

Entrevista

Joan Massagué, investigador

“Los tumores empiezan a `sembrar` mucho antes de su diagnóstico”

MANEL MONTANO
BARCELONA

Joan Massagué Solé es uno de los mayores expertos mundiales en el estudio de metástasis, proceso que causa más del 90% de las muertes por cáncer. Este investigador catalán, crítico con los duros recortes en la investigación española, se doctoró en Bioquímica y Farmacia por la Universitat de Barcelona. Desde 1982 reside en EEUU, donde dirige el programa de genética del cáncer en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York desde 2003. También es director adjunto del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB), desde donde aborda cuestiones de especial relevancia sobre el origen del proceso cancerígeno.

Pregunta. “El cáncer es el precio que pagamos por estar vivos”, esta afirmación la realizó usted hace unos meses. Es un precio muy alto...

Respuesta. Es una frase hecha, pero es cierta. Las células de los tejidos vivos con el tiempo acumulan mutaciones por causas externas, como pueden ser el tabaco o la radiación solar, y también por causas internas, heredadas en una minoría de casos, y por accidentes de la división celular y la regeneración de tejidos en una mayoría. El cáncer surge cuando células que han acumulado una serie de mutaciones adquieren la capacidad de burlar a nuestro sistema inmunitario y van creando una masa, lo que denominamos el tumor. Es una enfermedad de nuestros procesos internos, que en la mayoría de casos no viene provocada por ninguna infección, por ningún microorganismo externo. Por tanto, mientras haya vida habrá cáncer, el cáncer es un subproducto de estar vivo. Es consustancial al ser humano.

P. Parece que los tratamientos no están avanzando al ritmo esperado...

R. Nos encontramos ante la situación del clásico vaso medio lleno o medio vacío. Recientemente han surgido nuevos medicamentos capaces de bloquear la célula cancerosa. De entrada, son muy efectivos contra tumores que no respondían a ningún tratamiento. Sin embargo, en muchos casos, la desaparición del tumor dura apenas un año. Y cuando éste reaparece se hace



Joan Massagué la pasada semana en el exterior del IRB. /SANTIAGO MEDINA

resistente a los medicamentos. Pero, por otro lado, los nuevos conocimientos nos proporcionan medicamentos que impactan fuertemente sobre tumores que hasta ahora no respondían a nada. Tanto para el cientí-

“La proporción de cánceres debidos a un factor hereditario potente es baja”

fico como para el oncólogo y su paciente este resultado es de enorme importancia, aunque en muchos casos no sea duradero. Por esta razón, el impulso de la investigación ahora está en encontrar medicamentos de segunda generación que neutralicen estos mecanismos de resistencia.

P. ¿En qué tipos de cáncer se han detectado los genes que pueden determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad?

R. Entre las mutaciones más conocidas están las formas heredables de cáncer de mama y ovario, los genes BRCA1 y BRCA2. Una pequeña proporción de

estos cánceres se debe a la herencia, de madres a hijas, de mutaciones de estos genes. Pero la proporción de cánceres debidos a un factor hereditario potente, como mutación de BRCA1, es baja. Lo que abunda más es la susceptibilidad a un tipo de cáncer u otro debido a factores genéticos que individualmente no incrementan el riesgo, pero sí combinados. Al ser individualmente sutiles, estos factores hereditarios son más difíciles de identificar. Pondré un ejemplo en forma de metáfora. Conducir bebido a 200 kilómetros por hora es un factor de alto riesgo de tener un accidente de tráfico. Sin embargo, puede darse otro caso, en que una persona conduzca sobria a velocidad normal, pero se acabe de graduar las gafas, haya niebla, la carretera esté ligeramente helada, y la rueda revienta en el preciso instante en que pase por un puente y venga un camión de cara. Todos estos factores por sí solos son poco peligrosos, pero su conjunto resulta mortal. La mayoría de las susceptibilidades de cáncer vienen por múltiples elementos que dificultan determinar la

predisposición genética de una manera clara.

