

ENTREVISTA A ROSAURA ESTEVE PUIG



La doctora Esteve Puig és una apassionada per la recerca, captivada per aprendre i per conèixer, sempre amb una mirada de fascinació i intrigada per la vida que li desperta que es preguntí des de ben petita “i per què?”. És biòloga en l'especialitat de Biologia Sanitària i doctora en Biomedicina per la Universitat de Barcelona, i des del 2004 s'ha especialitzat en la biologia molecular i cel·lular del càncer. La seva vida transcorre entre Barcelona i la casa pairal de cal Piu, de Vallferosa, on viuen els seus pares, l'Esteve Esteve Esteve i Rosaura Puig Aynès.

Quin any vas anar a treballar als Estats Units, i quin va ser el motiu?

El vespre de l'1 de gener de 2012 arribava a la ciutat de San Francisco a USA després d'un estiu d'entrevistes a New York, on el cap de Departament de Patologia del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de New York va acceptar-me com a investigadora al seu laboratori, però aquella tardor em va comunicar que es traslladava a *University of California San Francisco (UCSF)*, uns Km més lluny de casa. Per tant, després de defensar la tesi doctoral en l'àrea de recerca preclínica i translacional en oncologia, concretament en el tipus de càncer de pell (melanoma) vaig continuar la recerca en melanoma a UCSF.

Després del doctorat tenia clar continuar investigant en la biologia cel·lular i molecular del càncer. A causa de les dificultats i poques oportunitats que ja vaig patir per aconseguir una beca per fer el doctorat a Catalunya i coneixent que les dificultats s'accentuen per obtenir una posició postdoctoral i amb una clara manca de finançament en aquestes posicions més avança-

des en la carrera científica en el món acadèmic, vaig decidir aplicar a diferents laboratoris de centres de recerca dels USA (New York, Boston, San Francisco i entre altres) perquè hi ha més opcions d'institucions d'excel·lència a prestigioses Universitats com les de Harvard, Stanford i California, on investiguen premis Nobel, envoltats de campus de referència tecnològica com el MIT i *Silicon Valley*, i que a més a més tenen una forta aportació de finançament públic i privat que permet que hi hagi més opcions de beques i més estabilitat, i també amb una carrera científica definida i més digna que la del nostre país.

On treballaves i en què consistia la teva feina?

Des del 2012 fins al 2017 vaig treballar a *University of California San Francisco (UCSF)* al Departament de Dermatologia del *Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center*, un centre de recerca que porta el nom de la família jueva Diller, qui va fer importants donacions des del 2003, des de diverses donacions de 500

Entrevista a Rosaura Esteve Puig

milions per a beques fins a 1.1 bilions de dòlars a UCSF per ajudar i assegurar la innovació en els descobriments mèdics. Ho remarco perquè és un dels molts exemples que conec a USA i que malauradament no hi ha abundància de filantropia privada aquí al nostre país.

Com a investigadora postdoctoral a UCSF vaig continuar en la recerca centrada al melanoma, treballant en diferents línies d'investigació des de la genètica del melanoma, els mecanismes de resistència a fàrmacs, i els mecanismes moleculars de dany i reparació al DNA induït per la radiació ultraviolada. Concretament, vaig destinar els meus esforços a l'estudi dels mecanismes de resistència als fàrmacs que adquireixen alguns dels pacients amb melanoma després de la primera línia de tractament, ja que en aquell moment no es coneixien les causes del perquè hi havia un percentatge de pacients que no responien o deixaven de respondre al tractament inicial ni com aquests adquirien resistència als fàrmacs diana contra el càncer. També vaig tenir l'oportunitat de poder acabar un dels meus treballs que vaig començar els últims anys de doctorat, gràcies a establir una col·laboració amb qui va ser el meu director de tesi i el meu nou mentor de UCSF, perquè al llarg dels anys d'investigació es van obrint noves línies de recerca i és difícil poder acabar totes elles i per mi va ser molt important poder continuar el treball perquè són projectes que van néixer a les meves mans, i per la passió al projecte i curiositat de saber més em va fer especial il·lusió poder continuar fent experiments i poder continuar generant resultats i acabar el projecte. Tancar un projecte i conèixer com acaba i si aquest a més a més obre nous camins de recerca, per mi és el perfecte final del projecte, un final feliç.

