

## Una porta d'entrada pels fàrmacs contra el càncer

### Ignasi Junyent Mora

Sens dubte, el càncer és una de les causes de mort més importants a nivell mundial. Els avenços en el camp de la medicina han provocat un augment en l'esperança de vida de la població però, alhora, aquest envelliment de la població ha fet que els casos de càncer també hagin anat en augment. Sense anar més lluny, l'any 2008 l'OMS calculava que aquesta malaltia havia causat 7,6 milions de morts a tot el món (un 13% de totes les morts), i calculen que el nombre de morts arribar als 13 milions cap a l'any 2030.

Si considerem tots els càncers existents, es creu que un 33% dels pacients que han rebut un tractament moren degut a la malaltia. Aquesta taxa de mortalitat però, varia segons el tipus de càncer. Per tant, és essencial que es segueixi investigant per trobar noves maneres de tractar aquests pacients que, tot i rebre un tractament, acaben morint a causa de la malaltia.

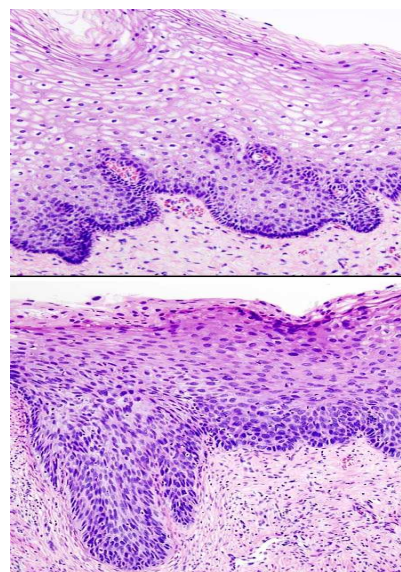
En aquest sentit, al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular hi trobem el grup de Farmacologia Molecular i Teràpies Experimentals (antigament anomenat Regulació dels Sistemes de Transport), amb el Dr. Pastor-Anglada al capdavant. Aquest grup, que existeix des de l'any 1990, ha basat gran part de la seva investigació a estudiar i millorar noves estratègies per tractar el càncer. Concretament, centren els seus estudis en els transportadors de nucleòsids i, en aquest temps, ha esdevingut un grup conegut mundialment dins del seu camp d'estudi. A més, forma part de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i del programa d'oncologia del *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas i Digestivas* (CIBERehd), un consorci creat pel Ministeri de Salut espanyol l'any 2006 que vol fomentar la investigació potenciant la interacció entre els millors grups de l'Estat espanyol.



## Nucleòtids i nucleòsids

La característica principal dels càncers és que un grup de cèl·lules es divideixen sense parar de manera descontrolada, amb un creixement més enllà del normal que provoca que aquestes cèl·lules surtin dels seus límits i envaeixin altres parts de l'organisme (Figura 1). Aquest creixement descontrolat acaba produint un augment de volum a la zona on es localitzen les cèl·lules formant un tumor. Així doncs, una manera d'evitar la formació del tumor, o de revertir-lo un cop format, és inhibir la divisió de les cèl·lules malignes i provocar-ne la mort.

Per saber com impedir la divisió cel·lular primer cal entendre com funciona. Quan una cèl·lula s'ha de dividir, primer duplica tot el material que conté al seu interior (proteïnes, DNA, etc.), per després poder-lo repartir entre les dues cèl·lules que es generaran. Aquest és un procés altament regulat, de manera que si hi hagués algun error alhora de duplicar el material genètic, la cèl·lula activaria un mecanisme de mort cel·lular programada per evitar que es produís una divisió anòmala. Aquest mecanisme de mort cel·lular programada també rep el nom d'apoptosi. Per tant, si poguéssim provocar que la cèl·lula tingués problemes per replicar el DNA, ella mateixa entraria en apoptosi i s'evitaria la seva divisió.



*Figura 1. A dalt, mostra de cèl·lules de l'epiteli cervical. A baix, mostra de cèl·lules del mateix epiteli en un càncer cervical. Podem observar els límits ben marcats a dalt, mentre que a baix les cèl·lules ja han envaït el teixit del costat.*

Sabem que el DNA consisteix en dues cadenes llargues d'unes molècules que es diuen nucleòtids. Un nucleòtid és una molècula formada per una pentosa —un glúcid de cinc carbonis—, una base nitrogenada i un grup fosfat. Existeixen dos tipus de nucleòtids, els púrics i els pirimidínics. Si impedíssim d'alguna manera que els nucleòtids s'unissin formant les cadenes de DNA, inhibiríem la divisió cel·lular. Per fer això, es poden sintetitzar unes molècules conegudes com anàlegs de nucleòsids, que són capaces d'unir-se al DNA i d'aturar-ne la seva síntesi. Un nucleòsid és igual que un nucleòtid però sense el grup fosfat i també n'hi ha de dos tipus. Així doncs, els fàrmacs basats en anàlegs de nucleòsids estan formats per molècules que deriven dels nucleòsids. Però a l'hora de fer-los servir hi ha un problema, i és que només són útils un cop són dins de la cèl·lula i, per tant, cal fer-los entrar a les cèl·lules malignes.

Els nucleòtids poden provenir de la dieta, però la majoria de nucleòtids presents a les cèl·lules han estat produïts per la pròpia cèl·lula. Aquests entren a la cèl·lula mitjançant unes proteïnes que hi ha a les membranes cel·lulars que actuen de transportadores. I aquestes proteïnes són les que estudien el grup del Dr. Pastor-Anglada. La seva investigació es basa en entendre com utilitzar aquests transportadors per fer entrar a la cèl·lula els anàlegs de nucleòsids. Però no només se centra en això, sinó que també estudien altres funcions biològiques que poden tenir aquests transportadors.

Actualment els fàrmacs derivats de nucleòsids s'utilitzen per tractar tumors sòlids, leucèmies i infeccions víriques que tinguin una certa rellevància, com poden ser la SIDA o l'hepatitis C; entre d'altres malalties.

