

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

**EL RETO DE LA HETEROGENEIDAD
PATOLÓGICA Y MOLECULAR DEL CÁNCER.
REFLEXIONES SOBRE NUEVOS
PARADIGMAS DE INVESTIGACIÓN**

DISCURSO
para la recepción pública del Académico Electo

EXCMO. SR. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS
leído el día 28 de octubre de 2014

y contestación por el Académico Numerario
EXCMO. SR. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA



MADRID, 2014

ISBN: 978-84-939753-5-7-1
Depósito Legal: M. 28136-2014

Fotocomposición e impresión: TARAVILLA. Mesón de Paños, 6. 28013 Madrid

SUMARIO

	<i>Págs.</i>
I. SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS	5
II. HISTORIA Y CONTRIBUCIONES DE LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS DEL SILLÓN DE HISTOPATOLOGÍA.....	19
III. PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN Y RESUMEN DEL DISCURSO ..	23
IV. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	25
V. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LOS TUMORES MALIGNOS.....	31
VI. VIRUS Y CÁNCER	35
- ANTECEDENTES PROPIOS EN ESTUDIOS DE VIRUS Y CÁNCER ..	37
VII. EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.....	39
VIII. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER.....	43
- GENERALIDADES.....	43
- ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN CÁNCER	47
- ALTERACIONES GENÉTICAS EN LAS DIVERSAS VÍAS BIOQUÍMICAS/ MOLECULARES	47
IX. QUIMIOTERAPIA Y BIOMARCADORES.....	63
X. HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL	69
- GENERALIDADES.....	69
- HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y EPIGENÉTICA	70
- HETEROGENEIDAD EN LAS METÁSTASIS	73
- VALORACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL	74
- LA HETEROGENEIDAD TUMORAL Y LA CLÍNICA	77
- A nivel de diagnóstico clínico.....	77
- A nivel de la respuesta al tratamiento clínico.....	78
XI. ANTECEDENTES Y APORTACIONES PERSONALES EN ESTUDIOS DE HETEROGENEIDAD TUMORAL	85

- SOBRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS.....	85
- SOBRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y RESPUESTA A AGENTES ANTITUMORALES Y TERAPIA GÉNICA.....	86
- ESTUDIOS SOBRE HETEROGENEIDAD DE EXPRESIÓN DE FACTORES DE SEÑALIZACIÓN. PROPUESTA DE FACTORES «EMBUDO» O «FUNNEL FACTORS»	88
XII. NUEVOS PARADIGMAS EN INVESTIGACIÓN EN CÁNCER.....	95
- ESTUDIO DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA.....	95
- TEORÍA DEL «CAOS» EN INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA	97
- BIOLOGÍA DE SISTEMAS Y «CAOS» EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA..	100
- APLICACIÓN DE LAS TEORÍAS DE DIVERSIDAD «ECOLÓGICA» EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA TUMORAL	101
- APROXIMACIONES A LA PATOLOGÍA DIGITAL.....	102
- PROPUESTA DE NUEVA ESTRUCTURA Y ESTRATEGIA EN INVESTIGACIÓN	103
XIII. NUEVOS RETOS ESTRATÉGICOS EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL.....	105
- GENERALIDADES DE LA ESTRATEGIA	105
- EL EQUIPO HUMANO	106
- ESTRUCTURA ORGANIZATIVA	110
- ÁMBITO DE IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA	114
- DECLARACIÓN DE SAN FRANCISCO DE 2012	119
XIV. CONCLUSIONES	123
XV. PROPUESTAS PARA AVANZAR EN LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA.	127
XVI. EPÍLOGO.....	133
XVII. BIBLIOGRAFÍA	137
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO EXCMO. SR. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA ..	165

I. SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo señor Presidente
Excelentísimos señores académicos
Señoras y señores

Vivo este acto como lo que es, un inmenso honor y un privilegio. Encontrarme hoy aquí, en la Real Academia Nacional de Medicina, en esta sesión de ingreso como académico numerario, representa un momento culminante de mi carrera médica y científica. Estar a la altura de la excelencia académica y humana de mis compañeros, ilustres e insignes figuras de la Medicina y ramas afines, se dibuja como un reto complejo y a la vez apasionante que afronto con una ilusión y satisfacción personal, difíciles de describir.

