



MARIANO BARBACID

Bioquímico y director del grupo de oncología experimental del CNIO

«LA COMPLEJIDAD DE UNA CÉLULA ES INFINITAMENTE SUPERIOR A LA DE MANDAR UN HOMBRE A LA LUNA»

Cristina Sáez

«El cáncer no se erradicará nunca, porque es inherente al ser humano.» A muchos, afirmaciones como ésta de Mariano Barbacid (Madrid, 1949) les caen como un verdadero mazazo. Pero eso no hace que este eminente bioquímico y oncólogo deje de hablar con suma franqueza cuando se refiere a la enfermedad. No es para menos. Según la Organización Mundial de la Salud, afectará a uno de cada tres hombres y a una de cada cuatro mujeres en algún momento de sus vidas. «La sociedad tiene que saber la verdad, que el cáncer es muy complejo y que nunca se hallará una cura, sino que tendremos que emplear contra él todo un arsenal de armas», apostilla este científico, al frente del grupo de oncología experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Miembro de la prestigiosa Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, que Barbacid se focalizara en el estudio del cáncer después de terminar su doctorado en bioquímica fue, en cierta manera, casualidad. Para explicarse, a este oncólogo le gusta parafrasear algo que suelen afirmar los montañeros cuando les preguntan por qué escalan tal o cual pico. «Suelen responder que simplemente porque estaba ahí. Y a mí —confiesa— me ocurrió algo así con esta enfermedad.»

En 1982, en el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, consiguió aislar por primera vez un oncogén en un tumor humano, un gen que cuando está mutado es capaz de causar cáncer. En 1998 regresó a España después de veinte años investigando en Estados Unidos y lo hizo con el encargo de montar el CNIO, que en algo más de una década se ha colocado entre los mejores centros de investigación del mundo. Lo dirigió hasta el 2011, cuando decidió centrarse de nuevo sólo en investigación. El profesor Barbacid activó una red pionera de bancos de tumores y puso a punto un oncochip que permite desvelar las alteraciones moleculares que convierten una sola célula en cancerosa. Hace unos meses fue investido doctor *honoris causa* por la Universidad de Barcelona, una distinción más que se suma a su extensa lista de premios y reconocimientos.

«LA SOCIEDAD TIENE QUE ENTENDER QUE EL CÁNCER ES INHERENTE A NUESTRA EXISTENCIA»

Existe la percepción social de que últimamente vivimos inmersos en una especie de epidemia de cáncer. Que hay más gente enferma y que muere por esta enfermedad. ¿Es una apreciación o una realidad?

La sociedad tiene que entender que el cáncer es inherente a nuestra existencia. Esta enfermedad no es otra cosa que un proceso de envejecimiento de las células, concretamente del deterioro de los mecanismos de replicación del ADN y su reparación. A medida que nos hacemos mayores, parte de los procesos de reparación dejan de funcionar y se van acumulando mutaciones, que aumentan exponencialmente a partir de los cincuenta, los sesenta y, sobre todo, los setenta años.

Pero la gente joven también padece cáncer.

Hay personas que tienen la mala suerte de que, con menos mutaciones, pero en genes críticos, pueden desarrollar un cáncer a los treinta, cuarenta o cincuenta años. O puede que esas mutaciones se produzcan durante el desarrollo embrionario, que es el período en el que hay una actividad de división celular más alta, y que entonces el niño padezca un tumor pediátrico. La época en la que hay menor incidencia de cáncer es entre los 15 y los 45 años, pero nadie está libre de error.

Gracias a los avances en biomedicina de los últimos treinta años, los oncólogos insisten en que dos de cada tres cánceres se curan o se cronifican.