**Com actuen els anàlegs de nucleòsids?**

Els fàrmacs derivats de nucleòsids mantenen la majoria de propietats metabòliques dels nucleòsids naturals, tot i presentar petits canvis estructurals. Com hem comentat anteriorment, aquests fàrmacs són introduïts a la cèl·lula mitjançant transportadors. Després d'aquest primer pas, una sèrie de proteïnes afegeixen al fàrmac un total de tres grups fosfat. Un cop el fàrmac està unit a dos o tres grups fosfat, és actiu i pot realitzar la seva funció mitjançant diferents mecanismes. Per exemple, es poden incorporar a una cadena de DNA o RNA que s'estigui sintetitzant i provocar el trencament de la cadena. També poden inhibir alguns enzims com la ribonucleòtid reductasa (RR), un enzim que si no és actiu provoca una disminució de la concentració de nucleòtids disponibles per a la síntesi de DNA. A més, també poden inhibir els processos de reparació de el DNA. Tots aquests mecanismes acaben induint la mort de la cèl·lula (Figura 2).

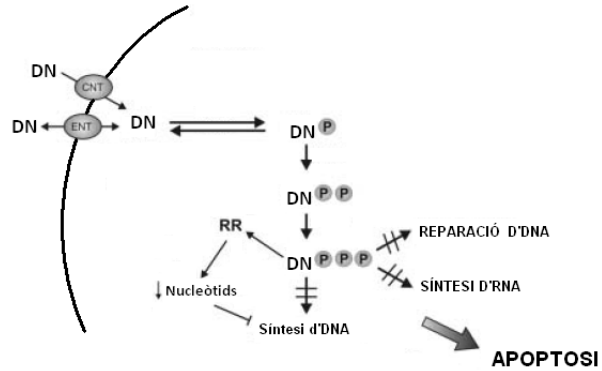


Figura 2. Mecanisme d'acció dels fàrmacs derivats de nucleòsids. Les abreviacions usades són: DN, derivat de nucleòsid. RR, ribonucleòtid reductasa.

Però els tumors també tenen mecanismes de resistència contra aquests fàrmacs. D'una banda, poden tenir disminuïda l'expressió dels transportadors que utilitza el fàrmac per entrar a la cèl·lula. També poden augmentar l'expressió de transportadors capaços d'excretar el fàrmac de la cèl·lula. I poden alterar la maquinària responsable de produir la mort cel·lular. Un altre mecanisme de resistència es pot observar quan el fàrmac no és capaç de danyar suficientment la cèl·lula. Per exemple, pot ser que la cèl·lula tingui altes concentracions de l'enzim RR, de manera que també calguin altes concentracions del fàrmac per inhibir-lo.

Per generar aquests anàlegs es realitzen una sèrie de modificacions químiques en els nucleòsids. Aquestes fan que alguns d'ells també puguin ser reconeguts per altres transportadors que no són transportadors específics de nucleòsids.

**Però, com és un transportador de membrana?**

Per entendre millor què investiga el grup del Dr. Pastor-Anglada, cal saber què és i com és un transportador de membrana.

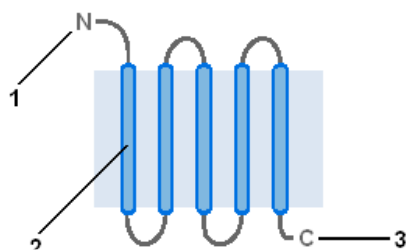


Figura 3. Esquema d'un transportador de membrana típic.  
1. Extrem N-terminal 2. Domini transmembrana 3. Extrem C-terminal

Un transportador de membrana és una proteïna que es troba integrada a la membrana de la cèl·lula i que la travessa. Això vol dir que hi ha una part de la proteïna a l'exterior de la cèl·lula, una part dins de la membrana

cel·lular i una part a l'interior de la cèl·lula. Però la proteïna no només travessa un cop la membrana cel·lular, sinó que ho pot fer diverses vegades. Per tant, cal imaginar la proteïna com una cadena que travessa la membrana cel·lular múltiples vegades. Cada tros de proteïna que hi ha inserida a la membrana es coneix com a domini transmembrana. Els extrems de la proteïna, també reben un nom depenent del grup químic que hi hagi. Així doncs, tindrem un extrem anomenat N-terminal, perquè hi ha un grup format per nitrogen, i un altre anomenat C-terminal, perquè conté un grup format per carboni (Figura 3). Aquests extrems poden trobar-se tots dos a dins de la cèl·lula, també pot ser que es trobin tots dos a l'exterior de la cèl·lula o bé pot ser que n'hi hagi un a cada banda.

Ara que ja sabem millor com són els transportadors de membrana i com actuen els anàlegs de nucleòsids, podem passar a conèixer quins són els transportadors que estudia el grup del Dr. Pastor-Anglada.

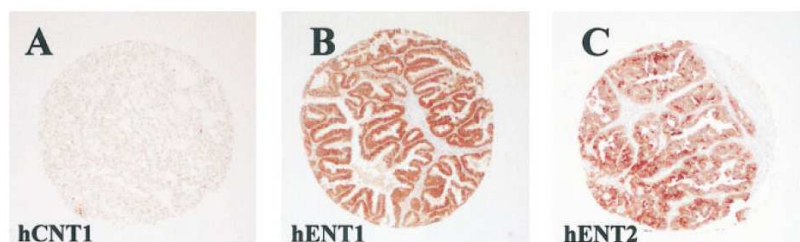
### Transportadors de nucleòsids

Hi ha dues famílies de transportadors de nucleòsids, els *concentratius* (CNT) i els *equilibratius* (ENT).

