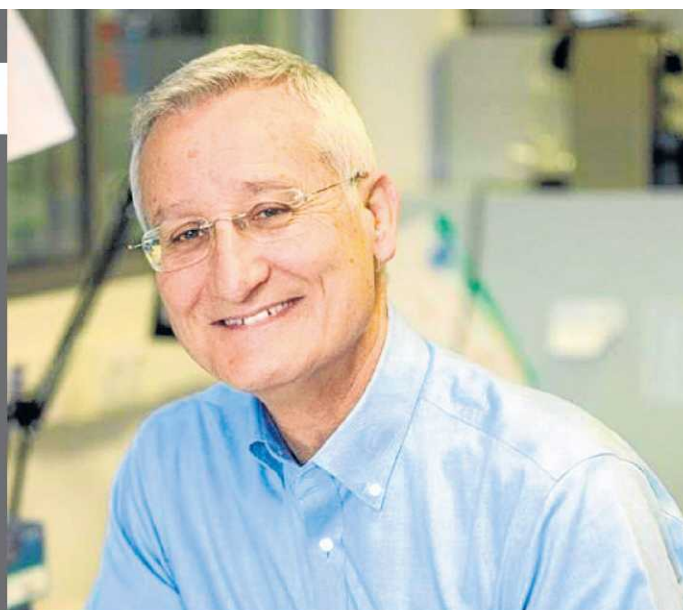




EUGENIO SANTOS

BIÓLOGO MOLECULAR

“Cada año se aprueba uno o dos fármacos eficaces contra el cáncer”



ALMUDENA TIMÓN SÁNCHEZ

Sinc

El biólogo molecular Eugenio Santos (Salamanca, 1953) marcó a principios de los ochenta dos grandes hitos en el conocimiento del origen del cáncer. Mientras trabajaba en un laboratorio en EEUU junto a Mariano Barbacid, logró la clonación del primer oncogén humano –un gen que puede generar la enfermedad–, 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 tumor de un paciente. El descubrimiento de los oncogenes de la familia Ras, presentes en el 30 % de tumores, fue un progreso notorio para conocer los mecanismos genéticos que los desencadenan y abrió el campo de la oncología molecular. En el año 2000, ya de vuelta en España, consiguió otro objetivo: poner en marcha un centro de investigación oncológica integral que aúna investigación básica, clínica y aplicada. Así nació el Centro de investigación del Cáncer de Salamanca.

¿Llegaremos algún día a eliminar el cáncer?

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. 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.

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

Efectivamente. De hecho, estamos inmersos en este proceso. La prime-

ra 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.

¿Se pueden entender los oncogenes como aceleradores que quedan bloqueados y frenos que se rompen y provocan que la célula proliferen sin parar?

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 la enfermedad. En los genes supresores y en los protooncogenes que generan tumores, 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 esta patología, y dar lugar a un proceso tumoral.

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

Lo primero fue demostrar, conceptualmente, la relación de los genes con el origen del cáncer. 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.

¿En qué consiste un fármaco específico dirigido contra un oncogén?

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 solo 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.

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

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 que empiezan, probablemente llegue solo uno a esta etapa final, y todo ello implica una inver-

sión de 800 a 1.000 millones de dólares. A pesar de que la mayoría de los fármacos se quedan por el camino, al final cada año se aprueban uno o dos fármacos nuevos que tienen una eficacia efectiva en la asistencia.

Su descubrimiento del oncogén H-Ras ya permite la mejora del diagnóstico al detectar la mutación. ¿En qué tipo de tumores se aplica? ¿Se puede aplicar en tratamiento?

Hoy en día se aplica 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 fue muy bien 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.

¿Cuáles son las principales vías para combatir el cáncer?

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 para el cáncer, mientras que la terapia génica elimina la causa, de ahí el empeño para alcanzar a largo plazo esta meta.