



MARIANO BARBACID

Bioquímic i director del grup d'oncologia experimental del CNIO

«LA COMPLEXITAT D'UNA CÈL·LULA ÉS INFINITAMENT SUPERIOR A LA D'ENVIAR UN HOME A LA LLUNA»

Cristina Sáez

«El càncer no s'eradicarà mai, perquè és inherent a l'ésser humà.» A molts, afirmacions com aquesta de Mariano Barbacid (Madrid, 1949) els cauen com una vertadera maçada. Però això no fa que aquest eminent bioquímic i oncòleg deixi de parlar amb la màxima franquesa quan es refereix a la malaltia. I de raons, no li'n falten. Segons l'Organització Mundial de la Salut, afectarà un de cada tres homes i una de cada quatre dones en algun moment de les seues vides. «La societat ha de saber la veritat, que el càncer és molt complex i que mai es trobarà una cura, sinó que haurem de fer servir tot un arsenal d'armes», postil·la aquest científic, al capdavant del grup d'oncologia experimental del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO).

Membre de la prestigiosa Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units, que Barbacid se centrarà en l'estudi del càncer després d'acabar el seu doctorat en bioquímica va ser, en certa manera, casualitat. Per a explicar-se, a aquest oncòleg li agrada parafrasejar una afirmació que solen fer els alpinistes quan els pregunten per què escalen una muntanya. «Solen respondre que simplement perquè hi era. I a mi –confessa– em va ocórrer una cosa semblant amb aquesta malaltia.»

El 1982, a l'Institut Nacional del Càncer d'EUA, va aconseguir aïllar per primera vegada un oncogen en un tumor humà, un gen que quan està mutat és capaç de causar càncer. El 1998 va tornar a Espanya després de vint anys investigant als Estats Units i ho va fer amb l'encàrrec de muntar el CNIO, que en poc més d'una dècada s'ha situat entre els millors centres d'investigació del món. El va dirigir fins al 2011, quan va decidir centrar-se novament només en investigació. El professor Barbacid va activar una xarxa pionera de bancs de tumors i va posar a punt un oncochip que permet desvelar les alteracions moleculars que converteixen una sola cèl·lula en cancerosa. Fa uns mesos va ser investit doctor *honoris causa* per la Universitat de Barcelona, una distinció més que se suma a l'extensa llista de premis i reconeixements que ha rebut.

«LA SOCIETAT HA D'ENTENDRE QUE EL CÀNCER ÉS INHERENT A LA NOSTRA EXISTÈNCIA»

Hi ha la percepció social que darrerament vivim immersos en una mena d'epidèmia de càncer. Que hi ha més gent malalta i més gent que mor per aquesta malaltia. És una apreciació o una realitat?

La societat ha d'entendre que el càncer és inherent a la nostra existència. Aquesta malaltia no és sinó un procés d'envelliment de les cèl·lules, concretament del deteriorament dels mecanismes de replicació de l'ADN i de la reparació d'aquest. A mesura que ens fem grans, part dels processos de reparació deixen de funcionar i es van acumulant mutacions, que augmenten exponencialment a partir dels cinquanta, els seixanta i, sobretot, els setanta anys.

Però la gent jove també en pateix, de càncer.

Hi ha persones que tenen la mala sort que, amb menys mutacions, però en gens crítics, poden desenvolupar un càncer als trenta, als quaranta o als cinquanta anys.

O potser aquestes mutacions es produeixen durant el desenvolupament embrionari, que és el període en què hi ha una activitat de divisió cel·lular més alta, i que llavors el nen pateix un tumor pediàtric. L'època en què hi ha menor incidència de càncer és entre els 15 i els 45 anys, però ningú està lliure d'un error.

Gràcies als avenços en biomedicina dels darrers trenta anys, els oncòlegs insisteixen a dir que dos de cada tres càncers es curen o es cronifiquen.

