



10 Septiembre, 2017

ENTREVISTA | SALVADOR AZNAR BENITAH | Premio Nacional de Investigación de la Fundación Científica Caja Rural de Soria

«Hay una correlación entre la grasa de la dieta y la capacidad metastática del cáncer»

PÁGS. 6-7

TODOS LOS DOMINGOS EN HERALDO

CONVERSACIONES DE FIN DE SEMANA





«Existe una correlación entre la grasa de la dieta y la capacidad metastática del cáncer»

Las células cancerígenas se alimentan de ácido palmítico que les permite extenderse. La investigación demuestra que se puede frenar, por la dieta o inhibiendo el proceso

MILAGROS HERVADA

Los descubrimientos del laboratorio de Salvador Aznar Benitah (Montreal, Canadá, 1975) han revolucionado al mundo científico y quizá en cinco años lo hagan en los hospitales para conseguir la curación ante las metástasis del cáncer. El equipo de Aznar Benitah, investigador ICREA del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona y Premio Nacional de Investigación de la Fundación Científica Caja Rural de Soria, ha comprobado cómo las células cancerígenas se alimentan del aceite palmítico para 'engordar' y provocar metástasis. Impidiendo que lo 'coman' o si el individuo cuida su dieta, la posibilidad de no morir de metástasis es determinante. Sus estudios suponen un antes y un después en el combate contra el cáncer y los pasos se dirigen a generar un tratamiento que bloquee las metástasis, desgraciadamente, recalca, de lo que mueren la gran mayoría de estos pacientes.

Sus investigaciones indican que el aceite de palma o el de coco alimentan las metástasis en los procesos cancerígenos, así los eliminamos de la dieta sería suficiente?

No es tan fácil. Lo que hemos estudiado es el efecto del ácido palmítico, que es el principal ingrediente del aceite de palma, también tiene mucho el aceite de coco e igualmente el aceite de oliva, aunque el componente principal sea el ácido oleico. Entonces, eliminar el aceite palmítico de nuestra dieta es imposible, porque una gran cantidad de alimentos lo tienen. La cuestión es la cantidad. Muchos alimentos que tomamos, sobre todo de comida procesada, enlatada, bollos, galletas... tienen aceite de palma, porque se añade como una especie de conservante. Además es un aceite muy barato para la industria alimenticia. Lo que hemos estudiado, a nivel molecular y celular, es el aceite palmítico que, nos sorprendió, tiene el efecto de alimento para las células metastáticas, que por la propia base molecular de estas células, lo utilizan como fuente de energía, y proba-



Salvador Aznar es el nuevo Premio Nacional de Investigación de la Fundación Científica Caja Rural. CEDIDA

blemente para otro tipo de cosas, como una especie de información para actuar como actúan. **¿En qué fase se encuentran?** Ahora lo que estamos haciendo es poner mucho esfuerzo en ver tipos diferentes de dietas. Una vez que el tumor ya ha aparecido ya sabemos que si es el metastático, se alimenta de ácido palmítico. Estamos viendo ahora si un animal o una persona están sanos y no sufren ningún tumor, si tienen una alimentación rica en palmítico, si eso aumenta la predisposición, a largo plazo, de que desarrollen un tumor y que sea más agresivo que si no hubiese tenido una dieta rica en este ácido graso. Pero en el tema de la dieta todavía nos queda mucho. Las dietas son muy complejas y diferentes en cada persona. Hemos de tener mucho cuidado a la hora de no demonizar un tipo de

aceite. Lo que sí es cierto es que estamos consumiendo muchísimos más ácidos grasos saturados por el tipo de comida, sobre todo en las sociedades industrializadas. **Es cuestión de promover una dieta baja en grasas, incluso del aceite de oliva.** Claro, tampoco se trata de decir, como el aceite de oliva es muy bueno, voy a tomar muchísimo todos los días. Estamos probando si un animal con una dietas rica en aceite de oliva, en aceite palmítico o en ácido linoleico, que también es un componente muy común en nuestras dietas, si les inducimos tumores, comprobar si esos tumores se comportan de una forma diferente a los que tienen una dieta en la que el componente de ácido graso se mantiene de forma baja. **¿Qué progresos están logrando**