P. ¿Qué células inician el proceso cancerígeno?

R. Los tumores se originan de unas células que acumulan mutaciones y se van dividiendo. Lo que se ha

“El desarrollo de la investigación en España gozó de más entusiasmo que planificación”

visto es que hay una cierta jerarquización en los tumores, y que hay determinadas células capaces de regenerar un tumor por encima de otras. Se las denomina células madre tumorales. Éstas pueden derivar directamente de células madre normales, o no, y pueden ser minoritarias en el tumor, o no. En todo caso, su presencia es necesaria para reproducir el tumor tras una intervención con terapia, o tras escaparse del tumor primario e infiltrar órganos vitales para regenerar el tumor en ellos, lo que llamamos metástasis.

P. La metástasis es la palabra que más asusta al pa-

ciente con cáncer. En este sentido, ¿qué nuevos conocimientos se han aportado en las últimas investigaciones que está dirigiendo?

R. Están en un punto muy intenso. Estamos obteniendo mucha información sobre su origen. Muchas células consiguen pasar del tumor a la sangre, pero muy pocas sobreviven en la circulación, y menos -aunque sean demasiadas- consiguen sobrevivir tras infiltrar órganos vitales como el pulmón, el hígado, la médula ósea o el cerebro. El sistema inmunológico y el hecho de asentarse en lugares en los que no están acostumbradas, acaba con la mayoría de las células de cáncer diseminadas. Sin embargo, una minoría consigue sobrevivir y resistir a escondidas durante años. Las que logran reanudar la formación del tumor son las culpables de la metástasis.

P. ¿Cuál es su interés actual como investigador en este campo?

R. Personalmente estoy muy interesado en la fase latente de la metástasis, aquel tiempo que va desde que se diagnostica el tumor y se extirpa en el quirófano hasta el momento, meses o

años más tarde, en que el paciente empieza a sentirse mal de nuevo y se le diagnostica metástasis. ¿Qué ha pasado durante todo este tiempo? ¿Cómo y dónde han sobrevivido las células de cáncer que ya se habían escapado del tumor antes de pasar por quirófano? Se aplica quimioterapia porque aunque parezca que el tumor no está extendido, sabemos que hay colonias microscópicas en diversos tejidos que no se pueden apreciar con ninguna prueba diagnóstica, pero que allí están. Ahora mi interés se centra en estudiar cómo atacar y eliminar mejor estas células latentes antes de que se declare la metástasis.

P. ¿No basta con matar a la célula madre, como algunos expertos han dicho, para acabar con el tumor?

R. Es una teoría comprobada en algunos tipos de cáncer y leucemias, pero descartada en otros. Esta idea explica la existencia de una célula primigenia madre de todo el tumor. La hipótesis era que atacando a esta célula se podría acabar con todo el cáncer sin ser reproducido. Pero la mayoría de tumores son generados no sólo a partir de la célula madre, también de las “hijas” que se expanden y pueden readquirir la capacidad “madre”. Podemos marcar las células primigenias para acabar con ellas, pero al cabo de un tiempo algunas de aquellas que eran subordinadas se reconvierten en líderes. Pasa como con las bandas criminales. Personalmente, creo que lo mejor es tratar de eliminar a todo tipo de células de un tumor.

P. ¿Ha habido descontrol en la creación de centros de investigación, que con la primera crisis han dejado de existir en España?

R. Cualquier empresa debe examinarse continuamente para conseguir buenos resultados. La investigación en España pasó por unos años de expansión muy notable y, gracias a ello, ha alcanzado un impacto mundial importante. Pero también hay que decir que aquel desarrollo de la investigación en España gozó de más entusiasmo que planificación. Ahora, frente a la sequía de recursos, hay que podar un poco este árbol para fortalecerlo y darle mejor forma, pero sin matarlo. Debemos asegurar que las oportunidades excepcionales tengan más recursos, y que las buenas puedan mantener los recursos que tienen, a fin de asegurar el futuro.