Hi ha més càncers que malalties infeccioses. Ningú confon el còlera amb la sida, ni la grip amb la poliomièlitis. La gent, però, parla de càncer de pulmó en genèric, quan n'hi ha de microcític [de cèl·lules petites] i de no microcític [de cèl·lules no petites], que l'única cosa que tenen en comú és que apareixen al pulmó. Entre vostès, els comunicadors, i nosaltres, els científics, hem de fer que la societat entengui que el càncer no és una sola malaltia i que, per tant, no hi ha un fàrmac que cures el càncer, sinó algun tipus de càncer. I avui dia es pot dir

que la meitat de càncers es curen. I sí, hi ha càncers que són crònics, com la leucèmia mielògena crònica, el seu nom ja ho indica. O els tumors hormonals que són estrogendependents, com el de pit. Però n'hi ha pocs, d'aquests. Un càncer de pàncrees, per exemple, no es cura. Si un té la sort que en fer-li una cirurgia d'estómac li veuen un petit tumor al pàncrees, li'l lleven i no s'ha disseminat encara, és clar que es cura. Però la supervivència mitjana de càncer de pàncrees a cinc anys és pràcticament de zero.

Augmenta la supervivència però les xifres de mortalitat degudes a aquesta malaltia amb prou feines han variat en l'últim mig segle. Com s'explica aquesta paradoxa?

És una pregunta molt bona que no em solen fer. Té una explicació: quan parlem d'una supervivència del càncer a cinc anys, això no vol dir que aquesta persona no muira després. Jo acabe de tenir el cas d'un amic amb un càncer de còlon; al qual li vaig pronosticar un parell d'anys i ha viscut vuit, a base d'operacions, de tractaments, etc. Aquesta persona en les estadístiques apareix com a curada perquè ha sobreviscut més de cinc anys, però això no vol dir que no muira de càncer. Sembla una incongruència, però, encara que la supervivència està augmentant, les defuncions continuen igual.

Quins factors incrementen les probabilitats de tenir un càncer?

Tres factors, principalment. El primer és el tabac, que està disminuint als països occidentals. El segon és l'exposició descontrolada al sol, que també està disminuint perquè la gent es protegeix cada vegada més amb cremes. I el tercer, i potser més desconegut, és el dany crònic. El tumor amb més incidència al món és el carcinoma hepatocel·lular, un tumor de fetge. Ací hi ha un dany crònic, que és el virus de l'hepatitis, que no et mata però hi és de manera crònica. Una persona que té pancreatitis crònica té vint vegades més probabilitats de desenvolupar un càncer de pàncrees que una altra de sana.

I si eliminàrem aquests tres factors?

Continuaria havent-hi càncer, és important que la gent ho sàpia. No és per donar-los una mala notícia, però persones que no fumen, que no s'han cremat al sol i

«HI HA MÉS CÀNCERS QUE MALALTIES INFECCIOSES. NINGÚ CONFON EL CÒLERA AMB LA SIDA, PERÒ PARLEN DE CÀNCER DE PULMÓ EN GENÈRIC»

«NO ÉS PER DONAR UNA MALA NOTÍCIA, PERÒ PERSONES QUE NO FUMEN, QUE NO S'HAN CREMAT AL SOL I QUE NO TENEN DANY CRÒNIC TAMBÉ DESENVOLUPEN CÀNCER»

que no tenen dany crònic també desenvolupen càncer. Tinc un cas d'un amic de la meua dona de 47 anys, saníssim, esportista, que va tenir càncer de pulmó i va durar sis mesos. No havia fumad en la seua vida! Afortunadament una cosa així li ocorre a molt poques persones, però pots tenir la mala sort que les mutacions de què parlàvem abans s'acaben convertint en un tumor molt agressiu.

Per què és tan difícil tractar aquestes mutacions?

Vaja, ara m'estàs demanant que t'explique un fracàs... Bé, hi ha dos problemes fonamentals. Per a començar, aquestes mutacions ocorren en un gen i afecten l'ex-

pressió de la proteïna, que canvia la seua activitat. No obstant això, aquesta proteïna alterada és pràcticament idèntica a la proteïna normal, l'activitat de la qual és bàsica per al bon funcionament de la cèl·lula. El meu laboratori en el CNIO justament se centra en aquest tema. Treballem amb una proteïna anomenada Ras, que està mutada quan hi ha càncer. És tremendament difícil trobar diferències entre la proteïna normal i la mutada, per això, ja d'entrada, és molt difícil fer res que bloquege l'una i no l'altra. I després hi ha l'activitat d'aquesta proteïna. Al laboratori hem eliminat tres proteïnes Ras o certes proteïnes que estan en la via de senyalització de Ras. I hem vist que el ratolí, l'animal amb què treballem, se'ns mor en menys de quinze dies. El problema és que estem tractant amb un enemic que és pràcticament igual que proteïnes que ens són essencials per a viure. D'ací que siga difícil trobar una diana que podem inhibir quasi al 90 % sense atacar la cèl·lula sana.

