

“El que han fet a la ciència tira a terra la marca Espanya”

L'investigador del càncer Mariano Barbacid (Madrid, 1949) va ser l'encarregat de fundar el prestigiós Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO) i de dirigir-lo entre el 1998 i el 2011. Tot i ser destituït de la direcció pel Govern espanyol, continua dirigint-hi el grup de recerca en oncologia molecular. La Universitat de Barcelona l'ha investit doctor 'honoris causa'.

Quines són les principals investigacions del grup de recerca en oncologia molecular que dirigiu?

—La principal línia d'investigació del grup consisteix a generar models animals; concretament, utilitzant estirps de ratolí genèticament modificades podem fer canvis a voluntat introduint-hi les mateixes mutacions que hi ha en el càncer humà. Aquests animals desenvolupen uns càncers que són pràcticament indistingibles dels humans. Un cop posat a punt el model tumoral, eliminem selectivament, mitjançant la modificació genètica, dianes (gens) que poden tenir valor terapèutic i determinem si, en absència d'aquests gens i de les proteïnes corresponents, el tumor es desenvolupa o no. Si es desenvolupa, evidentment, aquella diàna no té interès des d'un punt de vista terapèutic. Si no es desenvolupa, aquella diàna passa a tenir valor terapèutic.

Després d'això hi ha possibilitats en dues direccions. Una no ens correspon a nosaltres, que és desenvolupar inhibidors selectius. Això ho fa, bàsicament, la indústria farmacèutica. L'altra via és combinar l'eliminació de dianes. El càncer és un procés molt complex, i és d'ingenus pensar que el curarem atacant només una diàna. De fet, això

ja s'ha vist en la clínica, en què fins i tot en els casos de més èxit el pacient desenvolupa resistència de seguida. El futur del càncer exigeix, doncs, atacar alhora diferents vies de senyalització, combinant la inactivació de quatre o cinc dianes.

—**Quan parlem de dianes, sempre parlem de gens?**

—O del gen o de la proteïna que codifica el gen.

—**Com trieu el gen? No deu ser a l'atzar.**

—No, no és a l'atzar. Entre els cent o cent cinquanta classes de càncer que hi ha només treballem en dos: els tumors d'adenocarcinoma de pulmó i els d'adenocarcinoma ductal de pàncrees, que són dels que tenen un índex més baix de supervivència. De fet, el ductal de pàncrees, a més de cinc anys la supervivència, és gairebé anecdòtic. I aquests dos tumors són induïts pel mateix oncògen, el KRAS, que és un dels que nosaltres vam descobrir fa molts anys. Ara tractem de bloquejar els tumors induïts per aquest oncògen. Com bé dieu, no ho fem a l'atzar, sinó basant-nos en el coneixement previ. Per exemple, el RAS és com un interruptor de senyals de creixement cel·lular que van de l'interior de la cèl·lula al nucli, i això funciona a través d'una

sèrie de proteïnes, les quinases, que són les que provem d'inactivar. Era lògic pensar que, si el RAS funciona a través d'aquestes proteïnes, algunes poden ser bones dianes. I, efectivament, ja n'hem identificat dues per a les quals ja es desenvolupen inhibidors. Un d'aquests inhibidors ja és en la fase dos d'assaig clínic.

—**És a dir, treballem en els oncògens que vàreu descobrir el 1982?**

—Sí, sí. Però d'una manera molt més sofisticada, perquè aquests models animals genèticament modificats —no s'han de confondre amb els transgènics o amb animals immunodepressius als quals s'introdueix un càncer humà— són com una activació del càncer, com una persona que fuma. Són tumors molt naturals i que tenen unes propietats gairebé indistingibles dels tumors humans dins de les diferències entre un ratolí i un humà. Això fa que els resultats que aconseguim, nosaltres i tots els grups que hi treballen, tinguin més probabilitats de ser aplicats en l'ésser humà.

—**Els oncògens són una de les principals vies de recerca en el càncer, actualment?**

—És una de les fonamentals. El problema és que ara ja coneixem prop de cinc-cents gens que estan mutant en càncer, els uns perquè la mutació els fa més actius i els altres perquè en mutar s'inactiven. La natura té senyals positius i negatius de creixement, perquè, si no, creixeríem sense parar. Si la funció normal de la proteïna és afavorir la proliferació i el creixement, la mutació els dona més activitat; si la seva funció és aturar el creixement cel·lular, la mutació les inactiva per tal de continuar creixent. Són les diferències que hi ha entre un oncògen i un gen supressor, que són els dos mecanismes principals del càncer.