para impedir que esas células cancerígenas se alimenten de grasas? El proyecto no empezó con un estudio de la dieta. Sabemos que hay tumores que desarrollan metástasis y otros que no. La pregunta es por qué algunos tienen esa capacidad de que las células tumorales invaden gran parte del cuerpo y al final desgraciadamente es lo que mata a los pacientes, a la mayoría. Muy pocos se mueren del tumor original. Lo que pudimos es identificar una población, muy pequeña porque hay muy pocas células de esas en el tumor, que vimos que eran las responsables del desarrollo de las metástasis, y fueron ellas mismas, al analizar molecularmente qué es lo que las distingue de las demás células que están en el tumor y que no son metastáticas, las que nos dijeron que tienen un meta-

bolismo lipídico muy alto, casi parecía que en una parte estábamos analizando adipocitos, células de la grasa. Eso nos ayudó a identificarlas a través de una proteína que se llama CD36, que una de sus principales funciones es internalizar ácidos grasos en la célula. Parte de esos ácidos son el oleico, palmítico, linoleico, lípidos oxidados, etc. A partir de ahí tiramos del hilo y nos llevó a pensar que si estas células tienen niveles muy altos de CD36 y esta internaliza ácidos grasos, puede ser que haya una unión entre la grasa de la dieta y la capacidad metastática. Vimos que efectivamente esa correlación funcional existía.

¿El objetivo sería aislar esa proteína?

Hemos encontrado formas de poder bloquear esa proteína y en el artículo (publicado en 'Nature') lo que demostramos es que si bloqueamos la actividad de CD36 el efecto en algunos tumores es tremendo. Impide por completo la capacidad de ese tumor de generar metástasis, aunque no afecta a la capacidad del tumor de crecer en el sitio donde se ha originado. Si es un tumor oral, por ejemplo, seguirá creciendo, pero no será capaz de generar metástasis, y eso es mucho, mucho más tratable a nivel de paciente que un tumor que ya tiene esa capacidad metastática. Hay en algunos tumores en los que desaparece por completo y en otros la inhibición es del 90% de esa capacidad. En un principio, independientemente de la dieta, si uno pudiese conseguir desarrollar un modelo terapéutico que inhibe CD36 en pacientes con cáncer, esperamos que pueda ser una nueva terapia antimetastática que hoy por hoy no existe.

¿Cuándo cree que podría conseguirse?

Es muy difícil dar una contestación a eso porque entran en juego muchísimos factores. Mi laboratorio es de investigación básica, de células madre, e intento entender cómo tienen esta capacidad tan increíble de regenerar los tejidos, pero desgraciadamente las células que generan tumores tienen su origen en las células madre. Mi laboratorio no está especializado en el desarrollo de nuevos fármacos, lo que hemos hecho es establecer una unión con una empresa, con sede en Londres, especializada en desarrollar anticuerpos monoclonales, que, para entendernos, es como la llave de una cerradura. El anticuerpo es una proteína que reconoce una proteína específica y no las demás, entonces, en el



caso de CD36, si eres capaz de desarrollar un anticuerpo que solo la reconozca ella, es como que la tapa, y entonces el ácido graso, aunque esté ahí, ya no es capaz de entrar. Bloquea la cerradura. Ahora ya estamos desarrollándolo, junto con la empresa y depende, si tenemos suerte y los anticuerpos que están desarrollando en esta primera fase funcionan bien, si todo funciona bien, de aquí a cuatro o cinco años estaríamos en situación de empezar a probarlo en personas, en pacientes con cáncer, en un estudio clínico. A partir de ahí, lo que dure ese estudio depende de los resultados también.

Siempre se pone el énfasis en la prevención, pero su investigación da un paso más hacia la curación.

