

Madrid, martes 17 de agosto de 2021

“Los tratamientos personalizados aumentarán la esperanza y calidad de vida de los enfermos de cáncer”

- El genetista **Andrés Aguilera** dirige el Cabimer, en Sevilla, centro de referencia en investigación biomolecular, donde se estudian los mecanismos del cáncer y de la metástasis



Andrés Aguilera, director del Cabimer, investiga la inestabilidad del genoma. / Cabimer

El genetista **Andrés Aguilera** (Larache, Marruecos, 64 años) estudia uno de los mecanismos cruciales para conocer las mutaciones que dan lugar a los cánceres: la inestabilidad del genoma, es decir, las alteraciones en la transmisión de la información genética de una célula a otra durante la reproducción celular. Investigador y catedrático de Genética de la Universidad de Sevilla, Aguilera dirige uno de los centros de Biomedicina de referencia en España, el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer), en Sevilla, un centro mixto del CSIC, la Universidad de

Sevilla, la Universidad Pablo de Olavide y la Junta de Andalucía. La revista Nature lo ha incluido entre los cien más importantes del mundo en investigación biomolecular. Entre otras enfermedades, el Cabimer indaga en los mecanismos moleculares de los tumores y de la metástasis para identificar dianas terapéuticas que permitan atacar el cáncer, mientras se ensayan tratamientos en modelos preclínicos.

Formado en Nueva York y Darmstadt y miembro de la Real Academia Sevillana de Ciencias, Aguilera asegura que su mayor premio será ver cómo la genética y biología molecular impulsan los mayores avances en Biomedicina en los próximos años. Subraya que la investigación ya está consiguiendo mejorar el diagnóstico precoz en muchos tipos de cáncer y augura que los tratamientos personalizados permitirán mejorar la esperanza y la calidad de vida de los enfermos.

Pregunta: El cáncer causa la muerte de casi dos millones de europeos cada año. ¿Es el cáncer el mayor reto de la biomedicina de la década?

Respuesta: Sin duda, ha sido y seguirá siendo el mayor reto, fundamentalmente por el estilo de vida y el envejecimiento de la población. No en vano, la Comisión Europea lo incluye como uno de los cinco grandes retos sociales dentro del programa Horizonte Europa [el plan plurianual de financiación de la I+D+I de la UE]. Sólo en España, el cáncer mata a más de cien mil personas cada año. Pero por supuesto, sin dejar de lado los retos sobre posibles nuevas epidemias y pandemias como las que estamos viviendo actualmente y enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.

P: Dice el Nobel Paul Nurse que nunca eliminaremos el cáncer del todo porque es resultado de la capacidad de las células para adaptarse y evolucionar. Pero que llegaremos a detectarlo antes y tratarlo mejor hasta perderle el miedo. ¿Está de acuerdo?

R: Completamente. Conseguiremos diagnosticarlo antes, esto es ya un hecho para muchos tipos de cánceres, y con tratamientos cada vez más personalizados lograremos aumentar la calidad y la esperanza de vida de las personas que sufran estas patologías. Pero aún quedan tipos de cánceres que no se pueden detectar de forma precoz y con una altísima tasa de mortalidad, como el glioblastoma o el cáncer de páncreas.

P: ¿El aumento de la esperanza de vida hará aflorar más cánceres?

R: Es ya un hecho. Aunque puede aparecer a cualquier edad, el cáncer es una enfermedad del envejecimiento. Cuanto más vivamos, más alta será la frecuencia de personas con cáncer en la población.

P: El Cabimer es uno de los centros mixtos del CSIC más destacados en investigación sobre el cáncer y fue elegido por Nature en 2019 entre las 100 instituciones más destacadas del mundo en biomedicina. ¿Cómo organiza la investigación del cáncer?

R: En Cabimer hay grupos de investigación especializados en diferentes áreas de la Biomedicina, con abordajes diferentes y complementarios. En cáncer, investigamos sobre modelos celulares de tumores con alteraciones en los genes BRCA2, SWI/SNF, mTOR, ATRX, el metabolismo de la glutamina, las securinas, microARN, el factor TRAIL de muerte celular y la reparación de roturas cromosómicas. Esto lo complementamos

con modelos murinos [ratones] que expresan el oncogen Myc o inactivados para el supresor de tumores p53, para entender los mecanismos que dan origen al tumor y la transición epitelio-mesénquima que constituyen el origen de las metástasis. El objetivo es definir posibles dianas terapéuticas, así como el efecto de diferentes tratamientos en modelos preclínicos o en cáncer pediátrico. Algunos de estos proyectos están financiados por fundaciones como la Asociación Española Contra el Cáncer, Vencer el Cáncer, Worldwide Cancer Research del Reino Unido, La Ligue Contre le Cancer de Francia, o compañías farmacéuticas como PharmaMar.

