VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Investidura como Doctor "Honoris Causa" por la Universitat de València a José Baselga Torres

Discurso de aceptación

Valencia, 27 octubre de 2011

Reflexiones sobre la lucha contra el cáncer

Hoy es un día de profundo agradecimiento al recibir la máxima distinción académica de la Universidad de Valencia. Recibo este honor de una Universidad que admiro y respeto, que siempre me ha acogido con generosidad y con la que he colaborado estrechamente desde hace casi 20 años. Por ello, este reconocimiento tiene un valor emocional añadido que lo magnifica, si ello fuera posible.

Mi relación con la Universidad de Valencia empezó en 1995 cuando recién aterrizado en Barcelona, después de 11 años en Nueva York, tenía por delante el reto de crear el servicio de oncología del Hospital Valle de Hebrón. No estaba seguro de si lo iba a conseguir, aunque muchos otros sí estaban seguros de que no lo conseguiría. Necesitaba urgentemente ver, palpar, aprender de un servicio modélico de oncología en España. La decisión de adónde dirigir mi mirada fue fácil. De mi época de Nueva York, los oncólogos de Valencia me habían causado una profunda impresión y también me habían ayudado a mi retorno. Por ello, recién

llegado, realicé una visita al Hospital Clínico de Valencia. Descubrí un servicio de onco-hematología, un Hospital y una Universidad modélicos. Plantas de hospitalización perfectas, atención a los pacientes ejemplar, excelentes profesionales, un compromiso con la enseñanza y un interés genuino por la investigación. Todo parecía funcionar, la farmacia, la Universidad, los comités de ética, el compromiso con la investigación.

Era posible hacer buena oncología en España o, por lo menos, Valencia lo había conseguido. Me abristeis las puertas y volví a Barcelona con energía y determinación. A partir de entonces nuestra relación ha sido muy estrecha. Juntos hemos crecido y avanzado. Hoy, muchos años después, bajo el liderazgo de los Profesores Anna Lluch y Andres Cervantes, el Hospital Clínico de Valencia tiene uno de los mejores servicios de oncología de Europa, referente mundial en el cáncer de mama y en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer. Lo vuestro ya no es un secreto. El Hospital Clínico de Valencia está presente en los foros más selectos. Seguir adelante con fuerza y con determinación, sois uno de los motores de esta ilustre Universidad y de la Ciudad de Valencia. También tenéis el potencial de ser un gran catalizador de actividad económica de la Comunidad Valenciana, pero, esto, si me permitís, lo dejo para el final.

Como mi incapacidad para acabar mis presentaciones a tiempo es legendaria, me gustaría empezar por los agradecimientos. En primer lugar a mis padres, al profesor Baselga, maestro de médicos, pozo de erudición y sabiduría y que fue mi inspiración y el baremo por el que aún juzgo mi labor. Mi madre, extraordinaria, y mis tres hermanos, los cuatro aquí presentes. Mi mujer Silvia, cómplice y consejera de nuestro viaje conjunto por la vida y a nuestros maravillosos 4 hijos, Marc, Clara, Alex y Pepe, todos ellos una fuente de felicidad y orgullo. A mis maestros John Mendelsohn y Larry Norton que me transmitieron su pasión y su manera de pensar. A mis compañeros de Valle Hebron y en particular a los Drs Tabernero, Felip, Cortes, Arribas y Seoane porque nos atrevimos a soñar y juntos levantamos un pequeño imperio. Y a mi nueva comunidad del Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School porque me han acogido como a uno de los suyos y porque gracias a ellos estamos más cerca de curar el cáncer y porque están, y estamos también los aquí presentes, determinados a acabar con esta enfermedad y que la palabra cáncer sólo exista en los libros de historia.