Els CNTs es troben en tots els teixits que es consideren importants en la captació de fàrmacs. Aquests tipus de transportadors poden transportar nucleòsids de manera unidireccional, en un procés que requereix energia i sodi. Es coneixen tres CNTs diferents, que difereixen en el tipus de nucleòsid que transporten. El CNT1 transporta preferentment pirimidines, el CNT2 permet el pas sobretot de purines i el CNT3 pot transportar ambdós tipus de nucleòsids. A més, aquests tres membres de la família CNT també difereixen en el número d'àtoms de sodi que necessiten per realitzar la seva funció. Mentre que el CNT1 i el CNT2 necessiten un àtom de sodi per cada nucleòsid que travessa la membrana, el CNT3 en necessita dos.

De la família dels ENTs, en destaquen tres transportadors (ENT1, ENT2 i ENT3) que a diferència dels CNTs transporten nucleòsids sense gastar energia. A més, tots tres poden transportar purines i pirimidines. Existeix un quart transportador de la família, ENT4, però aquest bàsicament transporta cations orgànics, tot i que a pH àcid pot actuar com a transportador d'un tipus de purina.

El grup del Dr. Pastor-Anglada va participar en un descobriment important sobre aquests transportadors en relació amb el càncer. Van observar que, en general, els tumors presenten una expressió menor de transportadors de nucleòsids. Després d'analitzar 300 tumors ginecològics humans, van veure que ENT1 i ENT2 encara mantenien una expressió elevada en les cèl·lules tumorals, mentre que moltes d'elles no expressaven CNT1 i això estava associat a tumors de pitjor prognosi (Figura 4). A més, altres estudis realitzats pel grup van demostrar que l'expressió d'ENT1 es troba relacionada amb la proliferació cel·lular, mentre que l'activitat dels CNTs és més habitual en cèl·lules diferenciades. Això explicaria per què en els tumors hi ha una alta expressió d'ENT1 i en canvi l'expressió dels CNTs es perd.



*Figura 4. Tumors d'ovari tenyits per veure l'expressió dels transportadors de nucleòsids observats amb microscopi òptic. A l'esquerra podem veure un tumor que no expressa CNT1, mentre que a les altres dues imatges podem observar com el mateix tipus de tumor sí que expressa ENT1 i ENT2 respectivament.*

### Aitres transportadors

Com hem comentat anteriorment, quan se sintetitzen els anàlegs de nucleòsids, es realitzen una sèrie de modificacions químiques que fan que alguns d'aquests fàrmacs puguin ser reconeguts per altres transportadors. En alguns casos, no cal que l'anàleg sigui transportat a l'interior de la cèl·lula. Això succeeix perquè pot ser que el fàrmac s'uneixi al transportador i impedeixi que aquest transporti d'altres molècules i, pot ser que això per sí sol ja provoqui la mort cel·lular. És interessant conèixer bé aquests transportadors si volem crear tractaments més eficaços i, per això, també són objecte d'estudi del grup.

Uns d'aquests transportadors són els transportadors de pèptids (PEPT). Hi ha quatre PEPTs diferents, sent PEPT1 i PEPT2 els més estudiats des d'un punt de vista farmacològic. Aquests transportadors permeten el pas de molècules formades per dos o tres aminoàcids, provinents del trencament de les proteïnes ingerides en la dieta. A més, s'ha comprovat que poden transportar fàrmacs que comparteixin una estructura determinada i, entre aquests, hi ha els derivats de nucleòsids.

Una altra família de transportadors que també poden reconèixer alguns fàrmacs derivats de nucleòsids són els transportadors d'anions orgànics (OAT). Aquestes proteïnes actuen com a intercanviadors d'anions, s'expressen majoritàriament al ronyó i no sembla que contribueixin a l'absorció dels fàrmacs a l'intestí, com succeeix amb els PEPTs.

I finalment, un tercer grup que també pot transportar alguns anàlegs de nucleòsids, és el format pels transportadors de cations orgànics (OCT). Hi ha diferents tipus d'OCTs, però els que més s'estudien són OCT1, OCT2 i OCT3. Tots ells són capaços de realitzar un transport bidireccional i són més interessants que els altres membres del grup OCT, perquè són els més eficients a l'hora de captar fàrmacs.

### Variabilitat genètica i de resposta farmacològica

No tots els pacients responen igual davant del tractament amb un mateix fàrmac. Una possible explicació d'aquest fet és que els transportadors no són idèntics al 100% entre individus. Això s'explica perquè les proteïnes, que estan formades per cadenes d'aminoàcids, se sintetitzen a partir de la informació continguda en el DNA que, com hem comentat anteriorment, està format per cadenes de nucleòtids. Però aquesta informació pot tenir petites variacions entre individus i, depenent d'aquestes variacions, pot ser que un transportador tingui més o menys afinitat pel seu substrat.

A vegades aquestes variacions poden arribar a ser molt petites. Una variació típica és el que es coneix amb el nom d'SNP (de l'anglès, *Single Nucleotide Polymorphism*, que significa Polimorfisme d'un Sol Nucleòtid), que consisteix en el canvi d'un únic nucleòtid de tots els que formen la cadena de DNA. En el transportador CNT1, s'han identificat 58 SNPs. D'aquestes 58

variants, només 2 provoquen una pèrdua de funció del transportador. El grup del Dr. Pastor-Anglada en va estudiar una d'aquestes dues.