Durant els anys de l'etapa postdoctoral a UCSF vaig aprendre moltíssim i guanyar experiència en noves àrees fascinants i emergents, com són la genètica i epigenètica. Tot just el 2010 es va començar a aplicar la seqüència genòmica de nova generació, i a la meua arribada a UCSF la seqüenciació genòmica començava a ser una rutina per molts laboratoris, una tècnica que va permetre que poguéssim identificar al laboratori nous gens implicats en lesions de pell i conèixer la seva funció i proposar nous marcadors de diagnòs i noves teràpies clíniques, com també



Esteve Puig treballant al laboratori

després amb la identificació de nous gens no codificants que tot just començava una etapa fascinant per descobrir la seva funció, ja que fins llavors es pensava que aquestes àrees gèniques d'ADN no codificants no tenien cap rellevància, de fet es coneixien com a ADN basura o "junk DNA".

De quina investigació o descobriment et sents més satisfeta?

El nostre primer article em va fer especial il·lusió perquè no només era el meu primer article, sinó que era el primer article com a primera autora, i a més a més perquè també era el primer article del laboratori, el laboratori que va donar-me l'oportunitat de poder fer el doctorat.

Uns anys d'investigació ple de primeres vegades, on vaig aprendre moltíssim. Molt contenta que el meu primer projecte com a estudiant de doctorat poguéssim descobrir amb més detall la funció d'una proteïna, LKB1, i conèixer com és capaç de detectar l'estrès energètic del tumor i aturar el creixement i proliferació del tumor, i amb quines condicions deixa la proteïna LKB1 de poder ser sensible a l'estrès i provocant així un descontrol del tumor. També comentar que és un dels meus articles amb més citacions i que se cita juntament amb el treball que també va ser publicat al mateix temps per un grup d'investigadors de la Universitat de Harvard. Per tant, tot i que és angoixant saber que hi ha altres grups que també investiguen els mateixos mecanismes, per mi és un honor que ambdós, sent de centres diferents, vàrem arribar a les mateixes troballes i amb la proposta d'un nou tractament per sensi-

Entrevista a Rosaura Esteve Puig

bilitzar els pacients amb melanoma als fàrmacs diana (com són els inhibidors d'ERK). Per tant, el nostre descobriment es basa en resultats rigorosos, robustos i reproduïbles.

En quines revistes científiques has publicat?

En diverses revistes científiques de prestigi mundial on els treballs són revisats per un panell d'experts de científics internacionals. Fins ara he publicat 14 articles científics en revistes de l'àrea de la genètica, biologia, i medicina, com són *Blood*, *Nature Communications*, i *Plos Genetics*.

La majoria de les publicacions són el resultat del meus treballs principals de recerca com a primera autora amb equips multidisciplinars formats per biòlegs, bioquímics, bioinformàtics, metges, i patòlegs i de col·laboracions amb altres centres de recerca del país i/o internacionals.

En què treballes actualment?

Investigo liderant un nou i fascinant projecte d'innovació i descobriment d'estratègies terapèutiques en oncologia. El gener de 2022 vaig incorporar-me a una nova *startup* del sector biotecnològic per idear, dissenyar, elaborar l'estratègia, i liderar la recerca. És el meu primer projecte fora de la recerca acadèmica, ja que els meus primers 18 anys de recerca he estat investigant en centres de recerca públics com l'Institut d'Oncologia Vall d'Hebron, University of California San Francisco, l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge i l'Institut de Recerca Josep Carreras, on he estat contribuint a generar nou coneixement en els mecanismes moleculars i la biologia de la cèl·lula tumoral, descobriments que han permès noves aproximacions per a una millor diagnòsi del càncer i tractament contra el càncer. Ara tinc l'oportunitat de liderar la investigació per poder desenvolupar una nova teràpia pel pacient amb càncer en les àrees emergents de la teràpia gènica i de la nanomedicina, on aquesta última dècada han revolucionat els camps de les ciències de la salut, medicina i farmàcia a causa dels grans avenços i per l'explosió de coneixement i mètodes. Entusiasmada i captivada per aquest projecte que té com a objectiu el desenvolupament d'una nova estratègia terapèutica que arribi al pacient oncològic com també eliminar el risc de patir càncer per aquelles famílies amb

predisposició de patir-lo (ja que entre un 5-10% de tots els càncers són hereditaris).

Penses que la investigació sobre el càncer té prou suport econòmic per part del govern?

Rotundament no, és absolutament deficient la inversió en investigació, desenvolupament i innovació en el nostre país i també a Europa, el que també es coneix com a i+d+i. Aquests darrers anys inclús s'ha agreujat, ja que tenia esperances que amb la pandèmia hi hagués una major sensibilitat i recolzament a la recerca però no hem après res de res després d'aquesta crisi global sanitària i econòmica.