El cáncer como refleja bien un antiguo residente en oncología del Massachusetts General Hospital Sid Mukherjee en la introducción de su libro *el Emperador de Todas las Enfermedades*[1] es una enfermedad antigua, a la que nuestros antecesores le otorgaron la categoría de

enfermedad o condición clandestina, la enfermedad cuyo nombre sólo se susurraba. *El mal lleig*, la larga enfermedad, nunca la palabra cáncer. En la actualidad la palabra cáncer en la calle se ha metamorfoseado a una enfermedad letal de penetrante poder metafórico, médico, político, económico y social. Con cierta frecuencia se menciona al cáncer como la plaga de nuestra generación. Para muchos, lo es.

El cáncer, sabemos ahora, es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado a partir de una sola célula. Este crecimiento se origina como consecuencia de mutaciones de nuestro material genético, el ADN, que afecta a genes que son responsables del crecimiento celular. En una célula normal, poderosos circuitos genéticos controlan de modo férreo el crecimiento celular. En la célula cancerosa estos circuitos de control se han roto lo que conlleva a un crecimiento celular desbocado. La división celular normal permite a los organismos crecer, adaptarse, repararse, vivir, en una palabra. La división celular descontrolada propia del cáncer, por otro lado, permite a las células crecer, florecer, adaptarse, recuperarse, repararse, en una palabra vivir, pero en esta ocasión a costa de nuestra propia vida. Las células cancerosas crecen más rápidamente, se adaptan mejor. Son una mejor versión de nosotros mismos aunque con un comportamiento antisocial que lleva a la destrucción del propio organismo de dónde se han

originado. El cáncer es el enemigo en casa, una esquizofrenia celular y tisular, una guerra civil contra células hermanas y contra el organismo *madre*. De esta descripción inicial podemos deducir que la lucha contra el cáncer no puede ser fácil ni comparable con otros problemas médicos habituales como serían, por ejemplo, la lucha contra agentes infecciosos o contra la enfermedad cardiovascular, sin que sea mi intención implicar que su tratamiento no sea complejo. Sin embargo una lucha contra nuestras propias células no puede ser otra cosa que una verdadera pesadilla.

En reconocimiento de la necesidad de erradicar la enfermedad, el presidente Nixon firmó hace 40 años la ley del cáncer, conocida familiarmente como la *ley de declaración de guerra al cáncer*, un esfuerzo que llevó a grandes inversiones de dinero para la investigación y la creación de centros de cáncer de referencia. El momento parecía favorable. Las primeras victorias contra el cáncer habían empezado a aparecer. Desde el fondo de los sótanos del Children's Hospital de Boston Sid Farber había observado las primeras remisiones en leucemias infantiles, Frei y Freireich en Houston y Karnofski en Nueva York empezaban a conseguir curaciones en leucemias y pronto después se empezaron a curar los tumores testiculares, los trofoblásticos, algunos linfomas y, en un hallazgo extraordinario, se descubrió la terapia hormonal contra los cánceres de mama y de próstata.

El futuro parecía brillante. Al mismo tiempo, la sociedad rezumaba optimismo y no parecían existir misiones imposibles. La fisión nuclear se descubrió en 1939 y la primera bomba atómica estuvo lista en 1945. La agencia espacial NASA se fundó en 1958 y 11 años más tarde dos hombres paseaban por la luna. La curación del cáncer era el siguiente gran reto de la humanidad. Otro más, como la primera bomba atómica, la carrera espacial o el primer paseo por la luna.

Hoy, 40 años y cientos de billones de dólares más tarde, no sólo no hemos curado el cáncer sino que hay una pregunta que nos atormenta. A pesar de estos logros iniciales y de otros más recientes como la aparición de tratamientos como gleevec, herceptin, y cetuximab, ¿hemos realmente avanzado en la lucha contra la enfermedad? Tanto la literatura científica como la prensa general han sugerido que la guerra contra el cáncer ha fracasado. En contraste con el gran éxito de los medicamentos contra el colesterol y de los medicamentos antihipertensivos que han resultado en un pronunciado descenso de la mortalidad cardiovascular, el descenso de mortalidad por cáncer ha sido modesto o prácticamente inexistente. Este ligero descenso no es atribuible a mejores tratamientos sino que ha sido atribuido a la detección precoz de cáncer de mama y de colon gracias a estudios de despistaje y a la implementación de medidas

preventivas como el descenso del tabaquismo y del uso de terapia hormonal substitutiva en mujeres postmenopáusicas.

