

Madrid, martes 31 de agosto de 2021

Eugenio Santos: “La meta es convertir el cáncer en una enfermedad crónica”

- **El codescubridor de los primeros oncogenes humanos Eugenio Santos dirige el Centro de Investigación del Cáncer, donde se combina investigación básica con práctica clínica**



Eugenio Santos descubrió los oncogenes de la familia Ras, presentes en el 30% de tumores. / CIC

El biólogo molecular **Eugenio Santos** (Salamanca, 68 años) marcó a principios de los ochenta dos grandes hitos para conocer el origen del cáncer. Mientras trabajaba en un laboratorio del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU junto a Mariano Barbacid, logró

la clonación del primer oncogén humano (un gen que puede generar cáncer), el H-Ras, y su activación por una mutación puntual. Dos años después demostró la estrecha relación del oncogén K-Ras con el desarrollo del cáncer de un paciente. El descubrimiento de los oncogenes de la familia Ras, que están presentes en el 30% de tumores, fue un progreso notorio para conocer los mecanismos genéticos que desencadenan los cánceres y abrió el campo de la oncología molecular.

En 2000, ya de vuelta en España, consiguió otro objetivo: poner en marcha un centro de investigación oncológica integral, siguiendo el modelo de los Comprehensive Cancer Center de EEUU, que aúna investigación básica, clínica y aplicada. Así nació el Centro de investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), de titularidad mixta del CSIC y la Universidad de Salamanca, que es un referente nacional en investigación oncológica.

Pregunta: ¿Llegaremos algún día a eliminar el cáncer?

Respuesta: A nivel básico o biológico, el problema del cáncer está íntimamente ligado con el envejecimiento. Se logrará en algún momento eliminarlo del todo, y prueba de esto es la mejora de supervivencia que estamos alcanzando cada año de un 1,5-2% respecto al año anterior. En los años ochenta, cuando descubrimos los oncogenes había un 30% aproximado de supervivencia y ahora estamos en más del 65%. Estos datos son indicativos de que algún día conseguiremos eliminar del todo el cáncer. No sabemos exactamente cuándo, pero lo conseguiremos.

P: ¿El objetivo es que el cáncer llegue a convertirse solo en una enfermedad crónica?

R: Efectivamente. De hecho, estamos inmersos en este proceso. La primera meta es trabajar para convertir el cáncer en una enfermedad crónica. De manera que no moriremos de cáncer, pero sí moriremos con cáncer. Otro objetivo a más largo plazo es la terapia génica, es decir, recuperar los genes que están modificados o mutados en el cáncer. En este sentido, cada vez vamos teniendo mejores vectores de terapia génica y mejores tecnologías. La PCR ha sido clave en muchos años y ahora la tecnología CRISPR es elemental para recorrer este camino de corrección de mutaciones que persigue la terapia génica.

P: Usted ha explicado que las células dan tres respuestas a las señales que reciben del exterior: crecer, parar de crecer y especializarse, o morir. Determinados genes regularían cada una de estas tres opciones. ¿Se pueden entender los oncogenes como aceleradores que quedan bloqueados y frenos que se rompen y provocan que la célula prolifere sin parar de forma autónoma?

R: Se entienden como las dos cosas. Con los genes del cáncer podemos hacer una similitud con el freno y el acelerador de un coche. Del mismo modo que cuando se rompe el freno o se bloquea el acelerador podemos tener un accidente, cuando mutan los genes el accidente (siguiendo esta comparativa) sería el cáncer. En los genes supresores y en los protooncogenes que generan el cáncer, unos tienen características de freno y otros de acelerador, y ambos son elementos fundamentales de control en la proliferación celular. Puede fallar el freno, el acelerador e incluso pueden fallar los dos, que es lo que suele ocurrir en cáncer, y dar lugar a un proceso tumoral.

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

R: Lo primero fue demostrar, conceptualmente, la relación de los genes con el origen del cáncer, que es la investigación que realizamos en los años ochenta. Posteriormente, ha habido avances tecnológicos enormes, principalmente de ingeniería genética; como la secuenciación masiva, las PCR, que permiten hacer diagnósticos y pronósticos muy potentes, y más recientemente, por ejemplo, se ha desarrollado la técnica de edición genética CRISPR.

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: Mediante la investigación traslacional del cáncer, es decir, transfiriendo los resultados de la investigación del laboratorio a la investigación clínica. La expresión from bench to bedside [desde el laboratorio a la cama del paciente] refleja precisamente lo que tratamos de hacer en el CIC, siguiendo el modelo de los Comprehensive Cancer Center de EEUU. En nuestro centro seguimos el modelo traslacional porque creemos que es el más eficiente para aplicar en la asistencia médica los resultados de la investigación del cáncer.

