



JOSEP MARIA LLOVET

Profesor de investigación ICREA (Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats) del Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona

«EL TABACO CAUSA EL 30% DE LOS CÁNCERES»

Roger Corcho

«Intento traspasar los conocimientos que encuentro en la investigación a los pacientes.» Así describe su tarea Josep Maria Llovet, uno de los principales expertos mundiales en cáncer de hígado. «Yo tengo un pie a cada lado», explica, y así lo refleja el conjunto de tareas que lleva a cabo: profesor de investigación ICREA (Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDI-BAPS), que forma parte del Hospital Clínico de Barcelona, catedrático de Medicina y director del Programa de Cáncer Hepático en la Mount Sinai School of Medicine de Nueva York, y presidente de la International Liver Cancer Association (ILCA).

Nos encontramos en el Centre de Cultura Contemporània de Barcelona (CCCB), donde el profesor Llovet es el primer invitado en un ciclo de conferencias que quiere dar a conocer la investigación realizada con las becas ICREA. Llovet utiliza los conocimientos procedentes de la biología molecular y de la genética para protagonizar un auténtico descenso al infierno del cáncer. Las células cancerígenas han perdido la batuta que las hace danzar de manera armoniosa, siguiendo la pauta de nacimiento, crecimiento y muerte. Mutaciones que alteran esta regulación –como las relacionadas con la apoptosis o suicidio celular– están vinculadas con muchas variedades de cáncer. Identificar estas mutaciones y convertirlas en dianas terapéuticas es uno de los objetivos de sus investigaciones. En la conferencia, Llovet destaca la gran variedad de alteraciones moleculares que se están identificando, lo que impulsa de manera inevitable el desarrollo de tratamientos personalizados para cada subtipo de cáncer. Cada nuevo medicamento que se está desarrollando se centra en una variante muy concreta de cáncer que afecta a un porcentaje pequeño de casos. La eficacia consiste precisamente en conseguir este grado de definición, en un camino lento, pero seguro, de luchar contra esta enfermedad.

«TAL COMO ESTÁ ORGANIZADO, LA INDUSTRIA ES ABSOLUTAMENTE NECESARIA PARA EL DESCUBRIMIENTO, DESARROLLO Y APROBACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS»

¿La investigación sobre el cáncer nos está ayudando a comprender mejor qué es la vida?

Para entender el cáncer hay que entender el funcionamiento normal de la célula, y las células son la arquitectura de la vida. En el cáncer, la célula funciona de manera anormal, y cuando lo investigamos, indirectamente se pueden entender mejor las funciones de la célula.

¿El cáncer se tiene que entender como una única enfermedad, o más bien es un término que engloba una gran variedad de enfermedades?

Hace referencia a una gran variedad de enfermedades y, gracias al estudio genómico, estamos pasando de una clasificación de los cánceres de tipo anatomopatológica o histológica a otra –mucho más completa–, realizada desde un punto de vista molecular. Lo que antes se conocía como cáncer de colon ahora sabemos que engloba muchos subtipos. Pasa lo mismo con el cáncer de mama, del que ahora sabemos que hay seis subclases. O con el cáncer de hígado, del que ahora reconocemos cinco subtipos diferentes.

¿Y gracias a estas distinciones se puede pensar en tratamientos más específicos y eficaces?

Ciertas drogas no funcionan con todo el mundo; solo van bien, por ejemplo, a un 10% de pacientes. En un ensayo, hay que seleccionar ciertos biomarcadores y aquellos individuos a los que se les ha detectado una cierta alteración, y entonces es cuando hay beneficio. Por ejemplo, con el cáncer de pulmón nos encontramos con 1.800.000 nuevos pacientes anuales. Si encontramos una alteración que afecta a un 3% y que se puede tratar, como por ejemplo la fusión de *ALK* que responde a crizotinib, puede parecer un porcentaje reducido, pero en realidad hay miles de personas que se pueden ver beneficiadas de ello.

¿Cuáles han sido hasta ahora sus principales contribuciones a la investigación del cáncer de hígado?