Revisemos los números. Casi 10 millones de personas mueren de cáncer cada año en el mundo, una de cada tres mujeres y uno de cada dos hombres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida y en países occidentales el cáncer ya ha superado a la enfermedad cardiovascular como causa más frecuente de muerte. Entre las edades de 45 a 65 años el cáncer es responsable de más muertes que las tres enfermedades a continuación (corazón, accidentes y accidentes vascular cerebrales) juntas. Mientras que en las últimas tres décadas la mortalidad cardiovascular ha disminuido en un 60%, la mortalidad por cáncer ha permanecido estable. Y los números por supuesto no reflejan las historias personales y familiares que se esconden detrás de cada caso. Nuestros médicos jóvenes con frecuencia regresan a sus casas por la noche aturdidos por las tragedias de las que son testigos en las plantas de nuestros centros de cáncer, engullidos por una realidad que les supera, por una enfermedad que es, volviendo a Sid, la emperatriz de todas las enfermedades.

Y sin embargo, la hipótesis que quiero proponer, entendiendo el uso libertino que ejerzo de la palabra, es que estos médicos jóvenes están siendo testigos, sin que ellos tengan perspectiva temporal suficiente para apreciarlo, de un cambio radical en la evolución de los pacientes con cáncer.

Estos 40 años de inversión han generado un conocimiento astronómico sobre la biología del cáncer y la genética molecular. A pesar de que el tiempo anticipado de aplicación a pacientes de estos conocimientos haya sido ampliamente optimista en el pasado, recientes éxitos con nuevas terapias se basan en este conocimiento acumulado durante décadas de investigación básica en genética, señalización celular, y biología celular y molecular. En particular, hemos aprendido que la génesis del cáncer se asemeja al proceso de mutación y selección subyacente en nuestra propia evolución y que las señales que estimulan o suprimen la proliferación, la muerte celular, la diferenciación y quiescencia en las células cancerosas son similares a las que ocurren en células normales durante el desarrollo. El cáncer no descubre nada nuevo, simplemente utiliza estrategias a su alcance.

En este último año, una serie de descubrimientos extraordinarios han resultado en nuevos tratamientos para varios tipos de cáncer. Uno de los cánceres más difíciles de tratar es el melanoma maligno, un tumor de piel frecuente y altamente letal. En el año 2004 se descubrió que el gen B-RAF esta mutado en un 40 % de melanomas. Este descubrimiento llevó a la generación de un medicamento que ataca a este gen mutado y que en estudios clínicos dirigidos por el Dr. Flaherty del Massachusetts General Hospital resultó en una gran eficacia contra estos tumores[2], lo que ha llevado a la

reciente aprobación de este medicamento por las agencias reguladoras. De un modo parecido, inhibidores contra un gen llamado ALK son extremadamente eficaces en pacientes con cáncer de pulmón que no son fumadores y que tienen esta mutación. Estudios dirigidos por las Doctoras Kwak y Shaw, también del Massachusetts General Hospital han llevado a la aprobación de este medicamento para pacientes con cáncer de pulmón y mutación de este gen[3]. En pacientes con una condición que lleva a la leucemia, llamada mielodisplasia, se han descubierto mutaciones de un gen llamado JAK2 e inhibidores de JAK2 son ahora eficaces contra esta enfermedad que hasta la fecha no tenía tratamiento. En un tipo de tumores hematológicos con mutaciones de un gen denominado PI3K, inhibidores del mismo han demostrado una actividad pronunciada en tumores que habían dejado de responder al tratamiento convencional. Incluso en el área de la inmunología, después de muchos años de reveses continuados, se han conseguido avances notables cuando un medicamento que actúa sobre los linfocitos T ha resultado en un aumento de la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico. De manera adicional, hemos empezado a combinar medicamentos de manera racional como en el caso del cáncer de mama con los tratamientos anti-HER2. Les pido disculpas porque en un párrafo, sin interrupciones, les he hablado de 5 nuevos tratamientos y 2 nuevos enfoques. Los nombres son ininteligibles pero no lo es su capacidad