El novembre de 2021 on encara vivíem l'impacte de la pandèmia i tots teníem memòria de les dades on les vacunes han contribuït a reduir o eliminar els símptomes de la COVID19. Aquest 2023 s'ha incrementat el pressupost però sent insuficient degut a la inflació, i a més a més recordar que era notícia a una columna de la prestigiosa revista científica *Nature* que havia disminuït amb un 14% menys el pressupost pel 2021 per a la *European Research Council*, i que implicava una retallada d'un 25% de les ajudes per a les beques *Marie Skłodowska Curie Actions*, les quals en molts casos és una de les úniques opcions que tenen milers d'investigadors de la Unió Europea per poder continuar en recerca. Per tant, indignada per les decisions i retallades contínues en investigació, els quals continuem sent un col·lectiu invisible i que no es recolza. El meu desig era que amb un moment tan delicat com ha estat la pandèmia per la COVID19, recalcant que ha estat una crisi sanitària, pensava que per fi havíem deixat de ser invisibles, ja que tots hem après que és una PCR, escoltar a metges i epidemiòlegs, però els polítics i gran part de la societat segueixen donant-nos l'esquena. Heu escoltat alguna referència sobre la inversió d'i+d+i als debats d'aquestes últimes eleccions?

Com valora la investigació sobre el càncer que es duu a terme a Catalunya? Som pioners en algun camp?

La investigació és d'excel·lència en diversos camps al nostre país, i té molt mèrit perquè es treballa en unes condicions molt precàries, ja que es destina molt poc finançament amb unes ajudes que són insuficients i que no garanteixen

Entrevista a Rosaura Esteve Puig

la continuïtat al llarg dels anys per als projectes més ambiciosos, i que també afecta a tot el personal investigador, qui pateix no només unes condicions precàries salarials sinó que també viu amb la incertesa de poder continuar treballant.

Creus que s'arribarà aviat a trobar cura pel càncer?

Crec que aquesta pròxima dècada gràcies als avenços en el coneixement en les àrees de la teràpia gènica i cel·lular, la immunoteràpia, i la nanomedicina podrem arribar a prevenir i tractar amb èxit tots els tipus de càncer.

Creus que s'eradicarà el càncer?

Respecte si es podria erradicar el càncer, m'encanta aquesta pregunta perquè alguns tipus de càncer podrien deixar d'existir en gran part, i us avanço que es troba a les nostres mans!

Però primer mencionar que el càncer s'associa i correlaciona amb l'edat. L'edat avançada és el principal factor de risc en càncer, la incidència de la malaltia augmenta en adults i sobretot en persones d'edat avançada. Concretament, la incidència comença a augmentar a partir dels 30 anys i arriba al seu pic entre els 80-85 anys, sent els 66 anys l'edat mitjana de diagnosi de la malaltia. I per què? perquè el pas del temps és responsable de què la malaltia aparegui, ja que contra més temps més probabilitat d'equivocar-se i d'acumulació d'errors, on la cèl·lula que inicialment era normal a causa del dany que ha acumulat pot arribar a tenir com a resultat que la cèl·lula normal es transformi en tumoral. Per aquest motiu la probabilitat de patir un càncer augmenta amb l'edat. Però l'edat no és l'únic factor de risc.

Altres factors de risc importants que es troben associats al càncer són el tabac, l'alcohol, la radiació ultraviolada procedent del sol o d'aparells de bronzejat, la dieta basada amb aliments sobrecoïnats com són els fumats, brasa i fregits, i els sucres refinats, i també citar els agents infecciosos com són alguns bacteris com l'*helicobacter pylori* que s'associa al càncer de colon o alguns virus com el virus del papil·loma associat al càncer de cèrvix, el de l'hepatitis al càncer de fetge i de l'immunodeficiència (VIH) amb el limfoma *no-Hodgkin*, càncer de pulmó i fetge, i el de l'*Epstein-Barr* causant de la mononucleosis



La doctora Rosaura Esteve Puig, en una conferència a l'Institut de Recerca Josep Carreres (2019)

o també coneguda com malaltia del petó associat a alguns tipus de limfoma. Així és com tots aquests factors es troben associats a certs tipus de càncer responsables d'un cúmul de canvis que poden arribar a transformar la cèl·lula normal a cèl·lula tumoral.

També hi ha el factor de l'atzar o mala sort, on si la cèl·lula s'equivoca, si el sistema de reparació falla i si el sistema immunològic no és capaç de reconèixer la cèl·lula danyada també es pot desencadenar la malaltia.

