns d'aquests descobriments ja estan començant a desenvolupar-se tractaments experimentals. D'aquí la importància, segons Otín, de seqüenciar genomes complets, no només les regions on es troben els gens.

No només això. En la transcendental lluita contra les resistències als tractaments –"la història interminable dels fàrmacs contra els tumors", segons Otín– la informació del genoma pot tenir també la seva utilitat. La capacitat del càncer per evolucionar i adaptar-se a les teràpies podria en ocasions predir segons les seves característiques inicials. "Aquest és un altre possible ús dels projectes de seqüenciació del càncer: anticipar les seves resistències i mecanismes".

Però, com seleccionar i prioritzar entre tanta complexitat? Otín apel·la a tres claus: **la recurrència d'una mutació, la seva novetat i, sorprenentment, "a la intuïció"**.