En el cáncer de hígado hemos hecho principalmente tres descubrimientos. Un avance clínico (es decir, no es propiamente investigación) ha sido la creación de la clasificación de Barcelona [la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), un sistema de referencia mundial para clasificar en estadios el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular]. Se aplica en todo el mundo y estamos muy orgullosos de ella. En segundo lugar, dos tratamientos: la quimioembolización [quimioterapia que se aplica directamente a la arteria hepática y así no resulta tan agresiva para el resto del cuerpo] y el Sorafenib,¹ que es la única terapia molecular para el tratamiento del cáncer de hígado. Son tratamientos que lideramos nosotros y que se aplican en todo el mundo. La quimioembolización a pacientes en estadio intermedio se aplica en un 20% de los casos; el Sorafenib, a pacientes en estadio avanzado, en un 40%. En tercer lugar, en lo que estoy invirtiendo más tiempo ahora es en la identificación de nuevas dianas terapéuticas para las drogas. Hemos encontrado varias vías de señalización importantes. Las vías de Akt/mTOR [una vía que regula la apoptosis o suicidio celular, y que durante el cáncer puede sufrir una mutación que fomenta la proliferación de las células], o la del EGFR – Ras – MAPK. Estos descubrimientos ahora los estamos llevando a ensayos clínicos.

Es decir, se trata de investigar el cáncer a un nivel molecular y genético.

Nuestro trabajo intenta ligar los descubrimientos básicos en biología molecular con el tratamiento clínico. Yo tengo un pie a cada lado. Intento traspasar los conocimientos y el resultado de mi investigación a los pacientes. Por ejemplo, hemos encontrado que un 5% de pacientes con cáncer de hígado tienen mutación de *RAS* [las proteínas y genes de Ras son unos interruptores y reguladores moleculares y participan en una gran variedad de procesos; su mutación en tumores malignos provoca la disminución de la apoptosis o suicidio celular]. Ahora estamos probando una droga en un estudio clínico en fases. Tenemos que hacer un cribado de 400 pacientes para incluir veinte de ellos con esta mutación. A estos se la damos. Pacientes que antes no respondían a nada, con esta droga pueden responder un 50%. Eso sería extraordinario.


El estudio del genoma humano supongo que ha permitido también numerosos avances.

¹ Primero y hasta ahora único fármaco que existe para tratar el cáncer de hígado. Para desarrollarlo, fue necesaria una gran inversión –facilitada por Bayer– y más de cinco años de investigación conducida por Josep Maria Llovet y Jordi Bruix desde el Hospital Clínico de Barcelona en colaboración con el Hospital Mount Sinai, y en la que participaron 120 centros de todo el mundo. Sorafenib actúa bloqueando la proliferación de células tumorales e impide que se formen nuevos vasos sanguíneos.



Jordi Bruix

Efectivamente. Por ejemplo, descubrimos una amplificación en un área del genoma, 11q. Aquí hay un gen, el *FGF19* [en la amplificación génica un fragmento del ADN se replica varias veces en lugar de hacerlo una sola, como sería de esperar]. Estamos estudiando al 8% de pacientes que tienen esta amplificación. Estamos en conversaciones con dos compañías para cribar a todos los pacientes para identificar este 8%. Una vez lo consigamos les daremos un anticuerpo contra este oncogén. Esta es mi obsesión para los próximos cinco años. Se trata de lo mismo que se hizo en cáncer de mama con la amplificación del gen *HER2* [gen que produce unas proteínas receptoras de células mamarías que controlan la forma en la que estas células crecen, se dividen y se reparan]. Los tumores son adictos a una mutación. Si la bloqueas, quedan desligados y se mueren, o bien hay una respuesta muy importante de más del 50%. Es como cuando en la película *Matrix* se desconectaba a un avatar, que caía y moría.



«INTENTO TRASPASAR LOS
CONOCIMIENTOS Y EL RESULTADO
DE MI INVESTIGACIÓN A LOS
PACIENTES»

También es destacable su participación activa en la creación de fármacos con la colaboración de la industria farmacéutica.

Soy el investigador principal del ensayo con sorafenib que llevó a la aprobación de la droga. He sido el investigador principal de otra droga que se llama Brivanib [el alaninato de brivanib impide la formación de vasos sanguíneos nuevos, necesarios para que crezcan los tumores]. Estamos trabajando con compañías de primer nivel mundial.

