



MONOGRÀFIC





# RAFAEL TABARÉS

Catedràtic de Psiquiatria de la Universitat de València

## «NO ES PODEN VEURE LES MALALTIES D'UNA MANERA REDUCCIONISTA»

Lucía Sapiña

D'una de les portes grises que s'alineen al departament de Medicina emergeixen unes notes musicals. Provenen del despatx de Rafael Tabarés, catedràtic de Psiquiatria a la Universitat de València i investigador principal d'un dels grups del Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Salut Mental - CIBERSAM, que ens rep amb la música de Bach imposant el seu particular ritme al matí. «Són les *Variacions Goldberg*, interpretades per Glenn Gould», ens explicarà després, partitura en mà.

A més de melòman, és aficionat a la literatura i, com a mostra, cita Pessoa per parlar del coneixement basat en paradoxes. «Les coses són paradoxes en la mesura que no les entenem. Quan les entenem, deixen de ser-ho. Pessoa deia si fa no fa que les coses al començament ens estranyen però després, ens *entranen*». Justament una de les seues línies d'investigació, desenvolupada junt amb el professor John Rubenstein de la Universitat de Califòrnia, és l'estudi de la comorbilitat inversa entre malalties que, aparentment, no tenen res a veure, com és el cas de determinats trastorns neuropsiquiàtrics i el càncer. Sobre aquest tema, la comorbilitat inversa en el càncer, acaba d'aparèixer un article seu i de Rubenstein en *Nature Reviews Neuroscience*, una de les revistes amb major factor d'impacte en el seu camp.

Diga'ns primer què és la comorbilitat inversa. En què consisteix?

Abans, seria interessant explicar què és la morbiditat o el model de la multimorbilitat. Els pacients habitualment no tenen una sola malaltia. La situació més habitual és que tinguen diversos problemes mèdics alhora o l'un darrere de l'altre, i açò, a més, s'agreuja amb l'edat. Per exemple, algú que tinga Alzheimer és freqüent que al llarg de la seua malaltia desenvolupe diabetis, osteoporosi, desnutrició... però la seua malaltia principal, diguem, és la demència. Això és el model de la comorbilitat. En aquests últims temps preferim parlar

de multimorbilitat. És a dir, la presència en un mateix individu de dos o més problemes o condicions mèdiques sense que cap d'aquests prevalga o siga superior a l'altre. Sabem que la multimorbilitat o la comorbilitat és el més freqüent. Per tant, si hi ha associacions directes entre malalties, per què no pensar també que pot haver-hi associacions inverses? És a dir, que pel fet de tenir una malaltia complexa com puga ser una demència, podries ser menys vulnerable a patir altres malalties com, per exemple, un càncer. Això és el que hem denominat comorbilitat inversa.

### «NOSALTRES HEM TINGUT L'AUDÀCIA D'AJUNTAR TOTES AQUESTES ASSOCIACIONS INVERSES RESPECTE A UN MODEL QUE ÉS LA RELACIÓ ENTRE EL CÀNCER I EL SISTEMA NERVIÓS»

En la comorbilitat és inevitable fixar-s'hi perquè hi ha uns símptomes de la malaltia, però com s'estudia la tendència en unes malalties que, en definitiva, no es donen?

Inicialment a través d'estudis observacionals. És a dir, els metges observen els seus pacients i fan anotacions de «aquests pacients es moren d'açò, però no d'allò altre». Amb el pas del temps, hi ha

hagut gent que ha intentat veure si això era així, fent estudis epidemiològics *ad hoc*, concrets, utilitzant els registres que hi ha en els distints països de malalties, de morbiditat i de morts. És a dir, de què es moren els pacients esquizofrènics? Això és el que fa que es publiquen estudis epidemiològics molt potents per valorar els riscos de patir aquestes malalties encreuades. I aquí és quan comencen a aparèixer les primeres publicacions a principis del 2000 assenyalant, de manera absolutament desintegrada, que els pacients amb demència no es moren de càncer. Per què pot ser? I així és com l'evidència va creixent en aquest camp. Nosaltres hem tingut l'audàcia d'ajuntar totes aquestes associacions inverses respecte a un model, que és la relació entre el càncer i el sistema nerviós. Tota aquesta història va començar a finals de 2007 als EUA.

Ací és on s'inicien aquestes investigacions?