P: ¿En qué consiste un fármaco específico dirigido contra un oncógeno?

R: Desde los años noventa hemos identificado unos 500 o 600 genes que tienen que ver con el inicio del cáncer. También durante estos años distintos laboratorios están diseñando moléculas dirigidas específicamente contra cada uno de estos genes (freno o acelerador), es lo que se llama bioterapias o terapias dirigidas. Este tipo de terapias sólo toca un gen o proteína específico, el agente productor del cáncer y, en consecuencia, evitamos los efectos secundarios dañinos en las células normales, de la quimioterapia convencional, que atacaba indiscriminadamente células normales y oncogénicas. Si buscamos una analogía, la quimioterapia convencional era como la bomba atómica que arrasaba todo, mientras que la terapia dirigida serían misiles dirigidos específicamente al sitio donde se está originando el tumor.

Conviene tener presente, además, que en un tumor no hay un único gen afectado, sino varios. A partir de las terapias destinadas al VIH aprendimos que una terapia múltiple evitaba la aparición de resistencias. Algo similar ocurre en el cáncer; cuando se aplican fármacos individualmente a un paciente, acaban apareciendo resistencia a los tratamientos. Para evitar esta respuesta negativa, lo más efectivo es aplicar una terapia múltiple que ataca a varios genes a la vez.

P: ¿Es posible que se consigan fármacos específicos para cada uno de los 400 o 500 oncogenes que pueden mutar para producir cáncer?

R: Efectivamente, en esto estamos. Este proceso se está llevando a cabo con miles de moléculas en distintos laboratorios y empresas en diferentes fases de desarrollo. Desde que comienzan los primeros estudios con moléculas hasta que el fármaco llega a la práctica clínica pueden pasar de diez a quince años. Y de cada mil fármacos que empiezan, probablemente llegue solo uno a esta etapa final, y todo ello implica una inversión de 800 a 1.000 millones de dólares. A pesar de que la mayoría de los fármacos

se quedan por el camino, sin embargo, en este proceso continuo de investigación, al final cada año están aprobándose uno o dos fármacos nuevos que tienen una eficacia efectiva en la asistencia. Algunos están teniendo unos efectos espectaculares, como por ejemplo se comprobó hace años con el Glivec para tratar la leucemia mieloide crónica.

P: Su descubrimiento del oncogén H-Ras ya permite la mejora del diagnóstico al detectar la mutación mucho antes de que tenga manifestación clínica. ¿En qué tipo de tumores se aplica? ¿Se puede aplicar en tratamiento?

R: Hoy en día se aplica únicamente al diagnóstico precoz y al pronóstico de respuesta a nuevas terapias; sin embargo, todavía no se ha logrado aplicación en el tratamiento, porque los fármacos no han llegado a ese grado de eficacia. Parecía que se avanzaba porque se logró una gran eficacia en modelos animales; de hecho, los ratones se curaban con dichos fármacos, pero lamentablemente en humanos no tenía este efecto. A pesar de esta dificultad terapéutica, detectar mutaciones de Ras es muy efectivo en diagnóstico precoz, incluso en pronóstico. Si se detecta que el paciente tiene mutaciones de genes Ras, se puede saber a priori si esta persona va a responder o no a determinados tratamientos nuevos, de terapias dirigidas como antiangiogénicos, o inhibidores de tirosina-quinasa.

P: ¿Cuáles son las principales vías para combatir el cáncer?

R: Hay tres vías, inmunoterapia, terapias personalizadas y terapia génica. Hoy en día, estamos de lleno en el desarrollo de nuevos fármacos. En un principio se pensaba que los fármacos dirigidos eran el presente, la inmunoterapia sería el medio plazo y la terapia génica sería el largo plazo. Sin embargo, por fortuna, la inmunoterapia ha tenido unos avances tremendos que la han convertido en el hoy. La terapia génica sí que es el futuro, y su progreso depende de que podamos desarrollar nuevos vectores de terapia génica, que nos permitan llegar a la curación del cáncer. Los fármacos paran el cáncer, mientras que la terapia génica elimina la causa, de ahí el empeño para alcanzar a largo plazo esta meta.

P: ¿Cuáles son las líneas de investigación del cáncer más destacadas del CIC?

R: En el CIC desarrollamos líneas de investigación básicas, clínicas y aplicadas. En básica investigamos, y aquí incluyo a mi grupo, oncogenes Ras y otros oncogenes, aspectos como la señalización celular, el epitranscriptoma y hasta la biofísica. En clínica destacan principalmente los estudios de tumores hematológicos, en aspectos como el diagnóstico y el tratamiento con nuevos fármacos. En aplicada, enfatizo el trabajo de nuevos tratamientos en tumores específicos, como el de mama, o diagnóstico molecular de algunos cánceres hereditarios. Nombres de investigadores de prestigio, como los de Xosé Bustelo, Alberto Orfao, Marcos González, Atanasio Pandiella, etc. están asociados con algunas de estas áreas de investigación.

