

Dr. Manel Esteller

APOSTA PER LA SALUT!

*Pensant en el futur,
raons per ser
optimista*



Dr. Manel Esteller

Aposta per la salut!

Pensant en el futur,
raons per ser optimista

Pròleg d'Andreu Mas-Colell

Primera edició: abril del 2014

© 2014 Manel Esteller

Drets exclusius d'aquesta edició:

Raval Edicions SLU, Pòrtic
Pedro i Pons, 9-11
08034 Barcelona
www.portic.cat

Dèria Editors, sl
Gran Via de les Corts Catalanes, 670, 5è
08010 Barcelona
www.deriaeditors.cat

ISBN: 978-84-9809-290-5
ISBN Dèria: 978-84-95400-83-3
Dipòsit legal: B-5.934-2014
Fotocomposició: Barreras & Creixell
Impressió: Limpergraf

Queda rigorosament prohibida sense autorització escrita de l'editor qualsevol forma de reproducció, distribució, comunicació pública o transformació d'aquesta obra, que serà sotmesa a les sancions establertes per la llei. Podeu adreçar-vos a Cedro (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necessiteu fotocopiar o escanejar algun fragment d'aquesta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 47).
Tots els drets reservats.

Índex

Pròleg, <i>per Andreu Mas-Colell</i>	9
--------------------------------------	---

PRIMERA PART

Aposta per la salut!	11
-----------------------------	----

La meva vida: roda el món i torna al Born	13
---	----

El meu treball: de la genètica del càncer a l'epigenètica de les malalties	25
---	----

La societat i el país que vull: educació, recerca i salut d'excel·lència	37
---	----

SEGONA PART

Entrevista amb Manel Esteller, <i>per Núria Navarro</i>	57
--	----

TERCERA PART

Cròniques entorn de la salut	85
-------------------------------------	----

La meva vida: roda el món i torna al Born

Quan un resumeix la seva pròpia vida, acostuma a ser un desmemoriat interessat, i aquestes poques ratlles no en són una excepció. No obstant això, intentaré ser el més sincer possible i que tot el que escrigui sigui veritat, que no és el mateix que explicar tota la veritat. Un home sense un mínim de misteri no és res. Per tant, espero que l'amable lector em disculpi per algunes llacunes de la meva història i per més d'una incongruència. Com diu la locució, «errare humanum est, sed perseverare diabolicum». El saber no ocupa lloc, encara que la meva dona, veient el meu quartet de casa, i la meva secretària, el meu despatx, no hi estiguin d'acord.

Suposo que hauria de començar pel principi. Va ser un bonic 6 de setembre de 1968. Me l'imagino *bonic*, perquè pel mateix preu no val la pena començar malament la setmana. Aquell mateix any, els astronautes americans van orbitar al voltant de la Lluna i penso que alguna cosa em deu haver quedat d'aquell fet.

Com a fill orgullós de Sant Boi de Llobregat, vaig conviure molts anys d'infantesa amb gent estranya i es-

trafolària que caminava pels carrers del meu poble. Fins a l'adolescència, no vaig saber que els de fora els deien «bojos». Però per a mi eren el «xèrif», la «dona de les trenes rossa», «Napoleó» i d'altres personatges. Jo era fill d'una santboiana de pro, Rosa Badosa Valls, i d'un valencià, Manel Esteller Agustina, que va venir a Catalunya buscant un futur millor.

Per part materna, el meu avi Pepet havia estat campió d'escacs. El besavi Joan Badosa Briquets era republicà. Havia estat cronista del poble, cap de la Unió de Rabassaires i durament represaliat pel franquisme. Va morir quan jo tenia sis anys, però ha estat una figura familiar de molta ascendència per les seves fites: va aprendre a llegir i escriure de gran, als quaranta anys. També va construir amb les seves mans la casa on encara viu la meva família. M'agrada creure que tinc vestigis del seu caràcter indòmit.

