

MARIANO BARBACID / Director del CNIO y descubridor del primer oncogén humano hace 25 años

“El 90% del proceso tumoral ocurre sin que nos demos cuenta”

MAYKA SÁNCHEZ, Madrid
D el 3 al 6 de octubre se reunieron en Madrid reputados investigadores en cáncer, en un simposio copatrocinado por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y la revista científica *Nature*. El motivo fue conmemorar la identificación o aislamiento del primer oncogén humano en EE UU por el equipo del investigador español Mariano Barbacid, promotor y director del CNIO. Un primer trabajo, publicado en mayo de 1982 en la revista de la Academia de las Ciencias de EE UU, y tres más aparecidos a lo largo del mismo año en *Nature*, marcaron el comienzo de una nueva era en la investigación oncológica.

Aunque Mariano Barbacid, su principal investigador, subraya que es el resultado de muchos esfuerzos y también del trabajo desarrollado antes por otros científicos, admite que “supuso un paso importante, pero un paso más en una larga e interminable caminata”. No obstante, insiste en que este hito fue posible gracias al desarrollo de una avanzada tecnología por científicos como el holandés Van der Erb y los norteamericanos Michael Wigler y Richard Axel. Tampoco olvida citar al español Ángel Pellicer, que formaba parte del equipo de Wigler y Axel, y que alertó a Barbacid de la existencia de esa tecnología y le instruyó en ella.

En estos 25 años se han identificado más de 360 genes mutados (casi el 2% del genoma humano) en al menos uno de los más de cien tipos de tumores malignos conocidos. “Quizás esta aportación haya representado el inicio de la llamada oncología molecular en el cáncer humano, disciplina que ha revolucionado su investigación al dejarnos penetrar en algunos misterios de las alteraciones genéticas que inducen la aparición del tumor. Sin embargo, el gran problema de esta enfermedad es que el 90% del proceso tumoral ocurre sin que nos demos cuenta. Y, cuando da la cara, la lucha es dura y difícil”, reconoce.

Barbacid advierte que hay que distinguir entre la prevención del cáncer y su detección precoz: “Prevención es un término que gusta mucho emplear a los políticos. Pero debemos ser realistas y aceptar que la mayoría de los tumores hoy no se pueden prevenir. Y con los que sí podríamos hacerlo, como es el de pulmón, no nos lo tomamos en serio”.

El director del CNIO se lamenta de que, aunque todo el mundo dejase de fumar y de exponerse en exceso al sol, o se erradicaran mediante la vacunación los virus de la hepatitis B y del papiloma humano, responsables del hepatocarcinoma primario y del cáncer de cervix o cuello de útero, respectivamente, el cáncer seguiría siendo uno de los principales retos de la medicina actual, puesto que “un importante porcentaje de tumores, como mama, colon, páncreas, próstata, linfomas o sarcomas, no son hoy en día prevenibles”.



Mariano Barbacid en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en Madrid. / MANUEL ESCALERA

“La importancia de los oncogenes es obvia, pues sin mutaciones que generen oncogenes e inactiven genes supresores de tumores no hay cáncer”

“Un grupo importante de tumores, como los de mama, colon, páncreas, próstata, o los linfomas y sarcomas, no son hoy en día prevenibles”

“En los próximos años seremos testigos de una avalancha de información molecular que arrojará datos relevantes para entender el cáncer”

Otra cosa, según aclara, es la detección precoz, que no diagnóstico precoz, en tanto que “el diagnóstico del tipo de tumor siempre es posible tras la detección”. Además subraya que los tumores, antes de diseminarse por el organismo, no representan en su mayoría una seria amenaza para la salud, ya que serían extirpados quirúrgicamente.

“La metástasis”, asegura, “es una de las áreas más complejas de la oncología. Investigaciones como las del grupo del español Joan Massagué, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, y publicadas este año en *Nature*, suponen un gran avance. Es verdad que en más del 90% de los casos de neoplasia maligna, el proceso de metástasis es el responsable del mal pronóstico y de la muerte”.

La trascendencia clínica del descubrimiento del primer oncogén es obvia, según Barbacid, “porque sin mutaciones que generen oncogenes e inactiven genes supresores de tumores no hay cáncer”. Desde aquel año de 1982 se han identificado más de 360 genes mutados en algún tipo de tumor, pero “si contásemos los genes implicados, aunque no necesariamente mutados, el número ascendería notablemente, tal vez hasta alcanzar el 10% del genoma humano”, añade.

Asegura que la identificación del primer oncogén y la posterior definición del genoma humano son dos descubrimientos no ligados entre sí conceptualmente: “Pienso que el genoma se habría conocido igual con o sin oncogenes. Gracias a ese conocimiento y a la simplificación de las técnicas de secuenciación del ADN es posible también secuenciar los genomas de los tumores”, explica.