Ací comence jo a pegar-li voltes a l'assumpte a partir d'una investigació que faig amb John Rubenstein sobre



el cromosoma 8 i llavors trobe que en aquest cromosoma és molt freqüent, dels 484 gens que hi ha anotats, que molts estiguen relacionats amb el desenvolupament del sistema nerviós des de l'embriogènesi, amb les malalties mentals com l'esquizofrènia i amb malalties del sistema nerviós com el Parkinson o com la demència Alzheimer, però també amb el càncer. I em va cridar molt l'atenció com era possible que grups distints hagueren trobat variacions de gens, dels mateixos gens implicats en processos mòrbids tan distints. A partir d'ací comence a investigar i trobe que hi ha hagut grups d'investigació al llarg dels últims vint anys que han publicat coses aïllades sobre el tema. El que fem nosaltres és adonar-nos de l'associació i ajuntar-ho tot i fer no sols una anàlisi qualitativa, sinó a més un estudi metaanalític de totes les publicacions sobre la matèria i tota una reflexió sobre quines bases moleculars hi pot haver darrere, quines raons expliquen aquestes associacions positives o negatives.

Com saber si aquesta comorbiditat inversa és deguda a connexions biològiques entre desordres o a altres factors com la medicació que prenen aquests pacients o les seues formes de vida?

Es tracta d'associacions complexes on segurament intervenen diversos factors, no sols els genètics o els biològics purs i durs. Per exemple, hem trobat que els pacients esquizofrènics tenen un menor risc de patir melanomes, càncer de pell. És inevitable pensar que és així perquè aquests pacients estan menys exposats al sol, perquè per la seua pròpia malaltia a penes tenen relacions interpersonals i es passen molt de temps tancats a casa. Sens dubte, hi deu haver factors no sols biològics, però l'aspecte més interessant és que aquesta manera d'abordar els problemes de malalties complexes ens pot permetre, en les associacions positives, prendre consciència perquè hi haja programes específics de prevenció. Nosaltres ens trobem que els pacients amb esclerosi múltiple tenen major risc de tumors cerebrals, els pacients amb esquizofrènia tenen major freqüència de càncer de mama, els pacients amb Parkinson tenen major freqüència de melanomes... i, no obstant això, trobem associacions inverses. En les associacions directes o positives caldria posar programes específics de prevenció. Les associacions inverses són finestres obertes a intentar investigar el perquè aquestes persones estan protegides i si això és així, ens poden ajudar a trobar rutes metabòliques i gens que, en teoria, podrien obrir línies d'investigació per a nous fàrmacs.

Hem aconseguit que investigadors de primer nivell del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques, CNIO,



© Adela Talavera



**«SI HI HA ASSOCIACIONS DIRECTES ENTRE MALALTIES, PER QUÈ NO PENSAR TAMBÉ QUE POT HAVER-HI ASSOCIACIONS INVERSES?»**

s'interessen pel model i estem treballant i hem intentat fixar-nos en els aspectes més moleculars. Veure com s'expressen els gens i també les rutes metabòliques en els teixits de pacients amb tres malalties mentals com són Alzheimer, Parkinson i esquizofrènia, i com s'expressen els gens i quin funcionament hi ha quant a rutes metabòliques en tres

tipus de tumors: càncer de còlon i de recte, pulmonar, i de pròstata, utilitzant les bases de dades, les anotacions de gens que hi ha publicades i que es van actualitzant a escala internacional, mitjançant un treball de biocomputació amb el CNIO, en concret amb el professor Alfonso València, que té una de les línies més potents del món sobre aquest aspecte.

Aquestes bases de dades a què fa referència tal vegada amaguen més relacions que ens permeten avançar en el coneixement d'aquestes malalties. Són un recurs poc explorat encara?

És clar, efectivament. Una de les coses que estic intentant posar en marxa és validar el model de la comorbiditat inversa perquè estic arreplegant moltes més coses respecte a les associacions inverses. Tu deies abans, potser no són només els gens... Evidentment, això podria estar explicant altres coses, no sols raons purament biològiques, neurobiològiques o relacionades amb els estils de vida.

Segons tinc entès entre els pacients amb esquizofrènia sol haver-hi un elevat percentatge de fumadors, un factor de risc per al càncer de pulmó.

Sí, però a pesar de fumar tant, el risc de tenir càncer és més baix. No és que siga més gran, és que és més baix. I quan veus els pocs estudis que han valorat l'efecte de l'as-



sociació entre càncer de pulmó i malaltia en els familiars dels esquizofrènics de primer grau, llavors també és més baix. Per tant, parla a favor d'un factor genètic.