El meu germà Joan, que té tres anys menys que jo, de petit era el meu millor amic. Jugàvem un nombre incalculable d'hores amb els nostres ninots i compartíem plegats multitud d'aventures imaginàries. Sempre he considerat que la imaginació és una de les meves poques virtuts. Fins i tot, una vegada un professor em va recriminar que en tenia massa.

Tinc també una germana, que va néixer quinze anys més tard que jo, i que, per tant, he mirat moltes vegades com a una filla. Pertany ja a una altra generació i a mi em fa reviure la frescor dels dies en què jo era més jove.

Vaig ser un nen casolà, de sortir poc i jugar moltíssim a casa fent volar la imaginació! Llegia també un munt de

tebeos, i veia, estirat a terra, força televisió, que aleshores era encara en blanc i negre. Només els estius, al petit poble del meu pare de Castelló, s'escapaven d'aquest ritme, que a mi ja m'agradava. Darrerament, he començat a percebre que haver estès el meu temps de joc més enllà del que em tocava, per la mitjana de la població, probablement m'ha permès tenir una flexibilitat mental molt útil per a resoldre els problemes de la malaltia humana.

A l'escola Joan Bardina, on vaig fer l'antiga EGB (Educación General Básica), tenia pocs amics, encara que acostumava a caure bé a tots els companys, i no em ficava en embolics. El meu veí de pupitre, en Gerard, va ser el meu col·lega d'aquells anys, en part, perquè també tenia una capacitat creativa prodigiosa. De mestres, en vaig tenir de bons i de dolents. «Este niño no vale para estudiar», un dia una professora va advertir els meus pares. Quina visió que va tenir la bona senyora!

El català s'ensenyava una mica d'amagatotis i professors valents, com el senyor Obiols i el senyor Garcia –recordem que en aquella època els professors no tenien nom de pila–, l'introduïen a les classes.

Durant un temps, vaig voler ser comptable (no ri-gueu!), però un cop superada aquesta fase, quan vaig arribar a sisè, vaig decidir que volia ser metge. Em feien una mica de por els malalts, però poder ajudar-los a curar-se havia de ser genial!

Durant l'EGB, la meva mare em va apuntar a classes extraescolars d'anglès, i sempre li estaré agraït perquè conèixer aquesta llengua em va permetre després obrir-me millor al món.

Després de la Joan Bardina, vaig tenir la sort d'anar a un institut que considero molt bo, l'Escola Esportiva Llor de Sant Boi de Llobregat, on s'han format atletes d'elit, com els germans Pau i Marc Gasol, i el nedador Dani Serra, el que guanya sempre la carrera del port de Barcelona per Nadal. Entre els bons mestres d'aquest centre, hi havia la professora Mayte, de català, que em va fer un bon discurs en plena adolescència per dir-me que tot el potencial que tenia es faria malbé si no estudiava més. Va ser un «sermó» necessari. El professor de química i física, en Jordi Carvajal, va estimular la meua vocació investigadora. I gràcies a ell, vaig començar a fer el que més m'agradava, treballs i petits articles científics, i el meu primer experiment en un laboratori. Considero que l'educació és l'arma més poderosa per a canviar el món. Els pares i els mestres tenen una responsabilitat directa sobre el futur de cada nen i nena. D'aquí la importància dels models: acostumem a ser el que veiem.

D'aquesta època de l'institut, hi ha dos fets rellevants per al meu futur posterior: que el meu millor amic era un noi brillantíssim, en Chilla, i em va recomanar bons llibres per llegir, i que vaig ser guanyador del premi CIRIT (Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica) dos anys consecutius, el 1986 i el 1987. Aconseguir aquests premis, amb disset o divuit anys, t'estimula molt.

Pel fet d'haver rebut en els darrers anys força reconeixements, moltes persones em pregunten: «I de què et serveixen tots aquests premis?». Podria trobar moltes respostes, però n'hi ha una que m'agrada especialment:

«Per recordar-me que he de continuar treballant». El reconeixement social dels científics també és clau per al futur d'un país. Els nens necessiten models en què emmirallar-se, més enllà del famós de torn.