I ara, perdona que no t'he contestat encara a com podríem contribuir a eradicar el càncer? Doncs un exemple, un dels tipus de càncer més agressiu i letal és el càncer de pulmó. Entre el 85-90% dels pacients amb càncer de pulmó van ser o són fumadors, i remarcar que el tabac és un dels factors de risc associat a diferents tipus de càncer, no només al càncer de pulmó sinó que també a molts d'altres com el de colon, mama, cèrvix i pròstata. Ara, imagineu-vos que ningú tingués l'hàbit de fumar tabac, doncs pràcticament desapareixeria el càncer de pulmó! I també disminuirien molts dels altres tipus de càncer citats. Amb el petit gest de no començar a fumar s'aconseguiria que pràcticament no existís el càncer de pulmó, i només hi hauria els casos degut a altres factors com pot ser la contaminació, inhalació de químics i com també ja hem comentat la mala sort. Però llavors, aquest percentatge de risc és

Entrevista a Rosaura Esteve Puig

molt més petit, només un 10-15%, i que aquesta xifra també la podríem arribar a fer encara més petita si s'investigués més i més, per tant, estar en gran part a les mans de tots nosaltres vèncer la malaltia.

T'has fixat alguna meta professionalment?

La meva passió és la recerca perquè em fa vibrar i em dóna energia. La força i l'empenta de la curiositat per conèixer et fa aprendre i millorar, i per mi és addictiu. Perquè és molt estimulants fer preguntes, ja que m'acompanya l'intriga i inquietud durant tot el procés de disseny i experimentació, i és una meravella i d'una gran vàlua contribuir en coneixement perquè no només resolts i conculcs sinó que també neixen més preguntes, és un procés on creix el coneixement científic i sento que també creixo amb cada pas que he fet per arribar a nou coneixement. Continuar fent recerca i fer-ho el millor possible, per mi és el camí, el meu desig és tenir l'oportunitat de seguir fent el que més m'agrada i apassiona.

Quins consells dones per prevenir el càncer?

És fantàstic que m'ho preguntis! Perquè m'agrada compartir sempre tot el que podem fer per intentar evitar el càncer, perquè com diu el refrany "val més prevenir que curar". Malauradament hi ha malalties que no podem prevenir, com per exemple la diabetes de tipus 1 i les malalties hereditàries. Però amb uns bons hàbits saludables es pot prevenir en gran part el càncer, de fet podem fer moltíssim per prevenir la malaltia, concretament es troba a les nostres mans poder disminuir amb un 50% la probabilitat de patir un càncer!

Com? Doncs amb uns hàbits que no només ens ajudaran a prevenir el càncer sinó que moltes més malalties com són les malalties cardiovasculars (una de les principals causes de mort) i metabòliques com la diabetes de tipus 2 i l'obesitat. Ho podeu veure al quadre adjunt.

Vens sovint a cal Piu? Què és el que més t'agrada?

Sí, ja que vaig alternant els caps de setmana entre la ciutat de Barcelona i La Segarra. Per mi és important trobar-me amb la família i amics, els meus orígens, i m'enamora el pas del temps

a La Segarra, cada dia és diferent. Ara, amb la sega, rostolls secs, pols, cant dels grills... valoro moltíssim perquè es treballa, i és el paisatge que es treballa, i això m'encanta perquè cada dia té un color diferent i t'espera un dibuix diferent, un dia els camps comencen a perdre el verd i es van torrant, el pròxim dia comencen a segar, després alguns camps amb camins de palla i embalen, i tot just després es construeixen parets de palla que un altre dia desapareixen del mig del tros, i un altre dia baixa aigua per la riera de Llanera i un altre es troba ben eixuta, rajolí de la font de Cal Porta que raja amb més o menys força, cuques de llum i milers de canvis més... tot això que se sent, es veu, s'escolta a La Segarra m'encanta!

Moltes gràcies, Rosaura, per la teva sinceritat, els bons consells que ens dones i la bona disposició envers aquesta revista.

Ramon Torné Albets

Hàbits saludables per prevenir el càncer

- 1.- Dieta equilibrada, com és la dieta mediterrània.
- 2.- Exercici físic d'activitat moderada.
- 3.- Descans i un son mínim restaurador.
- 4.- No fumar.
- 5.- No consumir begudes alcohòliques.
- 6.- Evitar l'exposició al sol durant les hores centrals del dia.
- 7.- Tractament de les infeccions causades per bacteris com l'*helicobacter pylori* mitjançant antibiòtics o evitar la infecció causada pels virus com el del papil·loma.
- 8.- Revisions mèdiques anuals i participar amb els cribratges de càncer per una detecció precoç.
- 9.- Mantenir un pes corporal saludable.
- 10.- Conèixer l'història mèdica familiar per poder augmentar el número de revisions o actuar mèdicament en cas de confirmar l'existència de càncer hereditari.