Ocupar un sillón de académico, en esta ilustre Institución a la que también perteneció mi tío bisabuelo, don Santiago Ramón y Cajal, resulta especialmente emotivo. Más, cuando recuerdo a tantos otros médicos de mi familia, ya desde mi tatarabuelo don Justo Ramón, siempre tan vinculados al mundo académico y universitario.

Desde hace casi 20 años tengo relación con la Academia, primero con el Premio Ernesto Seco y desde el año 2001 como Académico correspondiente. Siempre he sentido una especial admiración por los Académicos y por la Institución; ellos representan la esencia de nuestras especialidades y, sus aportaciones y reflexiones son de un calado y trascendencia incontestables. Durante los últimos meses he tenido la oportunidad de charlar con la mayoría de los ellos; les estoy muy agradecido por la receptividad, amabilidad y apoyo con que el que me han recibido, anteceden a una estrecha relación y espero/confío que sincera amistad. Podría citar prácticamente a todos ellos; me detengo ahora en su insigne equipo directivo: el Profesor Joaquín Poch, Presidente de la Institución; el Vicepresidente Profesor Manuel Escudero;

el Secretario Profesor Luis Rodríguez, y el Tesorero Profesor Vicente Calatayud, quienes me han guiado en la incorporación, con un apoyo incondicional. Si me permiten, no obstante, quiero dedicar un especial agradecimiento a los tres académicos que me presentaron a la elección: el profesor Eduardo Díaz Rubio, pionero en el mundo de la Oncología Clínica, el Dr. Manuel Serrano Ríos, maestro y excelente clínico e investigador y el Dr. José Miguel García Sagredo, vanguardia de la Genética Clínica española. Ellos me han facilitado el camino que hoy culmina en este nombramiento. Su amistad y apoyo resultaron determinantes.

Estoy convencido que podemos y debemos ser un canal abierto de comunicación para nuevos equipos de investigación que están emergiendo en nuestro país; que podemos y debemos ser los portavoces de las nuevas vanguardias científicas, clínicas y de investigación y, finalmente, que podemos y debemos tutelar la calidad y buena praxis de la medicina.

Creo no equivocarme si manifiesto que la visión de la Institución, debe situarse en la vanguardia de la clase médica española. Nuestra misión: apoyar e impulsar a los diversos grupos emergentes que se dibujan en nuestro país, siempre desde nuestro conocimiento, experiencia y compromiso. Es preciso en fin, apoyar y fortalecer a las sociedades científicas e instituciones que lo requieran.

Acabo expresando un deseo personal que quiero compartir con mis ya compañeros de Academia: espero y deseo convertirme en un académico activo y comprometido con la Anatomía Patológica y contribuir con mi esfuerzo y dedicación a la impulsar, un poco más, la Medicina en nuestro país.

En mi trayectoria personal y profesional he tenido oportunidad de relacionarme con muchas personas que han jugado un papel relevante y crucial en mi vida y trabajo. Mi agradecimiento es sincero y profundo. En los párrafos que siguen, intentaré destacar, los valores más importantes y el apoyo que he recibido de todas ellas. Antes, no obstante, quiero resaltar que en mi nave personal y en la dirección del buque, ha sido y es indispensable mi familia. A Cristina, mi mujer, la conozco desde los 19 años, ya en nuestra época de estudiantes de medicina. Ella es una aliada, amiga, compañera y en no pocas ocasiones, impulsora de mis inquietudes y actividades científicas y profesionales. Su apoyo ha sido incondicional durante más de 35 años. Qué decir de nuestros hijos Santi, Gonzalo y Peter; tres enormes personas que siguen batallando y formando una única piña con nosotros. Son nuestro orgullo y mayor tesoro. Con ellos, las figuras fundamentales de mis padres y

hermanos, siempre a mi lado en las iniciativas y actividades que he ido desarrollando en las últimas décadas. No puedo olvidar a mis suegros Agustín y María Teresa. Su ayuda, permanente y generosa, en todos los temas de refuerzo familiar, ha resultado de incalculable valor para mí.