Després de l'institut, en un esprint de fons, vaig aconseguir el que més volia en aquest món: entrar a la Facultat de Medicina. La Matrícula d'Honor del COU (Curso de Orientación Universitaria) –el curs previ que es feia abans d'entrar a la universitat– em va permetre no haver de pagar la inscripció i així alleugerir l'economia familiar. No podem perdre cap noi o noia amb talent potencial per motius econòmics! Seria una gran desgràcia per al país.

A la carrera de Medicina jo era una rara avis: la feia perquè volia ser metge. Però no per tractar malalts, sinó per investigar les causes de les malalties i pensar nous tractaments que poguessin curar-les en un futur. A la facultat també vaig trobar professors brillants i alguns de dolents. Sempre he intentat imitar els primers i m'he quedat amb tot el que vaig aprendre'n. Als mals professors, els he oblidat –excepte per recordar-los en alguna trobada casual amb excompanys.

Va haver-hi dos mestres de la facultat que em van marcar especialment; el doctor Ferran Climent, per explicar de forma clara un assumpte tan complicat com és la bioquímica, i el doctor Cristóbal Mezquita, que s'estimava veritablement la seva feina –per a mi ha estat el millor docent que he conegut. De seguida, vaig veure que la bioquímica i la biologia molecular m'apassionaven. Des del primer curs de carrera fins al darrer de sisè, vaig

ser alumne intern d'aquell departament i hi anava sempre que podia. Va ser el doctor Jesús Ureña qui em va ensenyar la sistemàtica de laboratori seriosa i la necessitat de sumar hores de treball intens a les bones idees —recordem que l'èxit és un 5% d'inspiració i un 95% de transpiració. Però les assignatures més clíniques de la carrera van començar a fer-se pesades, i van ser les tardes al laboratori i les primeres reunions de joves investigadors en què participava, que m'animaven el dia. En aquelles trobades vaig conèixer breument el premi Nobel Severo Ochoa, ja molt gran, i la seva deixeblla, la doctora Margarita Salas. I un dia de 1992, en plena Barcelona Olímpica i amb el Barça campió de Lliga a Tenerife, vaig sortir de la facultat amb el meu títol de llicenciat sota el braç.

Seguint els meus objectius d'investigació, volia desenvolupar la meva feina a prop dels pacients, però en aquella època no hi havia els centres d'investigació que tenim ara. L'única recerca es feia als departaments universitaris o en petits laboratoris dins d'hospitals. Al final, em vaig decantar per la investigació en bioquímica i biologia molecular que començava a realitzar-se dins de les institucions sanitàries. Però no vaig estar gaire de sort. En un d'aquests centres vaig entregar el currículum i mai no se'n va saber res més. En un altre, després d'un dia de treballar-hi i veure que ningú sabia ni enganxar un segell en una carta, vaig sortir cames ajudeu-me. Després d'aquelles experiències fallides, vaig decidir abordar en un ascensor, per evitar que es pogués escapar fàcilment, un metge investigador de l'Hospital Vall d'Hebron. I va funcionar, perquè em va acceptar al seu grup. En

aquest centre vaig començar a desenvolupar la meva línia de recerca en genètica molecular del càncer, i vaig estudiar les mutacions que succeeixen a l'ADN del càncer de cos d'úter.

Durant aquella fructífera etapa, vaig col·laborar amb cirurgians i patòlegs i ens vam convertir en una de les principals autoritats mundials en aquest tipus de tumor. La meva formació complementària posterior amb els nostres germans escocesos a la Universitat de St. Andrews em va permetre estudiar el càncer de mama hereditari i submergir-me, per primera vegada, en una cultura diferent. Em vaig anar endinsant en l'estudi de la genètica dels tumors, però a mesura que anàvem avançant, sempre quedava una pregunta per resoldre: per què hi havia tumors que no tenien mutacions? Havien d'existir mecanismes alternatius per «carregar-se» els gens.