—**El problema que n'hi hagi cinc-cents és que es multiplica la feina?**

—És clar; n'hi ha cinc-cents, com a mínim. El càncer, com que l'anomenem en singular, ens fa confondre i pensar que és una única malaltia, però en realitat en comprèn moltes. Sempre dic que ningú no confon una pneumònia amb una grip, i tot són malalties de les vies respiratòries; en canvi, parlem de càncer de pulmó, i n'hi ha de moltes menes. Això no vol dir que els cinc-cents gens que ara coneixem tinguin una funció en tots els càncers. Però sí que hem vist que els càncers amb un nivell inferior de supervivència, com l'adenocarcinoma ductal de pàncrees, tenen, com a mínim, dotze vies mutades. Per això és molt difícil atacar-los perquè si només ho fem per una o dues vies, és clar que no n'hi haurà prou.

—L'ideal és atacar per totes dotze bandes?

—Això és teòricament. Com s'ha fet amb el virus de la sida, molt més senzill que un càncer, que, finalment, han atacat per tres dianes alhora. Si l'atacaven per una, creava resistències. També ho veiem pel que fa al càncer.

El melanoma metastàtic té un oncògen que es diu BRaf, i la gent es cura, però al cap d'alguns mesos el tumor desenvolupa unes altres vies i passa a ser independent d'aquest oncògen, amb la qual cosa el fàrmac ja no fa res. El futur serà atacar al mateix temps per cinc, set o vuit vies. Encara no sabem per quantes, exactament, però per més d'una, de segur. Això és més fàcil de dir que no pas de fer. De primer, perquè cal conèixer les diferents vies i, segonament, perquè hem d'aconseguir fàrmacs la toxicitat acumulativa dels quals ha de ser tolerable. Avui dia cinc fàrmacs no els aguanta, el malalt. Se n'han de fer de millors i de menys tòxics.

—Quins altres descobriments recents obren noves possibilitats d'investigació i curació en el camp del càncer?

—Ara la immunoteràpia té molta acceptació. Durant molts anys ha fracassat, i en fa cinc estava molt desprestigiada. Malgrat això, s'hi han fet recerques noves, sobretot el nord-americà Jim Allison, que ha vist que, per lluitar contra el càncer amb el sistema immunològic, si es sobreactiva el sistema immunitari, no funciona i, a més, pot tenir efectes secundaris. Sabeu que,



“El futur serà atacar el càncer per cinc, set o vuit vies al mateix temps. Encara no sabem per quantes, exactament.”

quan tenim una infecció, el sistema immunitari s'activa per atacar-la, però molta gent no s'adona que, un cop ha eliminat la infecció, la natura ens ha proveït de sistemes per desactivar aquest sistema immunitari. Si continués actiu, ens causaria un problema. Allison ha vist, simplificant-ho molt, que el càncer induïx una desactivació del sistema immunològic. Amb uns anticossos que inhibeixen la inhibició –valgui la redundància– del sistema immunitari, els limfòcits T romanen actius, però no

sobreactius, no estan activats de manera artificial. Aquests anticossos tenen uns resultats fantàstics en el melanoma metastàtic. Hi ha persones que fa tres anys que viuen quan el càncer els hauria mort en fa dos. Això és molt recent, i no sabem si desenvoluparan resistències, però és cert que fa tres anys que estan lliures de la malaltia, i això no s'havia vist mai. Un dels oncòlegs que porta aquesta recerca és Toni Ribas...

—El vàrem entrevistar l'any passat.

“Espanya té el mal costum que, quan hi ha un problema, la primera que paga els plats trencats és la ciència”

—L'últim treball que s'ha publicat, al *New England Journal of Medicine*, l'ha dirigit ell. Era inesperat. Aquest sistema té l'avantatge que sembla independent de les mutacions. L'inconvenient és que només un 25% respon al tractament. El repte és esbrinar per què.

—**Com ha afectat la crisi econòmica a la investigació científica a Espanya?**

—No crec que sigui la crisi econòmica, només. Són decisions polítiques. No tinc dades exactes, però amb les retallades que s'han fet en recerca, s'hauran estalviat com a molt, molt, 1.000 milions d'euros. A la banca li han donat, almenys, 46.000 milions que hem hagut de rebre d'Europa. La xifra total serà bastant més alta. No veig que reduir aquests 1.000 milions —i segur que és menys— i fer tant de mal a la ciència tingui sentit, quan la crisi ha estat provocada per uns problemes financers, sobretot a les caixes d'estalvis, i hem hagut de treure de la butxaca 46.000 milions d'euros per rescatar-la. És una decisió política.