Hay más cánceres que enfermedades infecciosas. Nadie confunde el cólera con el sida, ni la gripe con la poliomielitis. Y sin embargo, la gente habla de cáncer de pulmón en genérico, cuando hay microcítico [de células pequeñas] y no microcítico [de células no pequeñas], que lo único que tienen en común es que aparecen en el pulmón. Entre ustedes, los comunicadores, y nosotros, los científicos, tenemos que hacer que la sociedad entienda que el cáncer no es una sola enfermedad y que, por tanto, no hay un fármaco que cure el cáncer, sino algún tipo de cáncer. Y hoy en día se puede

decir que la mitad de cánceres se curan. Y sí, hay cánceres que son crónicos, como la leucemia mielógena crónica, su nombre ya lo indica. O los tumores hormonales que son estrógeno-dependientes, como el de mama. Pero son sólo unos pocos. Un cáncer de páncreas, por ejemplo, no se cura. Si uno tiene la suerte de que al hacerle una cirugía de estómago le ven un pequeño tumor en el páncreas, se lo quitan y no se ha diseminado todavía, pues claro que se cura. Pero la supervivencia media de cáncer de páncreas a cinco años es prácticamente cero.

Aumenta la supervivencia pero las cifras de mortalidad debido a esta enfermedad apenas han variado en el último medio siglo. ¿Cómo se explica esa paradoja?

Es una pregunta muy buena que no me suelen hacer. Tiene una explicación: cuando hablamos de una supervivencia del cáncer a cinco años, eso no quiere decir que esa persona no muera después. Yo acabo de tener el caso de un amigo con un cáncer de colon, al que le pronostiqué un par de años y ha vivido ocho, a base de operaciones, de tratamientos, etc. Esta persona en las estadísticas aparece como curada porque ha sobrevivido más de cinco años, pero eso no quiere decir que no muera de cáncer. Parece una incongruencia, pero a pesar de que la supervivencia está aumentando, los fallecimientos siguen igual.

¿Qué factores incrementan las probabilidades de tener un cáncer?

Tres factores, principalmente. El primero es el tabaco, que está disminuyendo en los países occidentales. El segundo es la exposición descontrolada al sol, que también está disminuyendo porque la gente se protege cada vez más con cremas. Y el tercero, y quizás más desconocido, es el daño crónico. El tumor con más incidencia en el mundo es el carcinoma hepatocelular, un tumor de hígado. Ahí hay un daño crónico, que es el virus de la hepatitis, que no te mata pero está de forma crónica. Una persona que tiene pancreatitis crónica tiene veinte veces más probabilidades de desarrollar un cáncer de páncreas que otra sana.

¿Y si elimináramos estos tres factores?

Seguiría habiendo cáncer, es importante que la gente lo sepa. No es por darles una mala noticia,

«HAY MÁS CÁNCERES QUE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. NADIE CONFUNDE EL CÓLERA CON EL SIDA, PERO HABLAN DE CÁNCER DE PULMÓN EN GENÉRICO»

«NO ES POR DAR UNA MALA NOTICIA, PERO PERSONAS QUE NO FUMAN, QUE NO SE HAN QUEMADO AL SOL Y QUE NO TIENEN DAÑO CRÓNICO TAMBIÉN DESARROLLARÁN CÁNCER»

pero personas que no fuman, que no se han quemado al sol y que no tienen daño crónico también desarrollan cáncer. Tengo un caso de un amigo de mi mujer de 47 años, sanísimo, deportista, que tuvo cáncer de pulmón y duró seis meses. ¡No había fumado en su vida! Afortunadamente algo así le ocurre a muy pocas personas, pero puedes tener la mala

suerte de que las mutaciones de las que hablábamos antes se acaben convirtiendo en un tumor muy agresivo.

¿Por qué resulta tan difícil tratar esas mutaciones?

Vaya, ahora me estás pidiendo que te explique un fracaso... Bien, hay dos problemas fundamentales. Para empezar, estas mutaciones ocurren en un gen y afectan a la expresión de la proteína, que cambia su actividad. No obstante, esa proteína alterada es prácticamente idéntica a la proteína normal, cuya actividad es básica para el buen funcionamiento de la célula. Mi laboratorio en el CNIO justamente se centra en este tema. Trabajamos con una proteína llamada Ras, que está mutada cuando hay cáncer. Resulta tremendamente difícil encontrar diferencias entre la proteína normal y la mutada, por eso, ya de entrada, es muy difícil hacer algo que bloquee una y no la otra. Y luego está la actividad de esta proteína. En el laboratorio hemos eliminado tres proteínas Ras o ciertas proteínas que están en la vía de señalización de Ras. Y hemos visto que el ratón, el animal con que trabajamos, se nos muere en menos de quince días. El problema es que estamos tratando con un enemigo que es prácticamente igual que proteínas que nos son esenciales para vivir. De ahí que sea difícil encontrar una diana que podamos inhibir casi al 90% sin atacar a la célula sana.