No sé com, em va arribar a les mans un article recomanat pel primer oncòleg mèdic de l'Estat amb coneixements de biologia molecular, el doctor Rafael Rosell, que donava peu a pensar que hi podria haver alteracions per damunt dels gens responsables del càncer. L'estudi estava liderat per investigadors de la Johns Hopkins University and Oncology Center, a Baltimore (Estats Units). Hi havia d'anar.

A principi de 1997 vaig arribar al meu laboratori americà. El dia abans de marxar de casa, i ja amb les maletes fetes, em van trucar d'un important hospital de Barcelona per oferir-me una plaça molt bona. Quines coses té la vida! Però en els meus ulls ja brillava el somni dels Estats Units i no m'ho vaig pensar. A Baltimore,

em vaig posar a treballar de valent, amb jornades de dotze a catorze hores, perquè la sensació d'importància del que estàvem descobrint ens embriagava. Durant els anys 1998 al 2001 vam publicar els descobriments fonamentals que havíem fet, i que consolidaven l'observació que hi ha gens protectors del càncer que deixen d'estar actius en els tumors per un senyal químic anomenat metilació de l'ADN. I tot això succeïa sense mutacions! Els gens estaven intactes, sols estaven «adormits»! Van ser grans anys de felicitat i a l'èxit personal s'hi sumava l'estabilitat personal i la independència econòmica. I encara no tenia les responsabilitats de ser cap!

Els Estats Units són un país exemplar on el valor d'una persona es reconeix pels seus mèrits, sense importar el seu origen geogràfic, la situació econòmica, les creences o la religió. La meua carrera hauria estat una altra de molt diferent sense la llibertat que els doctors James Herman i Stephen Baylin em van donar per investigar. I, a més, vaig poder compartir laboratori amb el doctor Bert Vogelstein, un dels pares de la genètica molecular moderna del càncer. Va ser un període de grans troballes i també d'històries irrepetibles, com la trucada de la Casa Reial que va rebre la jove secretària de Maryland del meu grup o la publicació d'un article al *New England Journal of Medicine* que va obrir també un Telenotícies i que donava a conèixer un test molecular que havíem desenvolupat per preveure la resposta dels pacients a la quimioteràpia (2000).

I arribats a l'any 2001, jo havia de fer una conferència en una nàutica ciutat de la costa est... Els científics acos-

tumem a anar a molts congressos. Aquests fòrums serveixen per a presentar els resultats dels teus treballs i veure què estan fent altres col·legues en la teva àrea o similars. Doncs, bé, va ser en un d'aquests congressos l'any 2001 que vaig trobar el doctor Mariano Barbacid. Ell havia estat un dels meus models d'adolescència i era el descobridor de la primera mutació en un oncogen. De petit, jo tenia a l'habitació un pòster de la Marilyn Monroe, però si hagués tingut el d'un científic segurament hauria estat de Barbacid. Doncs, bé, en aquell congrés, en Mariano em va dir que estava muntant un gran centre a Madrid, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), i em va proposar liderar el meu propi grup d'investigació epigenètica. Evidentment, em vaig alegrar molt pel reconeixement, però tot d'una em va venir al cap un pensament: «Hauré de viure a Madrid?». Poc després, vaig rebre una altra oferta de Barcelona, però no podia deixar passar l'oportunitat de treballar amb una persona que admirava –i admiro– professionalment. Ho vaig parlar amb la meva dona i l'octubre de 2001 arribava al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), com a cap de grup del Laboratori d'Epigenètica del Càncer.

Segurament, havia escollit el moment adequat per tornar a l'Estat espanyol. Era el setembre de 2001, concretament l'11-S en què van tenir lloc els atemptats terroristes a les Torres Bessones de Nova York. Els Estats Units han trigat una dècada a retrobar part d'aquella innocència creadora que els caracteritzava.

