



ARACIÈNCIA

BIOFÍSICA

Les lleis de Newton prometen una nova revolució mèdica

L'estudi de la influència de les forces mecàniques en els processos cel·lulars està obtenint resultats que poden millorar la diagnòsi i el tractament de malalties com el càncer

Toni Pou

“**N**o estudiem temes, sinó problemes –deia el filòsof Karl Popper–. I els problemes –afègia– poden travessar els límits de qualsevol objecte d'estudi o disciplina”. En el món complex i connectat actual, aquesta proclama sembla una obvietat. Al llarg de la història, però, l'evolució del coneixement ha patit limitacions per culpa d'una excessiva compartimentació: les pràctiques de la biologia, la física o la química han estat sovint massa desconnectades. I, de fet, els grans avenços provenen sempre de relacionar problemes i situacions diferents. Newton, per exemple, va fer un salt de gegant quan va entendre que les pomes queien per la mateixa raó que la Lluna girava al voltant de la Terra.

Un d'aquests avenços s'està produint des de fa pocs anys en el camp de la biologia i ja està donant lloc a aplicacions que poden revolucionar alguns aspectes de la medicina. La clau d'aquest nou salt es basa en l'estudi del funcionament d'un sistema biològic no només a partir de la genètica i les interaccions entre biomolècules, sinó també a partir de les forces que les cèl·lules fan i reben del seu entorn. Val a dir que es tracta d'un enfocament que no és nou. De fet, als experts en mecanobiologia –així és com s'ha batejat aquest nou camp– els agrada citar un llibre de l'escolès D'Arcy Thompson, *On growth and form* (editat en castellà el 2011 per Ediciones Akal amb el títol *Sobre el crecimiento y la forma*), com la llavor de la seva recerca. Del llibre, publicat el 1917, el premi

Nobel Sir Peter Medawar va dir que era l'obra literària més bella que s'havia escrit mai en anglès sobre ciència. De l'autor, el biòleg i divulgador Stephen Jay Gould deia que era probablement el més gran erudit del segle XX.

El llibre, efectivament, és una meravella que agermana ciència, literatura i pensament filosòfic amb elegància i originalitat. A les seves pàgines hi convergen Goethe, Plató, Euler, Kant i tota una gentada per construir una nova mirada sobre el món que es pot resumir amb un exemple: per explicar la forma hexagonal de les cel·les d'un rusc no n'hi ha prou considerant la destresa de les abelles, sinó que cal tenir en compte la intervenció de forces físiques. Partint d'aquesta idea, Thompson critica també la teoria de la selecció natural de Darwin al·legant que la variació a l'atzar i la supervivència del més apte no poden explicar per si soles la diversitat de formes que presenta la vida. Entre l'accident atzarós i la intervenció divina, sosté, hi ha les lleis de la física.

Les forces del càncer

La influència de Thompson no només abasta la ciència sinó que també s'ha estès a figures de l'arquitectura, com Le Corbusier, i de l'antropologia, com Claude Lévi-Strauss. És en el camp de la ciència, però, i més concretament amb el naixement de la mecanobiologia, on està tenint més impacte. Tot i que fa dè-

cadecades que hi ha investigadors que estudien la influència de les forces mecàniques en diversos àmbits, fa pocs anys que s'ha produït la confluència que ho està accelerant tot: en paraules de l'investigador Pere Roca-Cusachs, de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), “físics i biòlegs amb ganes de sortir de la seva zona de confort s'han proposat relacionar les forces mecàniques que rep una cèl·lula amb els processos bioquímics que succeeixen al seu interior, i han demostrat que aquest enfocament és rellevant”. D'aquesta manera, s'han començat a descobrir cadenes de mecanotransducció, és a dir, de forces que provoquen fenòmens bioquímics concrets, alguns d'ells relacionats amb el desenvolupament de malalties com el càncer.

Roca-Cusachs dirigeix des de Barcelona una línia de recerca que n'és tot un exemple.

Ell i el seu equip han descobert que quan una cèl·lula rep forces intenses s'obren uns porus al nucli que permeten l'entrada d'una proteïna capaç d'activar gens que promouen el càncer. Aquesta troballa permet explicar l'origen de càncers com el de pàncrees, que en molts casos està precedit per una pancreatitis, un tipus de fibrosi que afecta aquest òrgan i el torna més dur; la duresa fa que les cèl·lules experimentin forces més agudes i que s'activin així els gens promotors de la malaltia. D'altra banda, el treball permet entendre una