A pesar dels avenços en la comprensió de la malaltia, la quimioteràpia, la radioteràpia i la intervenció quirúrgica continuen sent els tractaments estàndards més usats.

Sí, la quimio de tota la vida és molt eficaç. Però ara estem veient que fins i tot fàrmacs que han tingut molt bon resultat en el tractament de tumors, al cap d'un temps es tornen ineficaços, perquè les persones acaben creant resistències. La cèl·lula tumoral és un ens canviant, amb una evolució rapidíssima. A més, el mateix tumor no és un tumor, sinó diversos. Una cèl·lula comença a acumular mutacions i en un moment determinat distints clons comencen a mutar de manera



**«LA QUIMIOTERÀPIA ÉS MOLT EFICAÇ.
PERÒ ARA VEIEM QUE FINS I TOT
FÀRMACS QUE HAN TINGUT MOLT BON
RESULTAT, AL CAP D'UN TEMPS ES
TORNEN INEFICAÇOS»**

distinta. Quan se li practica una biòpsia del tumor a un pacient de càncer, s'extrau un tros de tumor i se'n seqüencia l'ADN. Ací trobarem una mutació, però és possible que només estiga en el 30% d'aquest tumor. El càncer és molt més complex que no ens pensàvem. Deuríem, i de fet ja hi ha la possibilitat de fer-ho gràcies a les noves tècniques d'ultraseqüenciació, poder seqüenciar el genoma humà de cada pacient i el genoma del tumor, perquè així sabríem totes les mutacions que té. Saps quantes mutacions té de mitjana, per exemple, l'adenocarcinoma de pulmó?

100? 200? 500?

Unes 30.000 en el genoma. Els quatre tipus de càncer que més mutacions tenen són el melanoma, l'adenocarcinoma de pulmó, el carcinoma escatós de pulmó i el de bufeta. I els quatre tenen un component mutacional extern: el tabac i el sol. I no és una hipòtesi, sinó que està ja documentat. Tenim un enemic complexíssim, com si tinguérem una infecció per cent virus diferents alhora. I és important que la societat en siga conscient.

**«POT FER LA IMPRESSIÓ QUE NO HI HA
ESPERANÇA, PERÒ EL PROBLEMA DEL
CÀNCER ÉS MOLT COMPLEX I NO ES
RESOLDRÀ EN ELS PRÒXIMS ANYS»**

Ocultar-ho seria com ens ha passat amb la crisi, que estàvem tan contents perquè no sabíem que estàvem en crisi. Hem de comunicar, tant científics com mitjans de comunicació, la complexitat tan enorme del càncer.

Les tècniques d'ultraseqüenciació permeten saber quines mutacions té cada tumor. És un primer pas.

Per descomptat, és fonamental. Ara bé, és només una part de l'equació. El fet que hi haja una mutació no ens diu com funciona, i menys encara ens diu com inhibir la proteïna mutada. Et faré una analogia. És com si jo ara et diguera que a Barcelona hi ha una cèl·lula terrorista que causarà un problema i et done el número de DNI de tota la gent que viu a Barcelona. Entre aquells números hi ha els terroristes, però com els identifiquem? No sabem on viuen, ni com són, quan actuaran... En relació al treball que fem nosaltres, la ruta de senyalització de Ras té unes quinze o vint quinases que són molècules contra les quals no és relativament complex fer un inhibidor. Un inhibidor selectiu ja és més difícil. El problema és que no sabem quines d'aquestes quinases són fonamentals. La complexitat