¿Cómo se desarrolla un nuevo fármaco?

La agencia de aprobación europea EMEA [European Medicine Agency] o la FDA [Food and Drug Administration, el equivalente norteamericano] pide requisitos extraordinarios en cuanto a potencia o seguridad. No quieren aprobar nada que no sea eficaz. Tienen que estar seguros y por eso piden que participen hasta 1.500 pacientes en los en-

sayos y el coste para producir un nuevo fármaco supera de lejos los 500 millones de euros. Tal como está actualmente organizado el sistema de aprobación, de cada 1.000 fármacos que se descubren, solo diez pasan las fases clínicas, y el resto se quedan en fases preclínicas o experimentales. Y de cada diez que llegan a la fase clínica solo un fármaco tiene éxito. Eso quiere decir que una milésima parte de los fármacos que se proponen acaban llegando a los pacientes. La inversión adscrita para alcanzar este caso de éxito es extraordinaria y la industria lo tiene que rentabilizar. Eso tiene toda la sensatez del mundo.

¿Y cómo se financia este proceso?

En las fases clínicas, están las fases iniciales –fase 1 y fase 2– y la fase 3 –el estudio principal para que se apruebe– y en ella se implica a entre 700 y 1.500 pacientes. No hay ningún organismo público capaz de financiar eso. Los ensayos que se hacen en las redes públicas norteamericanas son deficitarios, y es muy difícil que cumplan esta tarea. Solo la industria cuenta con las capacidades y los recursos suficientes para llevar adelante la fase 3. Hay muchos centros académicos que tienen la capacidad de diseñar nuevas drogas, y de hacer estudios preclínicos o fases iniciales. También existen pequeñas industrias llamadas *biotech* que, tras descubrir un nuevo fármaco, pueden realizar la fase 1 y 2. Cuando pasamos a fases avanzadas de estudios clínicos el coste es tan elevado que los inventores de la molécula tienen que vender la patente. A la industria le interesa comprarla y desarrollarla ellos. Tal como está organizado, la industria es absolutamente necesaria para el descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos.

En la conferencia ha explicado que el cáncer de hígado es más bien propio de países pobres. ¿Eso afecta a la investigación?

El cáncer de hígado es un cáncer de país pobre, de China, Mongolia, República Centroafricana, Uganda, Sudáfrica. Allá la prevalencia es extraordinaria. El cáncer de hígado es el quinto cáncer en el mundo en cuanto a número de casos, y la segunda causa de muerte. El impacto en la salud pública es extraordinario. En cambio, desde el punto de vista de la investigación, vamos diez años atrás en comparación con el cáncer de pulmón o mama, por ejemplo. Eso pasa por varios motivos. En primer lugar, los gobiernos tan solo han empezado a financiar investigación en cáncer de hígado en los últimos años. La NIH (National Institute of Health en los Estados Unidos), que es la agencia generadora de conocimiento número uno del mundo, nunca había tenido un programa especial de cáncer de hígado hasta el 2005. Y desde 2007 también la Comisión Europea cuenta con un programa de estas características. En segundo lugar, con la industria ha pasado lo mismo. Eso

es así porque la incidencia de este cáncer en los Estados Unidos y en Europa era muy baja en comparación con los llamados *big killers*: cáncer de pulmón, mama, colon o próstata. En cambio, en el resto del mundo el cáncer de estómago y de hígado tienen una gran incidencia.

¿Y cómo se podrían beneficiar estos países pobres de los descubrimientos realizados hasta ahora?

Se tienen que crear programas especiales para los países más pobres, como los africanos. Eso es lo que me gustaría que pasase con el cáncer de hígado. Estos pacientes no tendrán acceso a las drogas. Me gustaría que las compañías —a las que reconozco un papel fundamental porque sin ellas no se podría hacer este tipo de investigación— considerasen también programas especiales para el Tercer Mundo.

En torno al cáncer han aparecido numerosas terapias alternativas. ¿Qué piensa de ellas?