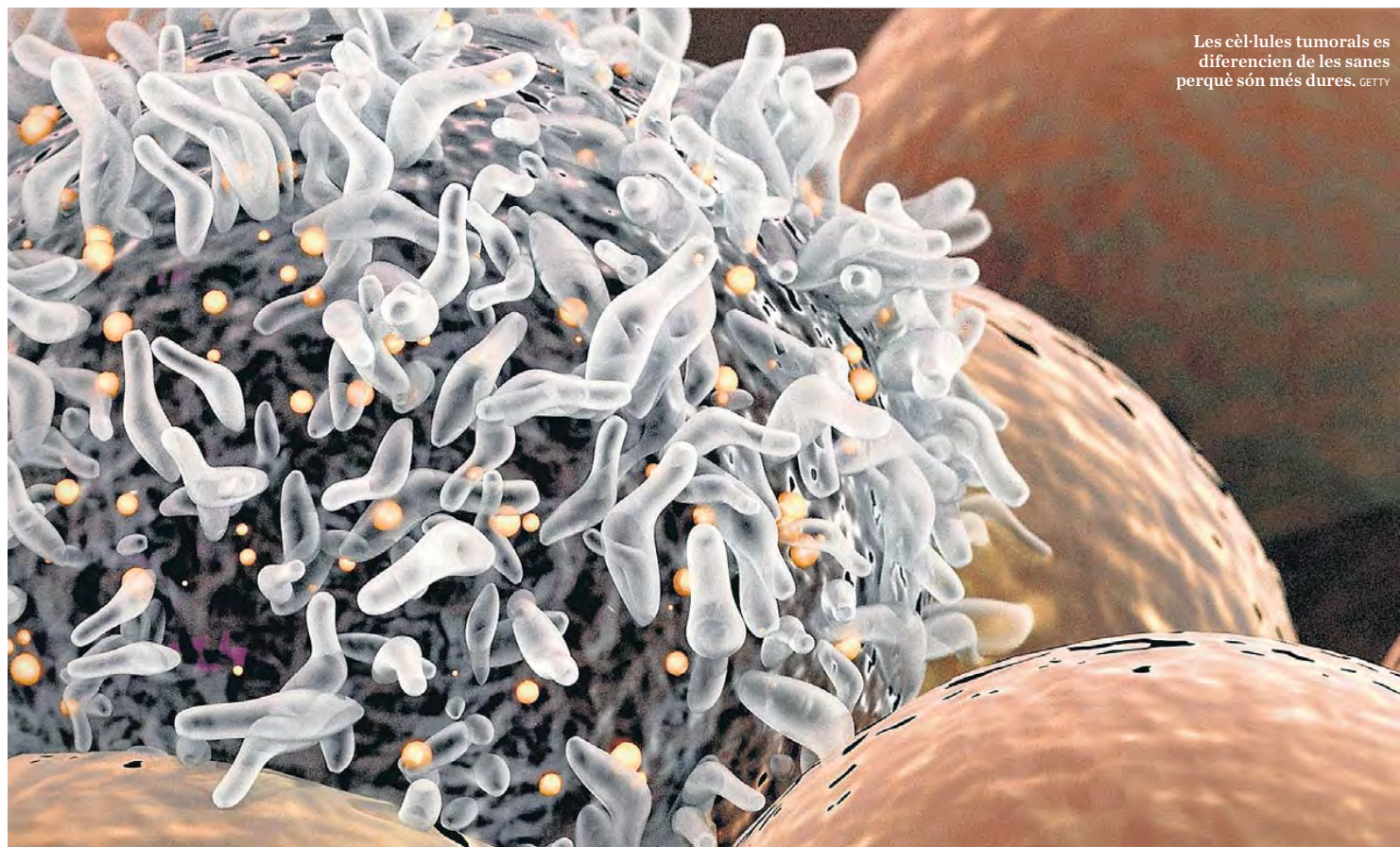
de les maneres de proliferar que té el càncer: com que els tumors són teixits més durs que la resta, les cèl·lules del seu voltant entomen més força i, en conseqüència, s'acaben convertint en cèl·lules tumorals.

El coneixement detallat del procés que posa en marxa aquests gens a partir de forces externes a la cèl·lula permet, al seu torn, buscar maneres d'aturar-lo. Això és justament el que estan fent Roca-Cusachs i el seu equip amb el suport del programa Caixa Impulse. L'objectiu del projecte és desenvolupar un fàrmac que desactivi la transmissió de la força que en última instància encén els gens del càncer. En cas d'aconseguir-ho, aquest seria el primer fàrmac contra el càncer desenvolupat a partir de l'estudi mecànic de les cèl·lules. Roca-Cusachs també coordina un projecte europeu dotat amb set milions d'euros que té com a objectiu comprendre els processos mecànics que fomenten l'aparició i la proliferació del càncer de mama.