La variant que van escollir, que és present en un 0.2% de la població afroamericana, és particular respecte a les altres 57, ja que l'SNP implica el canvi d'un aminoàcid altament conservat —una serina— per un altre aminoàcid que provoca canvis importants en l'estructura de les proteïnes —una prolina—. El dubte que tenien al grup era si la pèrdua de

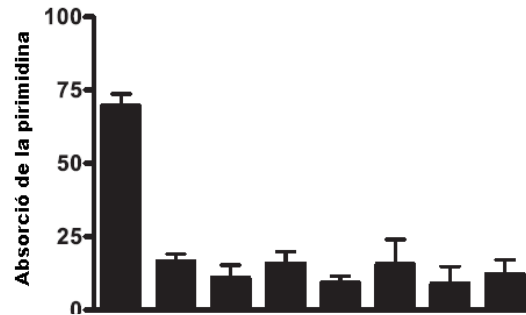


Figura 5. Absorció de la pirimidina marcada amb un isòtop radioactiu. Es pot observar que l'absorció dels mutants és similar a la del control, que no tenia transportadors.

funció era produïda per la pèrdua de la serina o pel guany de la prolina. Per tal d'esbrinar-ho, van generar una sèrie de mutants que canviaven la serina per un aminoàcid diferent de la prolina. Després van mesurar la capacitat de transport d'aquests mutants. Per fer-ho, van marcar una pirimidina amb un isòtop radioactiu i en van mesurar la quantitat que n'entrava a la cèl·lula. Els resultats els van comparar amb l'activitat d'un transportador normal i amb la d'una cèl·lula sense transportadors, que els hi servia de control. Els resultats mostraven que cap transportador mutant era capaç de captar la pirimidina i, per tant, la causa de la pèrdua de funció era la pèrdua de la serina, i no el guany de la prolina (Figura 5).

A més, amb altres experiments van demostrar que aquest aminoàcid era bàsic per captar el sodi necessari per realitzar el transport de nucleòsids. D'aquesta manera, partint d'una variant genètica amb la funció alterada, van identificar un aminoàcid crític pel correcte funcionament del transportador. Descobriments com aquest permeten entendre millor la variabilitat de resposta que existeix entre pacients que reben un mateix tractament.

### Sortint a l'exterior

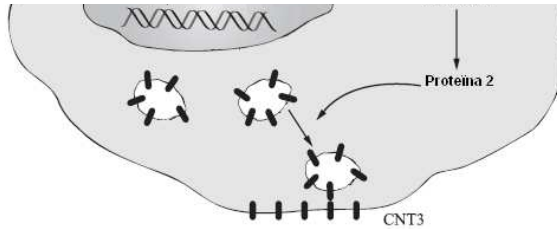
Un altre aspecte que pot fer variar la resposta d'un pacient quan se'l tracta amb fàrmacs derivats de nucleòsids, és la presència o no de transportadors a la membrana de la cèl·lula que puguin captar el fàrmac. Un clar exemple d'això es pot observar en el tractament de la leucèmia limfàtica crònica (CLL, de l'anglès *Chronic lymphocytic leukemia*).

La CLL és el tipus de leucèmia en adults més comuna a l'Occident. La malaltia predomina en els individus de més edat i la seva incidència en la població augmenta amb l'edat. Un cop diagnosticada la malaltia l'esperança de vida mitjana és d'uns 10 anys. Tot i que actualment no hi ha cap tractament curatiu per la CLL, els anàlegs de nucleòsids han contribuït a millorar substancialment els resultats clínics. En concret, el fàrmac més efectiu és la fludarabina, un derivat d'una purina. Les cèl·lules dels pacients de CLL presenten nivells alts d'ENT1 i ENT2, nivells variables de CNT2 i CNT3, i no expressen CNT1. Però s'ha observat que hi ha pacients que el CNT3 l'expressen intracel·lularment. De manera que el transportador no es troba a la membrana externa de la cèl·lula i, per tant, no pot captar la fludarabina i la resposta al tractament és pitjor.

Una de les troballes fetes pel grup té a veure amb aquest últim aspecte que acabem de comentar. El grup va investigar si l'àcid all-trans-retinoic (ATRA), una forma derivada de la vitamina A que s'utilitza per tractar altres leucèmies, tenia algun efecte en l'expressió,



Figura 6. Model proposat pel qual l'ATRA fa augmentar l'activitat dels CNT3.



proposar el mecanisme pel qual l'ATRA incrementava l'activitat de CNT3. Segons aquest model, l'ATRA promou la síntesi d'una proteïna anomenada TGF-β1. Aquesta proteïna és secretada a l'exterior de la cèl·lula, on interacciona amb un receptor situat a la membrana i, mitjançant dues proteïnes, provoca que s'externalitzin els CNT3 (Figura 6).

localització i activitat del CNT3. Al principi van observar que les cèl·lules estimulades amb ATRA mostraven un augment en el transport per CNT3. Una possible explicació d'aquest fet era que la cèl·lula produís més CNT3, però van observar que no era així. Per tant, la possibilitat més evident era que l'estimulació amb ATRA provoqués que els CNT3 deixessin de localitzar-se a dins de la cèl·lula, i s'expressessin a la membrana externa. Els experiments realitzats posteriorment van confirmar aquesta segona hipòtesi. Fins i tot van arribar a

Però el grup encara va fer més descobriments relacionats amb l'externalització de CNT3. Van dissenyar un mutant de CNT3 al qual li mancaven 69 aminoàcids de l'extrem N-terminal —un dels extrems de la proteïna— i van observar que el transportador s'expressava intracel·lularment. D'aquesta observació en van deduir que la cua N-terminal de la proteïna permet que el CNT3 es localitzi a la membrana externa. De fet, el grup va arribar a descobrir quina part d'aquest extrem era la que li permetia fer aquesta funció. Per fer-ho, van generar diversos transportadors mutats, en els quals l'extrem N-terminal de la proteïna era escurçat progressivament. Després van comparar la capacitat de transport de cada CNT3 mutant i van veure que el mutant 2 encara era funcional, mentre que el mutant 3 encara ho era una mica i el mutant 4 havia perdut la funció (Figura 7). Això, suportat per experiments posteriors, indicava que en el tros de cua que hi havia entre el mutant 2 i el mutant 4 era el que permetia la correcta localització del CNT3.