—**S'ha prioritzat el rescat de la banca?**

—Evidentment, s'han prioritzat els 46.000 milions. Jo no hi entro. Potser s'havia de fer. Però em sembla una barbaritat condicionar el futur de la ciència a Espanya per aconseguir una mínima part d'aquests 46.000 milions. El pressupost del Pla nacional, ara anomenat Pla estatal per a la investigació científica i tècnica, per a tota la recerca científica i tecnològica —ho repeteixo: tota— és d'uns 6.500 milions, el 0,6% del PIB. Imagineu-vos les quantitats que s'inverteixen en àrees més específiques com l'àrea de biomedicina o en sectors especialitzats però d'una tremenda repercussió social i sanitària com la recerca en el càncer o en les malalties neurodegeneratives. És d'una manca de visió tremenda.

—**Quin perjudici pot tenir aquesta decisió?**

—No sóc jo qui ho diu. Hem retrocedit quinze anys, i a més, ha estat



JORDI PLAY

molt trist, perquè fa només quatre anys Espanya era l'admiració d'Europa en general per l'increment de les ajudes a la investigació, sobretot en l'època d'Aznar. Ho dic perquè es vegi que no és una qüestió de partits, sinó de governants. Durant l'època d'Aznar es va crear el CNIO i més centres capdavanters d'investigació, com el CRG i l'IRB, aquí, a Barcelona.

—**I us van fer vindre a vós com a director del centre.**

—Sí. En la primera època de Zapatero es va continuar potenciant la recerca. Entre el 2004 i el 2007 el Pla nacional va créixer més d'un 50%. Va ser una de les millors èpoques per a la ciència a Espanya. Malauradament, el 2010, després d'una famosa trucada des de Brussel·les, tot va anar a la baixa. Ens fem molt de mal a canvi de molt poc estalvi, només un petit percentatge dels diners que s'han llançat per als bancs. Costarà moltíssim esforç de recuperar el que s'ha perdut en aquests dos o tres anys. Jo sempre comparo la recerca amb una cursa de fons: un fondista ha d'agafar un ritme i mantenir-lo. Si un corredor de marató comença com si hagués de guanyar els

quatre-cents metres, perdrà força, però si un fondista, a mitja cursa, es para a menjar-se un entrepà, no arribarà a la meta o no hi arribarà en condicions competitives. Ara ens hem aturat a menjar-nos un entrepà.

—**Alguns científics expliquen que els anys bons havien aixecat expectatives. Els científics i els inversors havien mirat cap aquí i hi havien posat la seva confiança. Ara la pèrdua de confiança pot allunyar-los durant molt temps.**

—Això que ara passa va passar d'una manera no tan extrema els anys noranta. Espanya té el mal costum que, quan hi ha un problema, la primera que paga els plats trencats és la ciència. Això és perquè no tenim tradició científica. Pràcticament des de la dominació musulmana, no ha tingut grans científics. Els que hi ha hagut, com Ramón y Cajal, han estat excepcions...

—**Herois solitaris.**

—Jo crec que no hi ha tradició científica perquè no valorem el que la ciència fa pel país. Ara som en un dels moments en què els governants ni entenen ni valoren la ciència. N'és una prova el fet que han atribuït la investigació científica al Ministeri d'Economia, cosa que ha estat una barbaritat, perquè el ministre té unes altres qüestions prioritàries. I es nota. I això provoca un endarreriment de quinze anys. Torno a dir que això no ho dic jo, sinó gent més qualificada que fa servir paràmetres objectius. Sigui com vulgui, el que han fet a la ciència tira a terra la marca Espanya.

—**Potser el canvi de Ministeri no seria tan important si el ministre confiés en la ciència. A Catalunya, el conseller d'Economia, Andreu Mas-Colell, també s'ha quedat l'àrea de coneixement precisament per salvar-la.**

—Però és que Mas-Colell és un científic. Ell és un dels cinc espanyols que som membres de l'Acadèmia Americana de Ciències. Jo he parlat amb Mas-Colell i, evidentment, entén la problemàtica de la ciència perfectament. En canvi, el senyor De Guindos va deixar molt clar des del primer moment que ell no s'ocuparia de la investigació, i per això ens va com ens va...

Àlex Milian