A pesar de los avances en la comprensión de la enfermedad, la quimioterapia, la radioterapia y la intervención quirúrgica siguen siendo los tratamientos estándares más usados.

Sí, la quimio de toda la vida es muy eficaz. Pero ahora estamos viendo que incluso fármacos que han tenido muy buen resultado en el tratamiento de tumores, al cabo de un tiempo se vuelven ineficaces, porque las personas acaban desarrollando resistencias. La célula tumoral es un ente cambiante, con una evolución rapidísima. Además, el propio tumor no es un tumor, sino varios. Una célula comienza a acumular



«LA QUIMIOTERAPIA ES MUY EFICAZ. PERO AHORA ESTAMOS VIENDO QUE INCLUSO FÁRMACOS QUE HAN TENIDO MUY BUEN RESULTADO, AL CABO DE UN TIEMPO SE VUELVEN INEFICACES»

mutaciones y en un momento determinado distintos clones comienzan a mutar de forma distinta. Cuando se le practica una biopsia del tumor a un paciente de cáncer, se extrae un pedazo de tumor y se secuencian su ADN. Ahí vamos a encontrar una mutación, pero es posible que sólo esté en el 30% de ese tumor. El cáncer es muchísimo más complejo de lo que pensábamos. Deberíamos, y de hecho ya existe la posibilidad gracias a las nuevas técnicas de ultrasecuenciación, poder secuenciar el genoma humano de cada paciente y el genoma del tumor, porque así sabríamos todas las mutaciones que tiene. ¿Sabes cuántas mutaciones tiene de media por ejemplo el adenocarcinoma de pulmón?

¿100? ¿200? ¿500?

Unas 30.000 en el genoma. Los cuatro tipos de cáncer que más mutaciones tienen son el melanoma, el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma escamoso de pulmón y el de vejiga. Y los cuatro tienen un componente mutacional externo: el tabaco y el sol. Y no es una hipótesis, sino que está ya documentado. Tenemos un

«PUEDE DAR LA IMPRESIÓN DE QUE NO HAY ESPERANZA, PERO EL PROBLEMA DEL CÁNCER ES MUY COMPLEJO Y NO SE VA A RESOLVER EN LOS PRÓXIMOS AÑOS»

enemigo complejísimo, como si tuviéramos una infección por cien virus distintos a la vez. Y es importante que la sociedad sea consciente de ello. Ocultarlo sería como nos ha pasado con la crisis, que estábamos tan contentos porque no sabíamos que estábamos en crisis. Hay que comunicar, tanto científicos como medios de comunicación, la complejidad tan enorme del cáncer.

Las técnicas de ultrasecuenciación permiten saber qué mutaciones tiene cada tumor. Es un primer paso.

Por supuesto, es fundamental. Ahora bien, es solo una parte de la ecuación. El hecho de que haya una mutación no nos dice cómo funciona, y menos aún nos dice cómo inhibir la proteína mutada. Te voy a poner una analogía. Es como si yo ahora te dijera que en Barcelona hay una célula terrorista que va a causar un problema y te doy el número de DNI de toda la gente que vive en Barcelona. Entre esos números están los terroristas, pero ¿cómo los identificamos? No sabemos dónde viven, ni cómo son, cuándo van a actuar... En relación al trabajo que hacemos nosotros, la ruta de señalización de Ras tiene unas quince o veinte quinasas,