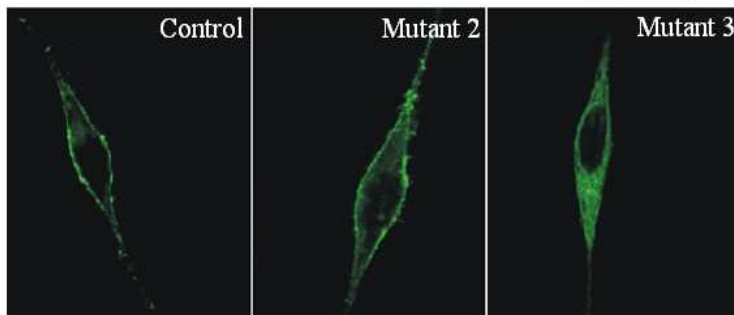
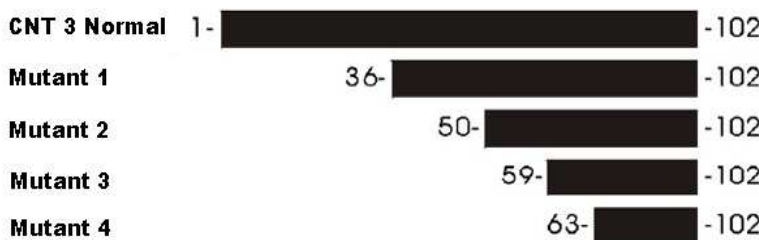


Figura 7. A dalt, representació esquemàtica de l'extrem N-terminal del transportador CNT3 (d'1 a 102 aminoàcids). Es pot observar com cada mutant és més curt que l'anterior. A sota, imatge obtinguda amb microscopi de fluorescència, on el color verd correspon als CNT3. Es pot veure que en les cèl·lules control els CNT3 es localitzen sobretot a l'exterior de la membrana, en les cèl·lules amb el mutant 2 aquests encara estan a la membrana i en les cèl·lules amb el mutant 3 els CNT3 es troben a l'interior de la cèl·lula.

## Més enllà de la farmacogenètica

Com hem comentat anteriorment, els transportadors de membrana tenen una cua N-terminal. Aquestes cues són especials en els CNTs, perquè són molt llargues comparades amb les cues d'altres transportadors. De fet, hi ha proteïnes com la insulina que són més petites que els extrems N-terminals dels CNTs. A més, a diferència del que succeeix amb els altres transportadors, aquestes cues N-terminals no sembla que siguin necessàries pel funcionament dels CNTs. Això s'ha pogut observar en transportadors als quals se'ls hi ha tret aquesta cua, que tot i això segueixen sent funcionals. En aquest sentit, també és interessant el fet que els procarïotes tenen transportadors funcionals similars als CNTs, però que els hi manca la cua N-terminal i els tres primers dominis transmembrana. Tot això fa pensar que aquesta part del transportador participa en funcions reguladores interactuant amb altres proteïnes, però que no és necessària per al funcionament dels CNTs. Aquesta hipòtesi és força interessant perquè, de ser certa, ajudaria a explicar per què les cèl·lules expressen diferents transportadors que, aparentment, tenen la mateixa funció.

El grup ha publicat recentment una sèrie de treballs que reforcen aquesta hipòtesi. En un estudi pioner publicat l'any 2010, el grup va identificar unes proteïnes que interactuaven amb un dels CNTs. Aquest estudi demostrava que hi havia una relació entre el CNT2 i el metabolisme energètic de les cèl·lules del fetge i de l'intestí. Estudis previs semblaven indicar que l'adenosina —una purina— modulava el metabolisme energètic dels hepatòcits. A més a més, el seu transport a través de la membrana semblava ser un aspecte crucial en aquest procés. Així doncs, el CNT2 semblava ser un bon candidat per transportar aquesta purina i, per tant, el van escollir per estudiar les possibles interaccions que pogués tenir amb altres proteïnes. Després de diversos experiments, van demostrar que els CNT2 interactuen amb dues proteïnes importants en l'obtenció d'energia.

Aquests descobriments obren noves vies d'investigació relacionades amb els transportadors de nucleòsids. Així doncs, no només s'han de considerar aquestes proteïnes com a simples transportadors de fàrmacs, sinó que també poden estar implicades en altres funcions cel·lulars. Si es segueixen investigant aquests transportadors, qui sap quines noves funcions relacionades amb ells s'arribaran a descobrir, més enllà de les troballes que es puguin fer implicades en el tractament del càncer. Sens dubte, cal seguir estudiant els transportadors de nucleòsids i, en aquest sentit, a la Facultat de Biologia hi tenim un grup capdavanter.



## La investigació és una tasca global

Quan es fa recerca és molt important establir col·laboracions amb aquells grups que investiguen temes amb objectius similars als teus. Això et permet avançar més ràpidament en la teva investigació i, a més, possibilita la unió de forces per assolir més de pressa un objectiu global, com pot ser descobrir nous fàrmacs per tractar el càncer. En aquest sentit, el grup del Dr. Pastor-Anglada ha establert una sèrie de relacions amb altres grups tant a nivell estatal com internacional, amb qui comparteixen coneixements i descobriments.

Dins de la mateixa Universitat de Barcelona hi ha diversos grups que col·laboren amb el grup del Dr. Pastor-Anglada. Un d'aquests grups és el de Síntesi i Estructura de Biomolècules, que es troba a la Facultat de Química i està dirigit pel Dr. Enrique Pedroso. Aquest grup té dos objectius principals. D'una banda, volen desenvolupar noves metodologies per obtenir anàlegs de nucleòsids, i de l'altra volen avaluar la possible acció terapèutica d'aquests productes en col·laboració amb altres grups. Un membre d'aquest grup és la Dra. Anna Grandas, que treballa en comú amb el grup del Dr. Pastor-Anglada aportant els seus coneixements per dissenyar i sintetitzar nous fàrmacs fluorescents derivats de nucleòsids.