Mi padre, falleció hace 2 años. Me duele mucho el no tenerle presente hoy aquí, en el acto de mi investidura como académico de la Real Academia Nacional de Medicina que le habría llenado de alegría y orgullo. Quiero manifestarle mi más profundo y emocionado agradecimiento por todos los valores que me transmitió. Esa auto-exigencia continúa; esa admiración profunda por los Cajales, incluyendo tanto a Don Justo como a Don Santiago y Don Pedro; esa fascinación por el esfuerzo que realizaron en su momento y todo lo que representan, siguen presentes en mi forma de entender la profesión y la vida. Me inculcó desde muy pequeño la importancia de ser un ejemplo, en trato humano y honestidad profesional. Destacaba, y lo hago mío, que el esfuerzo es el eje central de cualquier actividad humana. Me significó la responsabilidad que implica el compartir sangre y nombre con tan ilustres hombres y científicos. De él nace, en fin, mi elevado nivel de autoexigencia y sentido de la responsabilidad.

Mi madre, presente hoy aquí, para mi fortuna, me evoca sentimientos entrañables; me acerca a una vida más espiritual e introspectiva. Siempre he sentido su amor y apoyo. Observa y no pregunta, comprende la situación y la acepta. Nunca crítica, siempre orgullosa de mí. Ha intentado continuamente que no me olvide de la vida real; de los sentimientos más auténticos; de la familia; de que somos personas. Sostiene que los detalles como las celebraciones y fiestas familiares son esenciales, y de que el tener la casa abierta para cualquier eventualidad es tan importante como todo lo demás.

Mis hermanos Pedro, Pilar, Juan y Belén todos ellos claves en mi vida. Siempre los he sentido como una especie de guardia pretoriana, que me defiende y apoya, y que sabiendo de mi carácter terco, aragonés y, según alguno de ellos de ideas muy «fijas», me han acompañado de forma continua durante todas las etapas de mi labor familiar, profesional y humana. Los viajes conjuntos con sus familias, con mis cuñados Pachi, Esteban, Mamen y Eduardo, y el cariño de mis sobrinos, son un gran tesoro que me inspira y llevo conmigo permanentemente.

Albergo un recuerdo muy especial de mis tíos y tías, con los que conviví hasta los 23 años en Zaragoza. Mi tía Piluca, mi tía Marisún, mi tía Angelina y mi tío Antonio, así como de mis primos hermanos Menena, José Antonio, Carlos, María, Jorge e Ignacio. Los años trans-

curren y nos hemos encontrado, reencontrado y acompañado en los momentos buenos y no tan buenos de la vida.

De mis amigos del colegio, quiero destacar a Joaquín Gimba, con el que me sigue uniendo una profunda amistad y complicidad. Las conversaciones de literatura, filosofía y todas nuestras inquietudes vitales, marcaron unos de los años más entrañables y reflexivos de mi vida personal. De mis amigos de juventud debo mencionar a Javier Jalle, Tito Clemente y sus esposas Matilde y Silvia, que desde los 15 años y ajenos como son al mundo científico, siempre me han subido la moral, me han animado y han sabido olvidar y perdonar mi escasa, aunque, eso sí, intensa, dedicación a su devenir. Prometo rectificar. Sin ellos no podría haber desconectado de las preocupaciones laborales durante el tiempo que compartíamos en nuestra querida Zaragoza. Han sido valores de referencia muy importantes para mi vida espiritual. De esta primera época, entre terminar el colegio y empezar la universidad, quiero recordar también al profesor y amigo Ricardo Zarazaga que, con su gran sensibilidad y cariño me transmitió una gran confianza personal que agradezco enormemente. No olvidaré mencionar a mi capitán de la mili, Gerardo Saíz. En Madrid, durante el periodo militar, tuvimos una entrañable relación que perdura hasta la actualidad. Gerardo comprendió y me ayudó a que pudiera realizar la tesis doctoral durante esta etapa de mi vida. Su forma de ser, abierta, facilitó que trascurrieran los meses con mayor rapidez, meses que podríamos llamar «de espera» pero que fueron periodo de una gran reflexión. En este sentido, y de forma retrospectiva, creo que ese paréntesis que suponía para los hombres el periodo militar, tenía el punto positivo de los tiempos muertos, tiempos que invitaban a la reflexión sobre aspectos esenciales del ser humano, en una época clave de la vida. Las nuevas generaciones ya no disponen de ese periodo de reflexión que considero tan importante especialmente en torno a los 20 años.