para salvar vidas. Y todos estos descubrimientos son cosecha año 2010. Un año, 5 nuevos medicamentos. Esto representa un hito en nuestra lucha contra el cáncer. Algo está pasando.

El año 2011 puede ser incluso más fructífero. Hace sólo unos días presentamos en el congreso de cáncer europeo, una reunión en la que han participado más de 15.000 investigadores de todo el mundo, en la sesión presidencial del congreso los resultados de un estudio denominado BOLERO-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían progresado al tratamiento hormonal. El estudio clínico había consistido en administrar un nuevo medicamento denominado everolimus que potencia los efectos del tratamiento hormonal. A las pacientes que recibieron everolimus el tiempo de progresión de la enfermedad, es decir el tiempo de beneficio, se multiplicó por tres, uno de los mejores resultados obtenidos en pacientes con enfermedad avanzada.

Estos resultados, no son fruto de la casualidad. Por primera vez somos capaces de manipular las señales en las células cancerosas que resultan en los beneficios clínicos aquí descritos. La pregunta clave es cuáles van a ser las estrategias a seguir para seguir avanzando en nuestra lucha contra la enfermedad. A continuación me gustaría proponer unas posibles vías.[4]

Identificación de dianas terapéuticas a partir de mutaciones somáticas en cáncer

Estudios iniciales en síndromes de cáncer hereditarios identificaron que una sola mutación germinal era responsable de la mayor susceptibilidad de cáncer de las familias afectas. Estos hallazgos iniciales, como por ejemplo el de mutaciones del gen del BRCA como causante del cáncer de mama hereditario, demostraron de manera inequívoca que una sola mutación podía causar cáncer. Manipulaciones en el laboratorio resultantes en mutaciones con pérdida y ganancias de función también resultaban en cáncer. El modelo estaba servido, había una relación causal entre alteraciones genéticas puntuales y el desarrollo de la enfermedad. A partir de ahí se empezó a escribir un catálogo de mutaciones tanto germinales como somáticas (adquiridas) causantes, o por lo menos relacionadas, con varios tipos de cáncer.

Sin embargo, el panorama cambió radicalmente cuando el Sanger Institute de Cambridge, primero, y posteriormente, un consorcio de centros norteamericanos y del resto del

mundo decidieron embarcarse en la realización de estudios de secuenciación masiva de genomas tumorales que nos empezó a proporcionar una visión detallada del paisaje de las mutaciones en cáncer. Mutaciones que eran potencialmente susceptibles de ser atacadas con fines terapéuticos para revertir el fenotipo maligno. Empezaron a aparecer los primeros éxitos incluyendo el descubrimiento de frecuentes mutaciones en los genes BRAF , EGFR, RET, y PI3K entre otros.

Estos esfuerzos de secuenciación masivos también han demostrado que la mayoría de tumores tienen múltiples mutaciones, posiblemente como consecuencia de una elevada inestabilidad genética inherente a la enfermedad. Va a ser imprescindible, pues, en cada tumor identificar aquellas mutaciones que están "sentadas en el asiento del conductor" de aquellas que no son determinantes (mutaciones que "están sentadas en el asiento de atrás") y que no tienen importancia funcional. Con frecuencia la manera definitiva de determinar la importancia de una mutación será mediante la inhibición de la misma para ver si hay respuesta terapéutica. Por ejemplo la respuesta dramática a inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico cuando se administra a pacientes con mutaciones de este gen es la demostración más evidente del rol determinante de este gen mutado en estos tumores.