“Los primeros resultados”, añade, “son estremecedores, ya que revelan una gran cantidad de mutaciones. Ahora habrá que ver cuáles de ellas son relevantes y cuáles son accidentales. Esto llevará tiempo. Si, como se prevé, en los próximos años secuenciar un genoma, sea de una célula sana o de un tumor, puede hacerse en pocas semanas y a costes asequibles, seremos testigos de una auténtica avalancha de información molecular que, sin duda, arrojará datos relevantes para comprender los complejos mecanismos del cáncer”.

¿Para cuándo se establecerá en la práctica clínica de forma rutinaria el diagnóstico genético o molecular de cada tumor, con independencia de su localización? “Ya se está haciendo”, responde, “aunque no con todos los tipos de tumores. Evidentemente, esto no se hará hasta que la información que aporte sea de interés

vital para el oncólogo a la hora de tratar a sus pacientes”.

Barbacid no ve viable, para un diagnóstico precoz, realizar análisis genéticos de susceptibilidad a padecer determinados tumores, exceptuando el cáncer familiar. El riesgo o las probabilidades de presentar hoy en día un tumor, sin componente hereditario, son tan escasas y aportan tan poca información, que no justifican los chequeos periódicos de este tipo.

“Otra cosa”, matiza, “es el conocimiento y macroanálisis de las diferencias de unos elementos llamados nucleótidos, que hacen que cada ser humano sea distinto a otro. Éste sí es un área de la genética con mucho futuro”.

¿Por dónde van, entonces, los tiros para atajar, controlar o curar el cáncer? A este respecto Barbacid advierte de que la sociedad “debe tener muy presente que el cáncer son más de cien enfermedades”. Y destaca que, del mismo modo que los procesos infecciosos se han ido controlando a lo largo de los siglos pero aún quedan algunos por curar, se irá avanzando en el control y curación de los distintos tipos de cáncer, incluidos los que ya se curan, que son en torno al 50%.

Reconoce, no obstante, que los tumores más indolentes o fáciles de combatir por el momento son ciertas neoplasias de la sangre que pueden mantenerse en estado crónico durante años, al igual que ciertos tumores hormonodependientes, como el de próstata.

Barbacid apuesta por la investigación traslacional, que pretende llevar a la práctica clínica lo antes posible las investigaciones básicas. Así, manifiesta que en el CNIO se está dedicando la mitad de los recursos a ese tipo de investigación, incluyendo el Programa de Terapias Experimentales, uno de los pocos desarrollados en Europa exclusivamente dedicado al descubrimiento y diseño de nuevos fármacos al margen de la industria farmacéutica.

PÍLDORAS

● Acción biológica del ajo

Investigadores de la Universidad de Alabama en Birmingham (EE UU) han descubierto un mecanismo molecular que podría explicar por qué resulta beneficioso para el organismo el consumo de ajo. Los autores del trabajo han descubierto que los glóbulos rojos procesan los componentes del ajo digerido y producen un mensajero celular denominado sulfuro de hidrógeno (H₂S), que relaja los vasos sanguíneos y aumenta el flujo de la sangre. El H₂S, aunque venenoso a concentraciones elevadas, es esencial a niveles reducidos para los mecanismos de señalización celular. Según los autores del trabajo, el consumo de ajo probablemente fomenta el suministro natural de sulfuro de hidrógeno. El estudio se ha publicado esta semana en la edición digital de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS).

● Diarrea infantil

La gastroenteritis aguda en los niños representa el 10% de las urgencias infantiles, según la Asociación Española de Pediatría (AEP). Sigue siendo una razón importante de consulta y hospitalización, incluso en los países desarrollados. En los subdesarrollados es causa de una alta tasa de morbilidad. El rotavirus es el agente infeccioso más común, sobre todo en lactantes y menores de cinco años. Bacterias como la salmonela y el *Campylobacter*, presentes en los alimentos, también pueden producirla, así como el parásito *Giardia lamblia*, que suele darse durante el periodo escolar, ya que se transmite por contacto físico entre un foco contaminado y la saliva de los niños.— M. S.

● Detección del Alzheimer

Investigadores de la Universidad de Stanford en California (EE UU) han descubierto un conjunto de marcadores biológicos en el plasma que podrían permitir identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Los investigadores han descubierto 18 proteínas señalizadoras en el plasma que pueden clasificar a los pacientes con Alzheimer al compararlos con pacientes con otros tipos de demencia o comparados con individuos control. Según los investigadores, estos mismos marcadores pueden por ello predecir qué pacientes con deterioro cognitivo leve desarrollarán la demencia característica del Alzheimer. El conjunto de marcadores podría ser utilizado para realizar tratamientos precoces sólo a los pacientes que se fueran a beneficiar más de ellos. El trabajo se publica en la edición digital de la revista *Nature Medicine*.

● Aerosoles y asma

El uso de aerosoles de limpieza podría dar lugar al 15% de los casos de asma en adultos, según un estudio del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona que se publica en la edición digital del *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. El estudio muestra que el uso de aerosoles y ambientadores hasta una sola vez a la semana puede aumentar en los adultos el riesgo de desarrollar asma. El efecto ya había sido comprobado en limpiadores profesionales.