P: Su departamento estudia los genomas, incluido el origen de la inestabilidad del genoma, que es una patología celular clave en muchas células cancerígenas. ¿En qué consiste esta inestabilidad?

R: El material genético, el ADN, se transmite de generación a generación de forma fidedigna. Sin embargo, existen patologías celulares, que se dan en las células cancerígenas, que hacen que dicha información cambie a una tasa anormalmente elevada en muchos casos debido a alteraciones de los mecanismos de replicación y reparación del ADN y la cromatina. Esto hace que se acumulen mutaciones y reorganizaciones cromosómicas que afectan al programa de expresión genética celular aumentando la probabilidad de afectar a supresores tumorales y genes implicados en metástasis, responsables de la aparición de tumores y su expansión.

P: Un segundo departamento del Cabimer trabaja en división y muerte celular, así como en el metabolismo y transmisión de señales que hacen posible la división. ¿Por qué es importante estudiar estos mecanismos para conocer el cáncer?

R: Conocer cómo operan a nivel molecular los mecanismos de señalización que controlan el crecimiento, la división, el metabolismo y la proliferación celular, cómo están descontrolados en la célula tumoral, y, sobre todo, cómo podemos atacarlos para eliminar selectivamente células tumorales en los pacientes es un objetivo primordial en la lucha contra el cáncer. También es prioritario entender el metabolismo de las células cancerosas, ya que abre las puertas a poder usar la nutrición como herramienta terapéutica para tratar el cáncer.

P: Uno de los grandes obstáculos en investigación sobre el cáncer es trasladar la investigación básica a la práctica clínica. ¿Cómo se puede superar esta brecha?

R: Hay que ser prudentes en este sentido. No nos podemos saltar determinados pasos, ya que cualquier investigación en humanos tiene sus riesgos, por lo que antes hay que haber pasado por modelos murinos [ratones] mínimamente. Uno de los grandes problemas de los ensayos clínicos, sin embargo, deriva de que supone un alto coste económico, y es el momento en que la colaboración empresa-sistema sanitario público se hace más necesaria. Establecer mecanismos y fórmulas que faciliten esto, además de promover mejores vías de financiación y coordinación, es uno de los caminos a desarrollar.

P: ¿Cuáles han sido los mayores avances en genética y en biología molecular del cáncer de los últimos 20 años?

R: Se ha avanzado en el diagnóstico y en nuevas terapias dirigidas contra cánceres específicos, siempre teniendo en cuenta que cada cáncer es una enfermedad diferente. Destaca, sin embargo, las inmunoterapias que ya en un número de casos está dando resultados muy alentadores y constituyen una vía que genera grandes expectativas. También cabría destacar la generación masiva de secuencias de genomas de células cancerígenas de miles de pacientes, disponibles en bases de datos públicas, que están acelerando la identificación de nuevos genes candidatos a estar implicados en cáncer, y van a constituir una información clave para tratamientos personalizados. El desarrollo de las biopsias líquidas, que permite un diagnóstico temprano poco invasivo, es un enorme avance en este sentido.

P: La investigación del cáncer se ha fijado en las mutaciones génicas y la inestabilidad cromosómica, y recientemente se enfoca hacia las disciplinas ómicas, como la proteómica y transcriptómica. ¿En qué consisten?

R: Son todos abordajes necesarios y que siguen implementándose. Aún es fundamental asociar la aparición de tumores a mutaciones en genes, pues eso es lo que nos permite identificar los supresores tumorales implicados en cada tumor. La proteómica y transcriptómica son un conjunto de técnicas que permiten tener información de todas las proteínas y la expresión de todos los genes de un tumor o en un tejido, por lo que se consigue una caracterización global que permite entender todos los procesos afectados a la vez y diferenciar mucho mejor unos tumores de otros. Lo que antes considerábamos un tipo de tumor hoy vemos con estas técnicas que se trata de varios subtipos diferentes que, por ejemplo, reaccionan de diferente forma ante terapias. Estas técnicas están en la base de la medicina personalizada.

P: ¿Cómo puede contribuir la investigación básica a la mejora del diagnóstico?

R: Mediante la identificación de nuevas mutaciones y alteraciones moleculares asociadas específicamente a tipos de cánceres, además de la identificación de adiciones específicas de las células tumorales que puedan ser dianas de terapia. Ello permite diseñar herramientas de detección de las mismas para diagnóstico.