**«ELS CIENTÍFICS I ELS MITJANS
DE COMUNICACIÓ HEM DE COMUNICAR
LA COMPLEXITAT TAN ENORME
DEL CÀNCER»**

d'una cèl·lula és infinitament superior a la d'enviar un home a la lluna. Intervenir quan la funció d'una cèl·lula s'altera sense afectar la cèl·lula sana és un repte molt difícil. Jo sóc investigador, no veig el dia a dia del pacient de càncer, però del que estic convençut és que si un tumor de pàncrees té almenys dotze rutes mutades, si l'abordem amb un o dos fàrmacs no obtindrem més que un petit benefici. Si volem realment curar el tumor, hem d'atallar-ho en les dotze rutes mutades. Però quin és el problema? Que els fàrmacs tenen toxicitat. Si a un fàrmac que es tolera molt bé se li n'afegim un altre que es tolera molt bé i un altre més, arriba un moment en què ja no se'n tolera cap. Caldrà fer un esforç per dissenyar fàrmacs més específics, i això no serà gens fàcil.

Poc falaguer per a aquelles persones que pateixen la malaltia...

Pot fer la impressió que no hi ha esperança, però no, el que vull dir és que el problema és molt complex i no es resoldrà en els pròxims anys, encara falta molta investigació. La seqüenciació dels genomes és un petit primer pas, ara hem d'entendre com funciona i després trobar els instruments per a inhibir aquelles vies de senyalització que estan mutades.

Per a fer-ho, en el seu grup d'oncologia experimental del CNIO, han desenvolupat una nova classe de ratolí.

Utilitzem una nova generació de ratolins modificats genèticament, desenvolupats en els últims deu o dotze anys. Aquests animals són capaços de reproduir molt

fidelment la patologia humana. Ens hem centrat a investigar l'adenocarcinoma de pulmó, induït per l'oncògen K-Ras, i l'adenocarcinoma ductal de pàncrees. Sabem que Ras és la proteïna mutada en ambdós però no sabem com inhibir-la. En canvi, la via de senyalització de Ras són quinases, que en teoria sí que sabem bloquejar, però desconeixem quin és la més important. Què hem fet? Hem usat línies de ratolí en què hem eliminat aquella diana genèticament. De manera que teníem soques per a totes les quinases i anem veient què passa si eliminem una diana al 100 %, si el tumor persisteix o desapareix. I d'aquesta manera anem validant cadascuna d'aquestes quinases i veient quin diàna serà més important terapèuticament. Això ens dirà contra quines dianes, contra quines proteïnes, haurem de sintetitzar inhibidors i, a més, saber quin serà el resultat.

Després de vint anys investigant als EUA, el 1998 va tornar a Espanya amb l'encàrrec de posar en marxa el CNIO, que en poc de temps s'ha situat entre els millors centres del món d'investigació.

Estic molt feliç d'haver tornat a Espanya i haver tingut l'oportunitat de posar en marxa el centre. És una oportunitat que es presenta a molt poca gent. Ho vaig començar de zero i vaig tractar d'implantar un model de gestió diferent del que llavors era habitual al nostre país. Es basa en dues premisses: en primer lloc, que el centre no tinga funcionariat; contractes estables, sí, però no permanents, per a tota la vida. I en segon lloc, que el centre gestione el seu propi pressupost. Aquestes van ser les dues condicions que jo vaig imposar per a tornar a Espanya i me les van respectar. En deu anys, el CNIO es va col·locar entre els deu o dotze millors del món i això va ser una fita que mai abans havia passat en la història d'Espanya.

Va ser nomenat membre de l'Acadèmia Nacional de Ciències Americana, un privilegi al qual molt pocs espanyols han tingut accés.

Sí, i me'n sent molt orgullós. Va ser fa dos anys, em van triar membre en la secció d'oncologia, hematologia i medicina general. Només som setze estrangers i en totes les seccions de l'Acadèmia, hi ha cinc espanyols, entre ells Margarita Salas, Andreu Mas-Colell, Juan Luis Arsuaga i jo. Això sí que és important. Hi ha gent que diu que entrar en l'Acadèmia és realment el més important per a ells perquè és un reconeixement dels teus iguals, és a dir, són ells qui t'han de votar per a poder entrar-hi. ☺

Cristina Sáez. Periodista, Barcelona.