A Catalunya, el grup manté relacions amb diversos equips. Un d'aquests, és el que dirigeix la Dra. Dolors Colomer, de l'Hospital Clínic, que forma part de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), un centre que organitza la recerca en 6 àrees temàtiques, dins les quals s'agrupen gairebé 60 equips. Aquest grup té diverses línies de recerca, centrades totes elles en la fisiopatologia i les bases moleculars de l'hematologia. La col·laboració amb el grup del Dr. Pastor-Anglada s'ha basat en estudiar el paper que tenen els transportadors de membrana en la quimioteràpia aplicada a leucèmies. També col·laboren amb el grup del Dr. Javier Martínez Picado, de l'Hospital Trias i Pujol, que estudien transportadors que puguin ser utilitzats per fàrmacs antivirals en la teràpia contra la SIDA.

Com ja hem comentat anteriorment, el grup forma part del programa d'oncologia del *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas i Digestivas* (CIBERhd). Aquest programa fomenta la interacció entre els millor grups espanyols, per tal que s'obtinguin millors resultats i que aquests siguin transferibles a la pràctica clínica. Els 46 grups que formen part d'aquesta xarxa, estan dividits en 6 programes d'investigació, depenent d'allò que investiguen, i el grup del Dr. Pastor-Anglada forma part del programa dedicat al càncer hepàtic i digestiu. Dins d'aquest mateix programa hi trobem el grup del Dr. José Juan García Marín, de la Universitat de Salamanca, que estudia els diferents transportadors que es troben en línies cel·lulars derivades de tumors hepàtics i gastrointestinals. El grup del Dr. Pastor-Anglada també manté relacions amb dos grups de l'Hospital Clínic liderats pel Dr. Jordi Buix i pel Dr. Antoni Castells, que formen part d'aquest mateix programa i també són membres de l'IDIBAPS.

Però el grup també manté col·laboracions a nivell internacional. Un grup amb qui treballen en comú, el trobem a la Universitat de Würzburg, a Alemanya, i està dirigit pel Dr. Hermann Koepsell, tot un expert en el camp dels transportadors de membrana, que estudia el paper dels OCTs en la captació de fàrmacs i el paper de la proteïna RS1 en el trànsit de transportadors de fàrmacs cap a la membrana externa. Un altre grup amb qui han col·laborat, és el grup del Dr. Imogen Coe, de la Universitat de York, al Canadà, que analitza les proteïnes que interaccionen amb el transportador de nucleòtids ENT2.

## Entrevista a la Dra. Sandra Pérez-Torras

Ha viscut diverses cares de la ciència: la del món empresarial i la de la investigació. Des del 2008 treballa amb el grup del Dr. Pastor-Anglada. Creu que els científics han oblidat la tasca de difusió i que la seva és una feina mal pagada. Optimista, gaudeix dels petits i grans moments que es viuen en la investigació. Troba interessant mantenir relacions amb altres grups i no descarta en un futur treballar a l'estranger.

### **Ignasi Junyent: Per què vas decidir dedicar-te a la investigació?**

Dra. Pérez-Torras: Quan vaig acabar la carrera vaig treballar uns mesos en una empresa fent control i garantia de qualitat, però no m'acabava de convèncer. Aleshores, vaig fer el màster Experimental per provar la investigació, em va agradar i vaig decidir començar el doctorat.

### **IJ: Com i quan vas començar a treballar amb el grup del Dr. Pastor-Anglada?**

PT: Vaig començar a treballar al grup del Dr. Pastor-Anglada el novembre del 2008. Un cop defensada la tesi, em vaig quedar un temps al mateix grup fins que em vaig incorporar al grup del Dr. Pastor-Anglada, amb qui ja havia col·laborat, amb un contracte d'investigadora post-doctoral.

### **IJ: Per què vas escollir treballar amb aquest grup i no en un altre?**

PT: Com que ja hi havia col·laborat anteriorment, coneixia al Dr. Pastor-Anglada i els seus projectes de recerca, i em va semblar un grup molt interessant per desenvolupar-hi el meu treball com a investigadora post-doctoral.

### **IJ: Quin és el teu rol dins del grup?**

PT: Com a post-doc tinc un projecte principal que gira al voltant del transportador concentratiu CNT1 per l'estudi de la seva funció i el de proteïnes que hi poden interaccionar. Participo en l'estudi de la implicació dels transportadors de nucleòsids en càncer, ja sigui com a factor pronòstic per la seva participació en l'entrada dels fàrmacs a la cèl·lula o com a possible factor diagnòstic. Sóc la responsable de la colònia de ratolins que els hi manca el transportador equilibratiu ENT1, i també de l'estudi dels efectes de la seva deficiència en aquests animals. En aquests projectes hi ha altres persones implicades a les que superviso que estan desenvolupant la seva tesi doctoral.

### **IJ: Quina aplicació creus que pot tenir la vostra investigació en la societat?**

PT: Nosaltres realitzem recerca bàsica que engloba des de l'estudi dels transportadors a nivell d'estructura-funció per poder-ne conèixer el funcionament i la regulació a nivell fisiològic, fins a l'estudi de la seva interacció amb fàrmacs antineoplàsics, antivirals i d'altres usats contra malalties autoimmunitàries i inflamatòries. També estudiem el seu patró d'expressió i comparem l'expressió entre teixit sa i teixit tumoral, per fer-ho servir com a eina per poder pronosticar i diagnosticar malalties. Nosaltres pertanyem al CIBERehd, on col·laborem amb grups clínics per tal de traslladar els resultats obtinguts al laboratori a la clínica amb l'objectiu de millorar les teràpies existents o trobar-ne de millors.

### **IJ: I creus que la societat sap què feu?**

PT: Crec que els científics hem descuidat la difusió de la nostra feina i això fa que la societat tingui una idea abstracta sobre el que fem, idealitzada per alguns i menystinguda per altres.

**IJ: Consideres que en general es valora prou la tasca que realitza un investigador?**

PT: En general no, però crec que és pel desconeixement que hi ha de la importància de la nostra tasca.

**IJ: I econòmicament, és una feina ben remunerada?**

PT: Clarament no. Si ho compares amb altres carreres i tens en compte la formació prèvia estem molt per sota.