P: ¿Y en los tratamientos?

R: De la misma forma. La identificación de proteínas mutadas y estructuras moleculares ligadas a tumores permite buscar fármacos que actúen sobre ellas para eliminar específicamente a las células tumorales.

P: El nuevo programa marco europeo de I+D+I, Horizonte Europa, incluye una misión dedicada a la investigación del cáncer. ¿Cómo va a impulsar la investigación oncológica?

R: Introduciendo más fondos en el sistema y facilitando la interconexión de los grupos de investigación básicos y clínicos entre diferentes países europeos. Es necesario en este caso una implicación de los organismos nacionales, en España especialmente el ISCIII [Instituto de Salud Carlos III], que permita una mayor participación de grupos básicos no asociados a hospitales o redes sanitarias.

P: ¿Cómo podría impulsarse la investigación del cáncer en España?

R: Apostando por un trabajo coordinado entre grupos diferentes, poniendo más fondos para proyectos y contratación de personal cualificado, facilitando el acceso de los investigadores básicos a la investigación clínica y hospitalaria, así como aumentando los fondos de investigación del sistema sanitario más allá de los Institutos o Redes Sanitarias.

P: El Libro Blanco del CSIC sobre Biomedicina menciona la necesidad de crear un instituto virtual del cáncer en el CSIC que aglutine investigadores básicos, traslacionales y clínicos, en coordinación con universidades y hospitales. ¿Cómo debería organizarse?

R: Investigadores del Cabimer, y en particular nuestro vicedirector Raúl V. Durán, han tenido una participación fundamental en la coordinación y desarrollo del Reto Cáncer del Libro Blanco del CSIC, donde se propone la creación de un instituto virtual del cáncer en el CSIC. Dicha estructura debería proporcionar una coordinación nacional para la investigación del cáncer entre los equipos del CSIC, promoviendo el trabajo colaborativo interno entre los equipos del CSIC, y aumentando la visibilidad del cáncer dentro del CSIC y en el resto de estructuras científicas nacionales e internacionales.

P: ¿Cómo puede beneficiar la multidisciplinariedad del CSIC a la investigación del cáncer, con equipos que investigan en farmacología, nanotecnología, fotónica...?

R: La multidisciplinariedad es una capacidad distintiva del CSIC. A día de hoy es innegable que la solución a problemas biosanitarios complejos, tales como el cáncer, vendrá de la mano de la implementación de aproximaciones multi- e interdisciplinares. El instituto virtual del cáncer del CSIC daría un soporte inmejorable para la coordinación de equipos CSIC pertenecientes a distintas disciplinas.

P: ¿Por qué es tan importante tener continuidad en la financiación de la investigación que aportan las agencias públicas?

R: La investigación no es algo que se pueda parar. Si se detiene un año una investigación que ha costado varios hasta llegar a un punto determinado, retomar ese momento tras un parón cuesta el doble o el triple. Pero, sobre todo, tengamos en cuenta que toda investigación se hace con objeto de obtener resultados aplicables a la sociedad y que en lo posible pueda recuperar para ésta, parte de los fondos invertidos con objeto de poder seguir investigando. En investigación ser los primeros en obtener unos resultados y licenciar patentes es fundamental. Hoy por hoy, el sistema de investigación internacional es un sistema competitivo; no lo podemos perder de vista.

P: ¿Cuál debe ser el papel de las empresas en la financiación de la investigación del cáncer?

R: Las empresas deben implicarse más en la investigación tomando más riesgos y con una mentalidad menos cortoplacista. La investigación es una tarea de muy largo recorrido, y las empresas deberían interesarse más por los resultados que se obtienen en la investigación pública antes de que haya indicios de posibles éxitos. En este sentido,

más que las empresas, quizás se echa de menos en este país la entrada de fondos de inversión en proyectos de investigación nacionales.

P: ¿Se deben comunicar los avances exitosos en pruebas con ratones, cuando son muy prematuros, o es mejor esperar a que avancen los ensayos clínicos?

R: Comunicar es siempre bueno. Por una parte, se consigue llamar la atención sobre la importancia de invertir en investigación. Por otra parte, una mayor implicación de los investigadores, y los medios, en difundir aportando conocimiento es esencial para valorar las comunicaciones científicas en su justa medida y saber en qué se usan los fondos de los contribuyentes. Otra cosa diferente es usar esas comunicaciones para crear falsas expectativas, que acusan especialmente los enfermos; con este aspecto hay que tener cuidado.

Erika López / CSIC Comunicación