A Madrid, em vaig adaptar bé i només puc dir coses bones de la ciutat i de la seva gent. Barbacid i jo estàvem

en llocs oposats de l'espectre. A ell li agraden els toros i jo els odio. Ell és del Reial Madrid, i jo, del Barça. Ell és molt espanyolista, i jo, molt catalanista. Però, tot i això, som molt amics perquè som gent pràctica i busquem el mèrit amb independència del color.

El meu grup va ser el primer a instal·lar-se al CNIO. Treballàvem amb bufandes i abrics perquè, quan vam començar, encara no hi havien instal·lat la calefacció. Recordo que ens va visitar la ministra Celia Villalobos i va quedar molt sorpresa. Però era un nou repte.

Era la meva primera posició com a cap d'un laboratori i va ser de nou un període molt intens de descobriments que van canviar la forma com ens miràvem la cèl·lula tumoral, més enllà d'altres malalties. Vaig ser prou hàbil, o afortunat, d'escollir bé els primers membres del meu laboratori, com els doctors Esteban Balles-tar o Mario Fraga. Això va ser decisiu. En un descobriment participen moltes persones i un val el que val el seu equip. Messi no fa els gols sol.

D'aquella magnífica època al CNIO, cal recordar els primers estudis en què vam demostrar que persones genèticament iguals (bessons monozigòtics) són epigènica-ment diferents i, per tant, poden tenir diferent suscep-tibilitat a malalties. Aquesta descoberta va ser portada del *New York Times* i va obrir el noticiari de la NBC i la BBC. També és d'aleshores la troballa que la forma en què s'em-paqueta l'ADN, que forma una espècie de fibra de dos metres de llarg en cada cèl·lula, està completament alte-rada en el càncer. Aquest treball va fer obrir els ulls a molts investigadors de camps molt diversos.

L'any 2008, amb un fill petit i els pares que es feien grans, vaig pensar que, després de dotze anys de donar voltes pel món, m'havia arribat l'hora de tornar a casa. El mes d'octubre vaig acceptar la posició de director del Programa d'Epigenètica i Biologia del Càncer (PEBC) de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), que agrupa tota la recerca del campus de Bellvitge, incloent-hi el seu hospital generalista, l'oncològic Duran i Reynals, i una part de la Universitat de Barcelona. També vaig iniciar-me com a professor de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), agència creada per l'incombustible doctor Andreu Mas-Colell per reclutar de forma no funcionarial investigadors que desitgin treballar a Catalunya. I vaig tornar com a professor de genètica de la Facultat de Medicina, amb el secret anhel que, si podia inspirar sols un d'aquells alumnes per classe a ser investigador, ja hauria complert el meu propòsit.

Aquests darrers cinc anys han estat durs a causa de les retallades: desenvolupar una recerca de qualitat en condicions difícils, passar de dirigir el meu grup a un departament amb diversos caps de grup i investigadors... Però malgrat les dificultats, ha valgut la pena perquè les descobertes al laboratori han continuat sorgint: el desxiframent de les alteracions de l'anomenat «genoma fosc» o ADN no codificant en els tumors, l'extensió de la nostra recerca a l'Alzheimer arran de la mort de la meua àvia –la iaia Paquita– o el desenvolupament dels primers fàrmacs epigenètics que s'estan utilitzant per a tractar les leucèmies i els limfomes, en són un exemple.

Però un veu reconegut el seu treball, el del seu equip, i del seu petit país, quan des del centre de tractament del càncer millor del món, el MD Anderson de Houston, el seu director comenta: «Si és una cosa d'epigenètica, pregunteu-la a aquell investigador que treballa a Barcelona». Per molts anys i que amb el suport necessari a la recerca puguem viure més avenços i canviar l'esperança de vida associada al càncer.

Gràcies a tots els meus mestres, amics, familiars, i a la gent que ens ha donat suport tot aquest temps.