De hecho, el tratamiento con inhibidores de genes mutados (con frecuencia oncogenes) ha llevado a respuestas

masivas en tumores que resultan en mejorías espectaculares en pacientes. En algunos casos podríamos hablar de un "efecto Lázaro", referido a pacientes que antes de iniciar el tratamiento estaban en la antesala de la muerte, y que aparecen en consulta al cabo de pocos días por sus propios medios y con una dramática mejora de su estado de salud. "Efecto Lázaro". No es frecuente. Pero quien lo ha visto no lo puede olvidar. La causa responsable de este efecto casi milagroso es alarmantemente simple. Estos nuevos medicamentos, al atacar de manera específica al gen causante de un tumor, inducen una muerte masiva de las células cancerosas y una recuperación inmediata de las funciones normales del organismo. El significado biológico de estas observaciones es profundo, estos tumores necesitan de estas mutaciones para sobrevivir, están, en otras palabras, "adictos" a la mutación, lo que se ha denominado la "adicción a oncogenes". Sí, las células cancerosas tienen un punto débil, su adicción a una serie limitada de genes y a unas concretas vías de señalización celular, que las hace particularmente vulnerables y la inhibición de estos genes mutados resulta en una muerte celular masiva. Las células cancerosas tienen pues su "tendón de Aquiles" [5] lo que nos brinda una oportunidad para intervenir.

A partir de estas observaciones puntuales, el reto que se presenta ante nosotros es la sistematización del

proceso de estudio de las mutaciones, la identificación de mutaciones causantes de adicción y la aplicación de tratamientos específicos para cada caso. Hasta la fecha, o si me permiten la licencia, en el pasado, el estudio de nuevos tratamiento se realizaba en un número limitado de células tumorales que crecían en placas de cultivo en nuestros laboratorios. Este proceso tenía como limitación un tamaño muestral tremendamente limitado y, por consiguiente, no representativo del paisaje global de mutaciones en cáncer.

Por ello, estamos en un momento en que tenemos que cambiar nuestros modelos experimentales de estudio de la enfermedad. Para abordar el problema, varios centros de investigación estamos creando enciclopedias de miles de líneas celulares de cáncer que representan, ahora sí, la totalidad del espectro mutacional que ocurre en los tumores humanos. Estas enciclopedias celulares, debidamente anotadas desde el punto de vista mutacional y genético son una herramienta poderosa. Mediante instalaciones de robótica ahora podemos probar cientos de compuestos en miles de tumores. De manera ininterrumpida, día y noche. Nuestros estudiantes incluso pueden tomar vacaciones de vez en cuando. A partir de este recurso nació el tratamiento de crizotinib en el cáncer de pulmón, un compuesto que estaba diseñado a inhibir otra proteína, pero que el cribado celular nos orientó hacia la dirección correcta.

Otros modelos experimentales a implementar son el uso de librerías de ARN de interferencia que estudian con precisión el resultado del silenciamiento de múltiples genes sobre diferentes bases mutacionales. Por ejemplo, en mujeres con cánceres por mutaciones del gen BRCA, estos estudios han permitido identificar que los inhibidores de un enzima denominado PARP pueden resultar en muerte celular y una serie de estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama y de ovario así lo han demostrado.

Re-diseñando los ensayos clínicos: Genotipo primero, estudios reducidos en tamaño, monitorización a tiempo real.