Es un terreno abonado. Nosotros somos científicos académicos. Aplicamos el método científico, que se rige por unas normas y criterios muy rigurosos. No se puede decir que un fármaco es mejor porque a un paciente le ha ido bien. Se necesita un diseño, unos objetivos, un riesgo muy bajo que asegure que el fármaco funcione de verdad hasta el 95% de los casos. Es decir, el margen de que el estudio sea falsamente positivo es inferior al 5%. Si no aplicas el método científico, un doctor como Ryke Geerd Hamer [que propuso una terapia alternativa contra el cáncer y ha sido condenado por la justicia] puede decir: «eso me va muy bien». Pero ¿cómo lo sé?, ¿cómo lo mido? Si no se aplica el método científico es muy difícil decir si lo que hacen estos señores es cierto o no. Los científicos somos muy escépticos. Nos tienen que convencer de que eso es así, de que lo que aplica este señor mejora o cura. El mundo de la oncología y de los pacientes con cáncer está abonado a medicinas paraacadémicas. A veces la medicina no tiene la solución. En un paciente a quien se le ha hecho cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias moleculares y no funciona nada, en un momento dado el médico le tiene que decir —y es una de las cosas más duras— que se le darán los tres apoyos finales: apoyo psicológico, apoyo nutricional y terapia del dolor. Pero ya no le podemos dar más medicamentos para mejorar la expectativa de vida porque ha fracasado todo. Hay personas y organizaciones que se aprovechan de eso y ofrecen una esperanza para el enfermo, y la gente necesita esperanza. Es una cosa con la que tenemos que convivir.

**«EL CÁNCER DE HÍGADO ES UN
CÁNCER DE PAÍS POBRE, DE
CHINA, MONGOLIA, REPÚBLICA
CENTROAFRICANA,
UGANDA, SURÁFRICA.
ALLÁ LA PREVALENCIA ES
EXTRAORDINARIA»**

En sus charlas explica que la incidencia genética del cáncer es muy baja, del 5%, y que en cambio es una enfermedad más bien relacionada con el estilo de vida.

Hay que individualizar cáncer por cáncer. En el caso reciente de la actriz Angelina Jolie y el cáncer de mama, se trata de pacientes que tienen antecedentes familiares, pero eso implica solo un 5% de los pacientes de cáncer de mama y de este, un 20% tendrán aquella mutación concreta. Es un porcentaje muy pequeño, incomparable con el efecto que tiene el tabaco. El tabaco causa el 30% de los cánceres: de laringe, faringe, pulmón, páncreas o vejiga de la orina, y es cofactor del cáncer de hígado. Otro factor es el relacionado con la dieta. La dieta con fibra previene el cáncer de colon, y sin fibra predispone a él. La ingesta de alcohol induce cánceres como los de orofarín-

ge, hígado o páncreas. La obesidad es también un factor importante de muchos cánceres. La polución también puede provocar cierto tipo de cáncer, así como la irradiación solar. Hay muchos factores.

También ha hecho referencia a los virus y bacterias como causantes del cáncer.

Las infecciones son responsables del 20% de los cánceres. Son muy importantes, como la de *Helico-*

bacter pylori [bacteria con forma espiral que vive en el estómago humano]. En la actualidad, un tratamiento compuesto por dos fármacos permite eliminar esta bacteria que causa cáncer de estómago. Es tratable. El virus B también se puede prevenir con vacunas. En cuanto al virus C, con las terapias triples tenemos una respuesta del 80%. Con el virus del papiloma humano pasa lo mismo.

Justamente hay oportunistas como la monja y médica Teresa Forcades, muy promocionada por la televisión pública catalana TV3, que se ha hecho famosa entre otras cosas por aconsejar no vacunarse del virus del papiloma humano.

La recomendación es prevenir la infección del virus del papiloma humano porque produce cáncer de cérvix, y recientemente se ha descubierto que aumenta la incidencia del cáncer de faringe. Como está aumentando la incidencia, la recomendación es erradicar este virus, y el único medio es la vacunación, con el tratamiento no es suficiente. Lo mismo pasa con el virus B. Para el virus C lamentablemente no hay vacuna, pero es un virus que se puede eliminar. Son cánceres que se pueden tratar atacando las infecciones que los causan. ☺

Roger Corcho. Periodista, Barcelona.