**IJ: Consideres important mantenir relacions amb altres grups de recerca tant d'aquí com de l'estranger?**

PT: A la nostra feina la col·laboració i el contacte amb altres grups és necessari, ja que enriqueix moltíssim, evita duplicitats innecessàries i permet avançar molt més ràpid en la recerca tant a nivell tècnic com de coneixement.

**IJ: Com s'arriben a generar aquestes relacions amb altres grups?**

PT: Les relacions s'acostumen a generar quan es comparteix un tema d'interès, això pot ser des d'una tècnica o unes eines, fins al tema d'estudi abordat des de punts de vista diferents. Moltes d'aquestes relacions es poden generar en congressos on exposem o escoltem el treball d'altres grups, o bé directament posant-te en contacte amb un grup per compartir i/o aprendre alguna tècnica i fent estades a altres centres.

**IJ: Hi ha gaire competitivitat amb altres grups? Esteu pendents de què van publicant els altres grups?**

PT: La competitivitat sempre hi és, però ben portada és enriquidora. Sempre estem al dia del que es publica relacionat amb el nostre tema de recerca.

**IJ: Quines expectatives tens com a investigadora?**

PT: M'agradaria poder veure que la feina que faig té una aplicació directa. La veritat és que, ara per ara, no sé si em dedicaré sempre a la investigació. Fins ara m'agrada el que faig i em motiva, si algun dia perdo això ho deixaré.

**IJ: Quines virtuts creus que ha de tenir algú que es vol dedicar a la investigació?**

PT: Paciència i motivació són les més importants, i de vegades s'ha de fer un esforç per no perdre-les.

**IJ: Tens experiència a l'estranger?**

PT: Treballar un temps fora del teu àmbit és important, et permet aprendre noves maneres de fer i d'entendre el que fem i clarament t'enriqueix. Jo no tinc experiència a l'estranger, sí que he col·laborat amb diversos grups i per tant, he pogut aprendre tècniques i maneres de fer diferent. De totes maneres, no descarto fer estades a l'estranger sempre que la meua recerca ho requereixi.

**IJ: Veus complicat el futur de la investigació a Espanya?**

PT: Ara mateix costa no veure-ho complicat, cal fer un exercici d'optimisme, però vull pensar que les coses canviaran i que no deixarem perdre el que hem aconseguit.

**IJ: És complicat compaginar la feina d'investigació amb la teva vida personal?**

PT: Ara per ara no és complicat, la veritat és que un dels avantatges de la meva feina és la flexibilitat que tinc per gestionar els meus horaris. Tot i que això sovint fa que treballis a casa, i aquí és on has de saber posar els límits perquè la feina no absorbeixi la vida personal.

**IJ: Quin ha estat per tu el millor moment com a investigadora?**

PT: La veritat és que no sabia triar-ne un. Per sort està ple de petits o grans moments. Quan llegeixes la tesi, quan publiques el primer article... aquests representen la culminació d'un esforç i una dedicació. Però també tinc molts bons records de les persones que he anat coneixent i amb qui he compartit algun moment d'aquest camí.

**IJ: Creus que els esforços que has fet fins ara s'han vist recompensats?**

PT: Això és difícil de dir, en general si ho analitzes fredament no, perquè és una feina on costa molt obtenir bons resultats i s'han de fer molts experiments amb resultats decebedors per acabar obtenint-ne un de bo. Però tot i així, quan surt un bon resultat compensa tot l'esforç, suposo que és aquí on entra la paciència, la motivació i la bona dosi d'optimisme.

## Entrevista a la doctoranda Cristina Arimany



Apassionada per la bioquímica, es va llicenciar en Farmàcia per insistència dels seus pares abans de fer-ho en Bioquímica per la Universitat de Barcelona. Ha cursat el màster universitari de Biomedicina i actualment està realitzant la tesi doctoral al grup del Dr. Pastor-Anglada. Ha treballat amb els millors en el seu camp d'investigació i li agrada fer recerca de tot allò que té una aplicació clínica en la societat.

### **Ignasi Junyent: Per què vas decidir dedicar-te a la investigació?**

Cristina Arimany: Potser perquè les coses que no són conegudes em criden molt l'atenció. És un repte intentar descobrir com funciona tot a la biologia del cos humà. I també perquè és molt estimulant i t'omple. Crec que per dedicar-te a la investigació t'ha d'omplir molt, ja que econòmicament no et recompensa i, per tant, t'ha d'omplir suficientment com perquè una cosa compensi l'altra.

### **IJ: Quin camí has seguit per arribar a treballar en el grup del Dr. Pastor-Anglada?**

CA: Quan vaig acabar el batxillerat tenia clar que volia fer Bioquímica però, com que era un segon cicle, hi havia d'entrar des d'alguna carrera. Vaig començar la carrera de Farmàcia i quan va arribar el moment en què em podia passar a Bioquímica, a casa em van convèncer per acabar Farmàcia. L'últim any de carrera, mentre feia les pràctiques a l'Hospital Sant Joan de Déu, vaig començar Bioquímica. El Dr. Pastor-Anglada era professor d'Alteracions del Metabolisme i un dia em va preguntar què pensava fer en acabar la carrera. Jo volia fer el màster en Biomedicina i després la tesi. Ell em va dir que en el seu grup estaven buscant gent, em va explicar tot allò en què estaven treballant i ho vaig trobar molt interessant perquè vaig veure que tenia una aplicació.

### **IJ: Com es va iniciar la línia d'investigació en la que treballes?**

CA: Vaig començar al grup estudiant uns fàrmacs epigenètics per tractar el càncer —fàrmacs que regulen l'expressió de gens relacionats amb el càncer— i buscàvem vies d'entrada a la cèl·lula. Els transportadors candidats per fer això eren els CNTs i els ENTs, però un dels fàrmacs que vam provar no entrava per aquests transportadors i vam provar amb els OCTs. La sorpresa va ser que els OCTs podien extreure el fàrmac de l'interior de la cèl·lula i això, que no s'havia observat mai amb cap fàrmac, indicava que podien estar implicats en fenòmens de resistència al tractament.