Existe la opinión generalizada que el actual modelo de desarrollo de nuevos fármacos no es apropiado ni sostenible. De manera clásica, el proceso del desarrollo clínico de nuevos compuestos se inicia con estudios llamados fase I que consisten en determinar la dosis máxima tolerable (es decir, la que produce toxicidad elevada) del medicamento en pacientes que han dejado de responder a los tratamientos convencionales y que tienen muy pocas posibilidades de beneficiarse del medicamento en estudio. Si el medicamento no es tóxico se procede a iniciar la siguiente fase, el estudio fase II en un grupo mayor de pacientes con un tipo de cáncer específico (aunque de modo independiente al genotipo del tumor y/o a biomarcadores). En esta fase se intenta determinar si el tratamiento es activo a la dosis recomendada. Eventualmente, si el agente a estudio muestra signos de actividad se inicia la siguiente etapa, el estudio fase III, estudios a veces con miles de pacientes que de manera aleatoria reciben el tratamiento convencional que se compa-

ra con el nuevo tratamiento. Si el estudio fase III resulta positivo se acude a las agencias reguladoras correspondientes para conseguir la aprobación de uso del producto. Con frecuencia la definición de estudio positivo implica una mejoría del tiempo de la progresión de la enfermedad de un modo estadísticamente significativo. Claro está, que una mejoría estadísticamente significativa no implica que tenga valor real para los pacientes. Lejos de ello. Por ejemplo en estudios de miles de pacientes una pequeña mejoría de vida de 2 semanas puede ser altamente significativa desde el punto de vista estadístico pero totalmente irrelevante para un paciente.

En resumen, estudios en pacientes no seleccionados, llevados a cabo en 3 fases, con una duración del proceso de entre 10-15 años y con un coste económico prohibitivo en el rango de cientos de millones de euros por estudio. El resultado, en el mejor de los casos, una leve mejoría en el tiempo de progresión de la enfermedad y la aprobación de medicamentos caros que la sociedad no puede costear.

Este enfoque de estudios con miles de pacientes y de elevado coste se acompaña de la dudosa distinción de ser el campo de la medicina donde el mayor porcentaje de estudios son negativos. Pero es que además estos estudios ya no se ajustan a las necesidades actuales.

En los nuevos estudios con pacientes con tumores portadores de mutaciones genéticas determinadas, como en

el caso de los inhibidores de BRAF en melanoma, incluso la ética de realizar estudios aleatorizados ha sido discutida ampliamente en diversos foros.

Por todo ello, está emergiendo un nuevo modelo, en el que ya desde el inicio del estudio fase I se escoge a la población de portadores de la mutación que se anticipa será sensible al tratamiento a estudiar. Las posibilidades de respuesta son mucho más altas. Todos los pacientes tienen posibilidades de responder y el coste del desarrollo es mucho menor. Este es el nuevo modelo que ustedes conocen bien porque la Universidad de Valencia, bajo la dirección del Dr. Cervantes, es uno de los primeros centros de Europa en abrazar este nuevo concepto.

Sin embargo, estos cambios no son fáciles. A nivel de hospitales este nuevo planteamiento va a implicar la instalación de nuevas unidades de secuenciación de tumores para tener en la historia clínica de cada paciente además de la información sobre el origen del tumor también la lista con todas las mutaciones pertinentes. Al ser la mayoría de mutaciones poco frecuentes será imprescindible analizar las mutaciones previamente. Por ejemplo, incluso en tumores frecuentes como el cáncer de pulmón el número de pacientes con un tipo de mutación será pequeño, fragmentado. En esta enfermedad las mutaciones del EGFR ocurren en un 10% de casos, ALK ,4%, MET, HER2, RAF en un 1 %, y así

sucesivamente. En el estudio que llevó a la aprobación del crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón con mutación del gen ALK, se tuvieron que estudiar 1500 pacientes para poder identificar a 82 pacientes con la mutación. Sin embargo el 90% de estos pacientes se beneficiaron de este fármaco. Las compañías farmacéuticas se van a encontrar con un mercado mucho más fragmentado en subtipos de cáncer. A nivel de los médicos las nuevas terapias van a requerir un cambio de esquema. Los tumores ya no se podrán definir más por el órgano de origen sino que también por su perfil mutacional. En esta nueva clasificación ya no habrá 3 tipos de cáncer de mama sino posiblemente decenas. Un reto para los oncólogos, amenazante por un lado, tremendamente atractivo por el otro. Pero tendremos que invertir en educar y monitorizar la correcta implementación de estos nuevos conceptos. El tiempo estimado de aprobación de nuevos fármacos contra el cáncer siguiendo este modelo se estima en un máximo de 5 años, una reducción de 10 años en el proceso actual.