P: ¿Qué hitos se han conseguido en los últimos años?

R: Ha habido muchos hitos relevantes a lo largo de los últimos 20 años. Entre otros, podemos citar desde nuevos tratamientos, como son los que se están aplicando en todo el mundo de mieloma múltiple, que surgieron en Salamanca en 2008, hasta nuevos

métodos de diagnóstico y clasificación de leucemia, desarrollados desde el CIC más recientemente por Alberto Orfao. En investigación básica también hemos generado nuevos conocimientos sobre mutaciones y mecanismos moleculares de distintos oncogenes en el desarrollo de tumores generados por diversos grupos como los de Bustelo, Pendás, Lazo o el mío, entre otros, o abordajes bioinformáticos de alteraciones tumorales como los desarrollados por Javier de las Rivas.

P: ¿Cómo se coordina el trabajo con los hospitales?

R: Nosotros contamos con instrumentos importantes. El primero, la Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS), que nos permite establecer esta conexión de lo básico con lo clínico, y también organizar administrativamente y de funcionamiento con la industria farmacéutica estas relaciones. También ha sido muy importante contar con las redes de investigación en cáncer (RTICC), que precisamente se crearon desde aquí, desde Salamanca. En la actualidad contamos con el CIBERONC [Centro de Investigación Biomédica en Red en Oncología], que es una red muy activa. Aunque la estructura administrativa del CIBERONC ha variado, se mantiene esta filosofía básica de colaboración de la RTICC. Este tipo de interacción, creada en el Centro de Investigación del Cáncer, es fundamental entre la coordinación del trabajo básico de laboratorio y de la práctica clínica. En definitiva, estas herramientas han sido muy útiles no solo con los hospitales, sino también con el medio clínico, incluidas las empresas biotecnológicas.

P: El CSIC incluye la investigación el cáncer en una de sus 14 temáticas estratégicas para 2030. ¿Cómo puede beneficiar la multidisciplinariedad del CSIC a la investigación del cáncer?

R: La aportación del CSIC es esencial para la faceta de investigación en el laboratorio que es necesaria para desarrollar el modelo del Comprehensive Cancer Center, donde se requiere juntar la investigación de laboratorio con la práctica clínica. En este acercamiento ha de haber una aportación por igual de la investigación básica de laboratorio y la clínica. Y gracias a la temática estratégica del CSIC, su aportación puede ser aún más eficiente en esta labor.

P: Usted subraya la necesidad de contar en España con una estructura en red de varios centros de investigación, incluyendo al CNIO, CIBERONC, junto con universidades y hospitales, para conseguir masa crítica. ¿Se ha logrado fortalecer esta red?

R: Lo empezamos en 2003, la filosofía ha funcionado del 2003 al 2017 a través de la RTICC; desde 2017 hasta ahora se llama CIBERONC, y esta red proporciona la masa crítica coordinada de básicos, clínicos y aplicados. Lo que sí noto es que falta financiación. De hecho, la financiación de la RTICC llegó a ser más del doble de la que es hoy en día en el CIBERONC. La administración debe demostrar que cree en la ciencia, porque los científicos ya creen, y por eso reivindicamos put your money where your mouth is [respalde sus palabras con hechos].

P: El nuevo programa marco europeo de I+D+I, Horizonte Europa, incluye un eje dedicado al cáncer. ¿Cómo va a impulsar la investigación oncológica en Europa?

R: Lo importante es que se apoye la investigación oncológica de excelencia, seleccionando a los mejores de Europa, y permitiendo la coordinación e interacción entre ellos. Sería deseable crear esta RTICC europea, crear algo semejante al National Cancer Institute americano, trasladando un modelo probado de investigación que funciona a Europa.

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

R: Pues como en Estados Unidos, a las empresas les interesa y deben coordinarse con la investigación pública. Este modelo podía ser bastante interesante para nosotros. Implicaría que las empresas financiaran más la investigación inicial, porque hoy en día en Europa y España las empresas están recibiendo la aportación de los investigadores para luego ellas realizar el desarrollo.

P: El Libro Blanco del CSIC sobre Biomedicina menciona el desafío de mejorar los índices de supervivencia de los pacientes de cáncer desde el 55% actual al 70% en 2030. ¿Es el mayor reto biomédico de la década?

R: Sí, yo creo que lo ha sido en las décadas pasadas, y lo siguiendo hoy. Además, es un reto que es posible cumplir. Gracias a este incremento de supervivencia anual y a los avances en investigación, es razonable pensar que se logrará este 70% de supervivientes de cáncer en 2030.

Almudena Timón Sánchez / CSIC Comunicación