El tema preventivo es muy complicado. Los tumores que analizamos en el laboratorio son derivados de pacientes, gracias a la colaboración con el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, que cuando le hacen la cirugía, a nosotros nos dan un trozo del tumor, y lo traemos aún vivo. Hay una persona con una moto esperando, es todo un engranaje muy rápido para que las células no se mueran. Luego lo implantamos en un ratón, en la misma zona de donde se lo han sacado al paciente. De todas las muestras de tumores, los tenemos ya muy bien caracterizados y sabemos los tiempos que tarda en producirse la metástasis. Lo que nos permite es hacer dos tipos de experimentos, o bien esperamos a que el tumor genere metástasis y ahí empezamos a tratar con la inhibición de CD36, o podemos tratar el tumor antes del tiempo que sabemos que va a producir metástasis. En ese caso también vemos que el tratamiento con una inhibición de CD36 tiene un carácter preventivo. En la mayoría de los casos para casi por completo el potencial metastásico de esos tumores. Pero introducir algo preventivo en clínica es muy complicado.

¿Por qué?

Incluso por el propio paciente. Si tiene un cáncer y no ha desarrollado metástasis, por lo general, si le preguntas si quiere probar algo que está aún en fase experimental o bien que sea tratado con aquello que ya sabemos que, mal que bien, tiene un porcentaje de probabilidades de desarrollar metástasis o no, la gran mayoría de la gente, por no decir toda, va a decir que prefiere lo que ya se sabe que funciona. Dependemos de nuevo de la fase clínica. Cuando, ojalá, tengamos los anticuerpos que hemos visto, aunque se trate a pacientes ya con metástasis, como no dejan de desarrollarla, si se ve que al tratarles con un inhibidor de CD36 se previene que avance la metástasis, entonces en la clínica sí se podrá decir que aparte de valer para las metástasis que ya están ahí, parece que también es preventivo. Ahí

se podría ya hablar con los médicos y hacer un ensayo clínico preventivo. Y sería más factible que el paciente acepte la nueva terapia, que ya se ha visto que tiene ese efecto en humanos, no sólo en ratones.

¿Para qué tipo de cánceres es funcional?

Por ahora, cáncer oral, melanoma, los dos tipos más comunes de cáncer de mama, el de ovario más agresivo, parece que también en ciertos tipos de tumores cerebrales muy agresivos, que se llaman glioblastoma, hay una correlación también con el cáncer de hígado. Por lo general los mecanismos moleculares que hacen que un tumor de mama se desarrolle suelen ser muy diferentes por ejemplo a los de un melanoma. Por eso es algo que nos sorprendió bastante ver que parece ser un mecanismo bastante gene-

ral de metástasis. Si un tumor, sea cual sea su origen, va a desarrollar metástasis, parece que depende de la función de CD36. No hemos probado todos los tumores que hay, porque no tenemos la infraestructura ni el dinero ni la capacidad para hacerlo, pero en los que sí hemos probado se ve bastante claro que parece ser algo general. Ojalá una terapia que probemos en un tipo de tumor sea trasladable a otros tipos.

Supondría mucho trabajo hecho.

Claro. Nosotros nos especializamos en cáncer oral, entonces todo el trabajo hecho ahí para extraer los anticuerpos y hacer todas las pruebas preclínicas, etc, todo sería trasladable. Por ahora, las veces que lo hemos probado el resultado ha sido positivo, aunque habrá que ver si es así en el resto de tumores. Una de las consecuencias muy buenas de que el



«Con la crisis se ha perdido mucha competitividad»

«Los que hemos aguantado hemos visto una caída muy potente en la inversión, y es una pena. Es muy difícil generar una infraestructura y muy fácil romperla, lleva muchísimo tiempo ponerlo al nivel al que estaba. Cuando yo volví a España para establecerme con mi laboratorio, en 2007, veníamos de unos años de boom económico en los que se había invertido mucho más. Entonces te permitía establecer tu laboratorio y hacer investigación competitiva, pero con la crisis la inversión se ha recortado a la mitad, lo que significó que muchos investigadores no son ca-

paces de investigar ya. Entonces, hemos perdido muchísima competitividad. Los tres o cuatro centros a nivel nacional que hemos capeado la crisis nos tenemos que esforzar mucho en conseguir financiación de la UE, fundaciones internacionales..., pero la gente lo está haciendo bien. Aquí el esfuerzo para mantenerse en un plano competitivo a nivel internacional es mucho mayor. El incremento de inversión tendría que ser tremendo para recuperar lo que tuvimos hace diez años y no sé si la economía está todavía como para poder hacer eso. Aparte de la financia-