El otro gran problema que tendremos en aquellos pacientes que respondan al tratamiento inicial será la eventual aparición de resistencia a los tratamientos. La clase médica es familiar con el problema porque guarda una similitud asombrosa con el problema de la resistencia adquirida a los antibióticos. El concepto incluso ha permeado a la calle.

No son inhabituales las expresiones populares del tipo "a fulanito le han dado tanto antibiótico que ya no responde al tratamiento" Lo mismo ocurre con los tratamientos contra dianas moleculares y estamos empezando a entender las bases moleculares de las resistencias adquiridas. Algunos tumores desarrollan mutaciones nuevas que por ejemplo impiden la unión del medicamento a la diana molecular. Otra manera de cómo los tumores desarrollan resistencia es mediante la activación de vías de señalización alternativas, que compensan la disminución de señalización por la vía del oncogén inhibido. Conseguir el control de la enfermedad puede implicar el uso de varios medicamentos de entrada o bien el uso secuencial de los mismos, mientras se monitoricen estrechamente la evolución del genotipo del tumor durante el tratamiento.

En otros casos, y este es un tema de interés personal y un área donde estoy dedicando gran parte de mis esfuerzos en la actualidad, el bloquear un oncogén resulta de manera inmediata en la activación de una vía alternativa que permite a la célula cancerosa sobrevivir. Hay señales crecientes de que estos mecanismos, que empezamos a denominar *respuestas adaptivas* son tremendamente importantes y que su identificación permitiría su bloqueo simultáneo con el bloqueo primario del oncogén. Para identificar estas vías compensatorias tendremos que diseñar estudios clínicos

de manera distinta. Iniciaremos el tratamiento con la terapia contra la mutación en cuestión y a los pocos días realizaremos una biopsia al tumor para determinar qué vías se han activado y poder iniciar un tratamiento contra esta vía responsable de la supervivencia del tumor. El concepto es realmente sencillo. Imaginemos que queremos cortar los suministros de alimentos a una ciudad y que las vías de suministro son varias, tren, aire, mar y carretera, por ejemplo. A continuación, descubrimos que en este caso la vía más importante es la carretera porque el 95% de los suministros llegan por las autovías. Esta ciudad tendría un caso de "adicción a la carretera" Imaginemos que desarrollamos un medicamento que ataca a esta *adicción*, por ejemplo impidiendo el suministro de gasóleo a las gasolineras. Al cabo de unos días vuelvo a la ciudad y constato que sigue con un buen suministro de alimentación. Es evidente que hay una nueva vía de suministro que se ha activado, que no estaba funcionando cuando la carretera estaba abierta, pero que ahora permite el suministro. En este caso concreto, si ahora detectásemos un tráfico importante de mercancías por el puerto, la siguiente estrategia sería bloquear el puerto y ahora sí dejaríamos por fin a la ciudad sin alimento. La ciudad se colapsaría. El cáncer también y estamos empezando a tener ejemplos. La implicación va a ser la necesidad de interrogar al tumor de manera continuada mediante biopsias y también la de utilizar técnicas de imagen funcionales a base de PET.