La forces del diagnòstic

“Els pròxims anys veurem noves tècniques de diagnòstic que permetran distingir, per exemple, cèl·lules sanes de cèl·lules canceroses a partir de les diferències en les seves propietats mecàniques, la qual cosa tindrà un gran impacte en la medicina”, assegura Michael Krieg, investigador en neurofotònica i mecànica de sistemes biològics de l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO). El futur a què es refereix Krieg tot just ha començat. Una nova eina de diagnòstic és

LA FUSIÓ DE DISCIPLINES TÉ IMPACTE EN LA MEDICINA



Les cèl·lules tumorals es diferencien de les sanes perquè són més dures. GETTY

precisament el que ha presentat aquest mateix 2018 un equip internacional de científics encapçalats per l'investigador alemany Jochen Guck, del Centre Biotecnològic de la Universitat Tècnica de Dresden.

Guck i els seus col·laboradors han desenvolupat un procediment que permet fer anàlisis de sang en pocs minuts. Batejada com a citometria de deformació en temps real, la tècnica consisteix a fer passar les cèl·lules de la sang per l'interior d'un canal estret a gran velocitat. L'estretor del conducte fa que les cèl·lules es deformin més o menys en funció de la seva rigidesa, una propietat que depèn directament del seu estat de salut, fins al punt que afeccions i malalties diferents provoquen nivells de rigidesa diferents. Així, mentre les cèl·lules circulen pel canal, un sistema

n'enregistra imatges individuals i un algoritme en calcula la mida i la rigidesa. Aquest mètode, amb el qual es poden analitzar fins a mil cèl·lules per segon a partir d'una sola gota de sang, permet detectar en qüestió de minuts malalties com la malària o la leucèmia, i també infeccions víriques i bacterianes. A més, també es pot fer servir per monitorar l'evolució de pacients sotmesos a tractament i determinar l'eficàcia d'aquest tractament amb una immediatesa gairebé total.

Quan li pregunten a Guck sobre aquest nou enfocament mecanobiològic, explica que el fet de considerar les cèl·lules en la seva totalitat l'estimula perquè se sent capaç de visualitzar mentalment tot allò que experimenten. Pot posar-se en la seva situació i fer-se una idea precisa del que està succeint a

la realitat: pot veure com s'allargassen quan han de passar per espais angostos o com s'abonyeguen quan se'ls aplica una força. L'apreciació de Guck no és banal. Atès que la imaginació és un dels motors de la recerca científica, com més fidel sigui la situació imaginada a la real, més fructífer pot ser el fet d'imaginar. I això, com és natural, és molt més difícil de fer si el que s'ha d'imaginar són processos bioquímics en què molècules complexíssimes es pleguen, es deformen i interactuen les unes amb les altres de mil i una maneres diferents.

Les forces de l'entorn

"Tenim la típica imatge de la persona que estudia al microscopi un cultiu en una placa de Petri —explica Roca-Cusachs—, però el plàstic de la placa és duríssim comparat amb l'entorn real on es troben les cèl·lules, i això fa que es comportin d'una manera totalment diferent allà que dins del cos". Estudiar una sola capa de cèl·lules en una placa de Petri és, efectivament, una herència de l'excés de compartimentació que ha patit des de sempre el coneixement. En aquest cas, el mètode d'estudi respon a la simplificació que tot el que li passa a una cèl·lula depèn del seu material genètic i dels processos bioquímics que es produeixen al seu interior i al seu voltant. Però si tal com s'està veient els últims anys les forces tenen una influència cabdal en el funcionament bioquímic de les cèl·lules, resulta evident que cal canviar la manera d'estudiar-les fora del seu entorn natural.

A tot això s'hi afegeix el fet que a l'interior d'un ésser viu les cèl·lules es troben en un espai tridimensional molt diferent al de l'estructura plana que es reproduïx als laboratoris, i això genera un entorn de forces també molt diferent. Aquesta és una de les raons per les quals molts assajos de medicaments que funcionen en cultius cel·lulars no mantenen l'efectivitat quan es posen a prova en animals. "Malgrat que encara no hi ha estàndards ni cap regulació oficial sobre això, cada vegada hi ha més empreses farmacèutiques que, a l'hora d'assajar medicaments *in vitro*, intenten reproduir un entorn com més realista millor, tant des del punt de vista mecànic com tridimensional", explica Elena Martínez, investigadora en bioregeneració de l'IBEC. Aquest nou tipus d'assaig, doncs, permet obtenir informació més fiable sobre l'eficàcia d'un fàrmac a l'hora de decidir si es passa a experimentar en animals o no, tenint en compte que aquests experiments tenen un cost econòmic important i unes implicacions ètiques que no es poden menystenir. "En el futur, necessàriament tots els assajos es faran així", assegura Martínez.

I és que, al capdavant, els processos mecànics i bioquímics, per molt que s'hagin estudiat per separat durant dècades, al món real estan acoblats, s'influencien i s'encavalquen els uns amb els altres. En la medicina, com en qualsevol altre camp, no hi ha disciplines sinó problemes. I així cal enfocar-ho per seguir engruixint el coneixement bàsic i mèdic actual. —



L'anàlisi de les forces que actuen sobre les cèl·lules dona informació sobre la proliferació del càncer. GETTY