És una paradoxa que, a pesar de tenir un factor major de risc, patesquen menys la malaltia.

És clar. No obstant això, l'efecte protector intern és tan alt que et protegeix d'aquesta exposició a un factor de risc tan conegut. I com que el factor de protecció es manté en familiars, parla a favor d'un factor d'origen genètic. També hem posat sobre la taula un concepte molt interessant, de molta actualitat, que és el de *reposition drug*, és a dir, fàrmacs que inicialment s'han donat per a una cosa, donar-los nous usos. Per exemple, l'aspirina. Està més que demostrat, amb estudis de primeríssim nivell publicats en revistes com *The Lancet*, que les persones que han estat prenent aspirina, perquè formaven part d'estudis clínics a llarg termini de protecció sobre problemes cardiovasculars, es morien menys de càncer. Tota aquesta evidència s'ha acumulat, s'ha processat metaanalíticament i els autors apunten que seria protector l'ús de 100 mg diaris d'aspirina per a, sobretot, protegir-te d'adinocarcinomes. Jo, de fet, estic prenent aspirina des de fa ja més d'un any...

Per aquest motiu?

Per descomptat. Tinc un component familiar, la mort de mon pare i d'altres familiars per tumors. En concret, mon pare per un glioblastoma. És la raó que subjau a aquest interès. Vaig resoldre el meu dol i el meu drama personal intentant fer alguna aportació també personal. A vegades, la ciència es construeix així. Em recorde de que m'alçava a treballar a les quatre del matí, a investigar aquest tipus de coses, a banda del meu treball clínic, docent... era extenuant i el que em donava aquest aguant i el que tenia al cap era fer aquest

tipus d'aportació. I estem obrint una línia molt interessant. L'aspirina és un fàrmac que pot tenir un efecte quimioprotector, però n'hi ha d'altres. Els inhibidors de la recaptació de la serotonina, antidepressius típics com el Prozac sembla que tenen un efecte anticancerós sobretot en càncers del tub digestiu en dones principalment... És a dir, que podria ser també que persones que estan prenent medicació, especialment de manera continuada per altres assumptes, s'estiguen protegint per a determinats tipus de càncer. Això és superinteressant perquè permetria abordar noves línies d'investigació. Per què alguns fàrmacs que es donen en l'esquizofrènia t'estan protegint del càncer? Ací ha d'haver-hi un nexa comú. En tot cas, la nostra gran aportació és aquesta idea que no es poden veure les malalties d'una manera reduccionista, aïllada. Durant molt de temps hem estat obsessionats amb la investigació traslacional, això que deien, des de la proveta fins al llit... Això s'ha d'ampliar amb una visió transversal.

Trastorns mentals i càncer són dues malalties temudes però poc enteses socialment?

En les malalties mentals, els professionals, els pacients i els familiars hem hagut d'aguantar durant molt de temps l'estigma de la incomprensió. En els últims temps, això ha canviat, per veure els pacients com a persones que pateixen les conseqüències de malalties molt complexes, com pot ser l'esquizofrènia, el trastorn bipolar o la depressió. Parlem de malalties molt greus, discapacitants, que afecten gent molt jove i que moltes vegades no han estat enteses. Això ha canviat amb els anys. I en el càncer sí que hi ha hagut més comprensió, però des d'una visió melancòlica, de «pobret»... Tenen coses en comú, la societat no acaba d'entendre el que hi ha darrere de cada una d'aquestes malalties. I el que hi ha són persones que pateixen i que necessiten suport, acompanyament; i els que podem treballar, hem d'esmerçar-hi les nostres energies.

La comorbilitat inversa és una manera d'equilibrar la balança? De trobar-li quelcom de positiu a la malaltia?

Últimament li estic fent voltes intentant entendre d'una manera evolucionista el tema de la comorbilitat inversa i el de les associacions directes. Correm el risc que ràpidament apareguen elements com el que assenyaless: no es deu estar compensant alguna cosa amb açò? I que, per tant, hi haja una argumentació teleològica, que intenta posar sobre la taula la idea que la naturalesa funciona perquè hi ha un sentit final compensatori, per exemple. Jo crec que tenim moltes proves que la naturalesa no funciona d'aquesta manera. ❖

**Lucía Sapiña.** Observatori de les Dues Cultures. Revista MÈTODE, Universitat de València.