Los próximos pasos en la guerra contra el cáncer

La guerra contra el cáncer no la hemos perdido, aunque tampoco la hemos ganado. Al contrario, nos hallamos en una encrucijada, en un momento de inflexión dónde los conocimientos de los últimos 40 años pueden, por primera vez, ser aplicados directamente para la atención médica a los pacientes con cáncer. Los resultados preliminares aquí presentados son altamente esperanzadores por ellos mismos y por su capacidad de servir de embajadores de mejores resultados que sin duda llegarán. Sin embargo, tampoco podemos olvidar que aún queda mucho por descubrir y que el ímpetu de la investigación translacional, de la que estamos hablando hoy, no puede ser a expensas de la investigación básica. Nuevos descubrimientos en el laboratorio nos van a continuar iluminando el camino a seguir y hay áreas de gran promesa como lo son el metabolismo del cáncer, las alteraciones epigenéticas, o la biología, siempre sorprendente y compleja, del ARN. Queda mucho por descubrir y la investigación básica nos va a dar las respuestas.

Siempre lo ha hecho. Por ello, de nuevo un llamamiento al apoyo a la investigación.

A nivel clínico, es evidente que un día diagnosticaremos y trataremos a las mutaciones, pero todavía nos quedará el reto de la resistencia. También es altamente probable que otras causas como alteraciones epigenéticas sean responsables de un porcentaje importante de cáncer. Finalmente, estudios clínicos "más pequeños pero más inteligentes" serán necesarios para rápidamente capitalizar las señales positivas iniciales que observemos y que consigamos conseguir la aprobación de medicamentos en un plazo más corto y a un menor coste.

La fina ironía es que en este momento de promesa sin igual en la biología del cáncer, nuestra mayor amenaza para el progreso sean los motivos económicos. Los recortes presupuestarios van a limitar nuevos descubrimientos y la aplicación de los mismos. Recortes en los presupuestos en sanidad incluso amenazan que los pacientes con cáncer reciban el tratamiento que necesitan. La industria farmacéutica y la comunidad médica podrían incluso perder el apetito para el desarrollo de nuevas terapias de gran eficacia. En el peor de los casos podría ser que nuestros médicos e investigadores que nunca perdieron la moral ante el gran problema del cáncer ahora abandonen desmoralizados ante una política de recortes a veces uniforme y no bien estructurada.

A pesar de estas consideraciones, permanezco optimista de que en los próximos 10 años seremos testigos de un progreso

sin precedentes en la lucha contra el cáncer. La extraordinaria complejidad de las vías que llevan a la proliferación maligna puede ser desalentadora, pero el impacto clínico de nuestros tratamientos moleculares es convincente.

Y me gustaría acabar, si me permiten con una reflexión sobre el papel de la Universidad y los hospitales académicos universitarios. Los grandes avances contra el cáncer van a ocurrir aquí, al lado de los pacientes, no en centros de investigación aislados. El Hospital Clínico de Valencia es una joya y está capacitado para ser protagonista de notables avances. Les animo a que sean ambiciosos y que busquen financiación y complejidad por parte del empresariado y la clase civil valenciana. En cuanto a mí, solo reiterar mi compromiso a una colaboración continuada que es tremendamente satisfactoria y enormemente productiva.

Espero que les haya convencido que éste es un momento excepcionalmente prometedor y de grandes recompensas para los investigadores del cáncer. Y un momento que llega en buena hora para nuestros pacientes con cáncer. Para los que estamos en las trincheras de la lucha es un también un momento de responsabilidad, de entrega, de ambición y de serena convicción de que el cáncer, el emperador de todas las enfermedades, será pronto destronado.

Y a todos ustedes gracias de nuevo por aceptarme en su ilustre y magnifica institución. Es un honor académico que nunca olvidaré.

Referencias

1. Mukherjee S. The Emperor of All Maladies. First ed. New York: Simon&Schuster. 2010.
2. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:809-19.
3. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-703.
4. Haber DA, Gray NS, Baselga J. The evolving war on cancer. Cell 2011;145:19-24.
5. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res 2008;68:3077-80; discussion 80.