Aceite de palma

«Muchos alimentos que tomamos, sobre todo de comida procesada, enlatada, bollos, galletas... tienen aceite de palma, porque se añade como una especie de conservante»

Tumores

«Sabemos que hay tumores que desarrollan metástasis y otros no. La pregunta es por qué algunos tienen esa capacidad de que las células tumorales invadan gran parte del cuerpo y al final desgraciadamente es lo que mata a la mayoría de los pacientes»

Terapia

«Independientemente de la dieta, si se consigue desarrollar un modelo terapéutico que inhibe CD36 en pacientes con cáncer, esperamos que pueda ser una nueva terapia antimetastática que hoy por hoy no existe»

Estudio clínico

«Si todo funciona bien, de aquí a cuatro o cinco años estaríamos en situación de empezar a probarlo en personas, en pacientes con cáncer, en un estudio clínico»

Consumidor

«Lo más importante es dar la información a la gente y que sea ella quien empiece a mirar las etiquetas de lo que come. Si no compra los productos con aceite de palma, la industria se dará cuenta de que las ventas caen»

trabajo se haya publicado en 'Nature', además del revuelo que se ha generado en la comunidad científica, es que muchos investigadores van a empezar a probar esto, en sus laboratorios, con sus modelos. Por ejemplo, lo de ovario no lo hemos hecho nosotros, se hizo en colaboración con un laboratorio de un hospital universitario de Chicago. Ojalá esto se vaya expandiendo. En mi laboratorio si tuviese cien personas trabajando y dinero ilimitado me lo podría plantear, pero como no es el caso...

¿Cuántas personas trabajan en su equipo?

Es muy pequeño, somos diez. Pero es muy heterogéneo, la gran mayoría de la gente no trabaja con esto. El trabajo que se publicó lo desarrolló Gloria Pascual. Ahora el grupo de metástasis es de tres personas.

¿Cuentan con la patente ya?

Fue bastante frustrante porque no podía decirle a nadie en el mundo que tenía esto, porque estaba en el proceso de patente, antes de enviar el artículo y de poder presentarlo. La patente ya se envió pero están todavía decidiendo si la aceptan, pero en ese sentido ya está protegido.

¿Su estudio debería hacer que las empresas limitaran en sus productos esas grasas?

Sí, pero independientemente de nuestro trabajo. Hay que limitar el consumo de bollería industrial y comida procesada y enlatada por el tema de obesidad. En España hay un 40% de sobrepeso y si sigue así, hacia 2030 más del 20% de la población española será obesa. Tiene que haber una concienciación de los ácidos grasos y del azúcar. El otro día analizamos un yogur de sabor a fresa, y eso ya tiene bastante más azúcar de lo que una persona adulta necesitaría para todo un día. Yo creo que la industria alimenticia no va a cambiar nada, porque legalmente es muy complicado decir, si esta persona toma este producto con aceite de palma, va a desarrollar tumores más metastásicos. Eso es muy difícil de demostrar, porque desde la industria pueden decir, ¿has comprobado todos los factores, el estilo de vida de esa persona, la predisposición genética...? El mejor ejemplo, si esto fuera así, es que no se vendería tabaco, cuando sabemos perfectamente que genera cáncer. Lo más importante es lo que estás haciendo tú ahora, dar una información a la gente y que sea ella quien empiece a mirar las etiquetas de lo que come. Si no compra los productos con aceite de palma, la industria se dará cuenta de que las ventas caen. A raíz del artículo ya lo hemos notado. Muchísimos supermercados ya indican que un producto no tiene aceite de palma. Eso significa que la gente cada vez está más concienciada. Prohibir que las galletas no lleven aceite de palma lo veo como algo imposible.