que son moléculas contra las cuales no es relativamente complejo hacer un inhibidor. Un inhibidor selectivo ya es más difícil. El problema es que no sabemos cuáles de esas quinasas son fundamentales. La complejidad de una célula es infinitamente superior a la de mandar un hombre a la luna. Intervenir cuando la función de una célula se altera sin afectar a la célula sana es un reto muy difícil. Yo soy investigador, no veo el día a día del paciente de cáncer, pero de lo que estoy convencido es de que si un tumor de páncreas tiene al menos doce rutas mutadas, si lo abordamos con uno o dos fármacos no vamos a obtener más que un pequeño beneficio. Si queremos realmente curar el tumor, tenemos que atajarlo en las doce rutas mutadas. ¿Pero cuál es el problema? Que los fármacos tienen toxicidad. Si a un fármaco que se tolera muy bien se le añade otro fármaco que se tolera muy bien y otro más, llega un momento en el que ya no se tolera ninguno. Va a haber que hacer un esfuerzo para diseñar fármacos más específicos, y eso no va a ser nada fácil.



Jordi Play

**«LOS CIENTÍFICOS
Y LOS MEDIOS DE
COMUNICACIÓN TENEMOS
QUE COMUNICAR LA
COMPLEJIDAD TAN ENORME
DEL CÁNCER»**

Poco halagüeño para aquellas personas que padecen la enfermedad...

Puede dar la impresión de que no hay esperanza, pero no, lo que quiero decir es que el problema es muy complejo y no se va a resolver en los próximos años, todavía falta mucha investigación. La secuenciación de los genomas es un pequeño primer paso, ahora tenemos que entender cómo funciona y luego encontrar los instrumentos para inhibir esas vías de señalización que están mutadas.

Para ello, en su grupo de oncología experimental del CNIO han desarrollado una nueva clase de ratón.

Utilizamos una nueva generación de ratones modificados genéticamente, desarrollados en los últimos diez o doce años. Estos animales son capaces de reproducir muy fielmente la patología humana. Nos hemos centrado en investigar el adenocarcinoma de pulmón, inducido por el oncogén K-Ras, y el adenocarcinoma ductal de páncreas. Sabemos que Ras es la proteína mutada en ambos pero no conocemos cómo inhibirla. En cambio, la vía de señalización de Ras son quinasas, que en teoría sí sabemos bloquear, pero desconocemos cuál de ellas es la más importante. ¿Qué hemos hecho? Hemos usado líneas de ratón en las que hemos elimina-

do esa diana genéticamente. De manera que teníamos cepas para todas las quinasas y vamos viendo qué ocurre si eliminamos una diana al 100%, si el tumor persiste o desaparece. Y de esta forma vamos validando cada una de esas quinasas y viendo qué diana va a ser más importante terapéuticamente. Eso nos dirá contra qué dianas, contra qué proteínas, deberemos sintetizar inhibidores y, además, saber cuál va a ser el resultado.

Tras veinte años investigando en EEUU, en 1998 volvió a España con el encargo de poner en marcha el CNIO, que en poco tiempo se ha situado entre los mejores centros del mundo de investigación.

Estoy muy feliz de haber vuelto a España y haber tenido la oportunidad de poner en marcha el centro. Es una oportunidad que se presenta a muy poca gente. Lo empecé de cero y traté de implantar un modelo distinto de gestión al que entonces era habitual en nuestro país. Está basado en dos premisas: en primer lugar, que el centro no tenga funcionariado; contratos estables sí, pero no permanentes, de por vida. Y en segundo lugar, que el centro gestione su propio presupuesto. Esas fueron las dos condiciones que yo impuse para volver a España y me las respetaron. En diez años, el CNIO se colocó entre los diez o doce mejores del mundo y eso fue algo que nunca antes había pasado en la historia de España.

Fue nombrado miembro de la Academia Nacional de Ciencias Americana, un privilegio al que muy pocos españoles han tenido acceso.

Sí, y me siento muy orgulloso. Fue hace dos años, me eligieron miembro en la sección de oncología, hematología y medicina general. Sólo somos dieciséis extranjeros y en todas las secciones de la Academia hay cinco españoles, entre ellos Margarita Salas, Andreu Mas-Colell, Juan Luis Arsuaga y yo. Eso sí que es importante. Hay gente que dice que entrar en la Academia es realmente lo más importante para ellos porque es un reconocimiento de tus iguales, es decir, que te tienen que votar tus pares para poder entrar. ☺

Cristina Sáez. Periodista, Barcelona.