**IJ: Quina aplicació creus que pot tenir el que investigues per la societat?**

CA: En el meu cas, treballo amb fàrmacs anàlegs de nucleòsids, tot i que ara n'hem inclòs algun altre que no ho és, que s'utilitzen en la teràpia d'algunes leucèmies i miro com polimorfismes en els transportadors poden alterar l'entrada del fàrmac a dins de la cèl·lula. A més, col·laborem amb un grup de l'Hospital Clínic que té tot el genoma de 120 pacients amb leucèmia seqüenciats, i això ens pot ajudar a descriure nous polimorfismes en la societat espanyola.

**IJ: I creus que la societat sap què feu?**

CA: No. Això ho tinc claríssim, hi ha gent que no sap ni què és fer recerca. Jo crec que molta gent et veuen tancat en un despatx com si fossis un científic boig. I tampoc veuen l'aplicació que té, tot i que crec que *La Marató* de TV3 ha fet molt per conscienciar la societat.

**IJ: Caldria fer més divulgació en aquest sentit?**

CA: Sí, tot i que a vegades hi ha programes a TV3 que en fan, però la gent tampoc se'ls mira, no sé com s'hauria de fer. Fa pocs dies va sortir publicat que s'havia descobert una vacuna contra el càncer i llavors tothom em venia a preguntar, però per descobrir la vacuna pel càncer cal haver fet molta feina prèvia no tan mediàtica que també és important.

**IJ: Quin és el teu paper dins del grup?**

CA: Ara mateix sóc l'única que treballa amb fàrmacs i transportadors, la resta treballen més amb proteïnes que s'associen als transportadors i en la funció biològica que tenen. Abans havia col·laborat amb un noi de Can Ruti, perquè alguns dels fàrmacs són utilitzats per tractar la SIDA, i miràvem com els polimorfismes podien influir en l'entrada del fàrmac i alhora en interaccions amb altres antivirals.

**IJ: I tots sabeu què fan els altres membres del grup?**

CA: Sí. Tots els dilluns a les 9 ens reunim i una setmana fem seminari i una altra fem *journal club*. El *journal club* consisteix en explicar un article que tu hagis trobat interessant i així la resta del grup s'assabenta de com va tot. Perquè sinó és possible que ningú llegís articles del que jo investigo i que jo no en llegís dels altres. I en la setmana de seminaris, una persona del grup explica tots els resultats que ha obtingut i així tothom pot suggerir idees veient els resultats.

**IJ: Cal llegir molta bibliografia?**

CA: Sí, per poder estar al cas del que s'està fent, per no repetir coses que ja s'han fet i perquè et poden donar idees. A més, quan escrius un article has de citar-ne molts i per tant, com més fresca tinguis la bibliografia millor.

**IJ: Com t'assabentes dels nous articles que es van publicant?**

CA: Hi ha una eina a PubMed —una base de dades bibliogràfiques d'articles de recerca gratuïta— que et busca automàticament cada dia articles relacionats amb els temes que tu li indiquis. Així només cal mirar regularment l'actualització. A mi em va passar fa poc que, mirant els articles recents, en vaig veure un amb el mateix títol que el que jo estic fent amb els polimorfismes. Em vaig posar tota pàl·lida, però al final va ser una falsa alarma perquè era en població coreana i eren uns polimorfismes totalment diferents.

**IJ: I si hagués estat el que tu estaves estudiant, què hauria passat?**

CA: Aleshores s'ha de llençar tot i començar de nou. Ho pots publicar igualment però l'índex d'impacte baixarà molt. No t'ho agafaran en una revista bona si ja ha estat publicat abans.

**IJ: Has tingut alguna experiència treballant a l'estranger?**

CA: Sí, l'any passat vaig estar 3 mesos a Alemanya. La meua beca inclou 6 mesos d'estada fora i en vaig gastar 3. Vaig estar a la Universitat de Würzburg amb el Dr. Hermann Koepsell, que és expert en OCTs. En aquell moment, el meu problema era que havia trobat un fàrmac que sortia de les cèl·lules però, al treballar amb línies cel·lulars, no podia fer-hi entrar el fàrmac per veure'n la sortida i el Dr. Koepsell, que treballa amb oòcits de *Xenopus* —un gènere de granotes—, els hi podia injectar el transportador i fer-hi entrar el fàrmac.

**IJ: Què et va semblar més interessant de la teua estada a l'estranger?**

CA: Recompensa molt veure diferents maneres de treballar, perquè cada cas és un món i cada laboratori més. I poder treballar amb el Dr. Koepsell també va ser molt interessant perquè ell ho sap tot, ell és qui va clonar —obtenir múltiples còpies d'un gen o d'una proteïna— els OCTS i va publicar un article a *Nature* mostrant que havia clonat aquest transportador.

**IJ: Quines virtuts creus que ha de tenir algú que vol fer recerca?**

CA: Pacència i motivació. A la que et desmotives ja pots plegar. La recerca té moltes pujades i baixades, i quan estàs a baix has de mirar amunt, no pots quedar-t'hi allà a baix. Quan estàs a dalt després de tenir un resultat bo és molt gratificant, però quan estàs a baix no ho recordes això.

**IJ: Quin futur professional esperes tenir?**

CA: M'agradaria seguir dedicant-me a la investigació. La docència no em desagrada, si em toqués fer recerca a la universitat, que hauria de fer docència, estaria disposada a fer-la. I la indústria farmacèutica no m'acaba de cridar perquè és un món molt competitiu, tot i que la investigació també ho és i també és estressant, no tot són flors i violes.

**IJ: I en quin camp t'agradaria investigar?**

CA: Sempre en alguna cosa a la qual li vegi una aplicació clínica. M'agradaria que fos de farmacologia, més que res pel meu *background*, però em seria igual si fos en farmacologia del càncer com si ho fos de la malària. Tot i que el càncer és més mediàtic i no se'n sap gairebé res i això em crida.