De mi actividad investigadora en Zaragoza, quiero recordar y agradecer muy cordialmente el apoyo de mi director de Tesis Doctoral, el Dr. Luis Martínez Millán, que me brindó todo tipo de facilidades para que desde 6º de carrera pudiera ya iniciarla sobre un modelo de neurotransmisores durante el desarrollo de la corteza cerebral. Dicha Tesis fue codirigida por el profesor Vicente Calatayud Maldonado, al cual le estoy también profundamente agradecido. Su apoyo durante aquellos últimos años de carrera, y los inmediatos posteriores, hasta la lectura de mi trabajo en 1985, resultó inestimable. Debo recordar también, durante los años de trabajo en la tesis, el apoyo del profesor

Primitivo Contamina, del departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de Zaragoza.

En aquella época, destaco por relevante en mi vida científica, a la Dra. Pilar Garín Chesa, que además de introducirme en el mundo de la investigación, fue un ejemplo de personalidad abierta y con visión muy amplia e internacional del mundo de la investigación. A ella debo agrader que durante mi Residencia tomara contacto, por primera vez, con otros centros fuera de nuestro país. Me refiero al hospital Sloan Kettering Center de Nueva York.

Durante mis primeros años profesionales, ya en Madrid, estuve muy vinculado al mundo de la neurobiología, en paralelo con el desarrollo de mi Residencia en Anatomía Patológica. En aquella época trabajé especialmente con los Dres. Juan de Carlos y Laura López Mascaraque del grupo del Dr. Valverde del Instituto Cajal. Las puertas de su casa siempre estuvieron abiertas para mi familia. Desde entonces somos grandes amigos y colaboradores.

Mi vida profesional como patólogo ya había empezado en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid y tuve entonces que tomar una decisión delicada y compleja. Opté por dedicarme casi exclusivamente al mundo de la investigación oncológica y dejar en un segundo plano el mundo de la investigación neurobiológica. He seguido posteriormente en contacto con diversas áreas de neurociencias, especialmente en el ámbito del estudio de las lesiones histopatológicas asociadas a la epilepsia refractaria, en colaboración con el Dr. Javier de Felipe. Dicho campo lo seguimos manteniendo en el ámbito de la neuropatología, en patología tumoral.

Mi Residencia en Anatomía Patológica la tuteló el profesor Horacio Oliva. Desde el primer momento mantuve una estrecha relación, con él, y con muchos otros miembros de su departamento. El Dr. Oliva me acogió con un gran cariño; me proyectó en la misma senda de la que él venía; me impulsó todo lo que pudo y me apoyó continuamente. Él, de alguna forma, me transmitía unos valores muy semejantes a los que había recibido de mi padre. También quiero recordar y agradecer el apoyo y la formación dispensados por el Dr. José Luis Sarasa, el Dr. Antonio Barat, la Dra. Guadalupe Renedo, el Dr. José Cortés y las Dras. Rivas. De aquellos años conservo también el grato recuerdo de mis compañeros de residencia: Luis Martín, Covadonga Alonso y Jaume Ordi, al que me une una estrecha amistad. Jaume ha sido y es también un auténtico baluarte para mí; persona con la que tengo una enorme complicidad. Jaume siempre ha estado a mi lado, especialmente en

estos últimos 11 años en los que inopinadamente hemos coincidido en Barcelona. Quiero agradecerle especialmente los dos primeros años, en los que me ayudó a instalarme; me apoyó de forma continua, y me ofreció todo el apoyo humano y moral que necesitaba. De la etapa de residencia y la inmediata posterior, un recuerdo muy entrañable para el Dr. Félix Manzarbeitia, excelente patólogo con el que trabajé unos meses de patólogo general en el hospital de Móstoles. Desde hace unos años es Jefe de Servicio de la Fundación Jiménez Díaz donde está realizando una gran labor profesional.

Al acabar la Residencia estuve cursando el postdoctorado en la Universidad de Yale (CT.USA) con los Dres. Juan José Rosai y Paolo Dotto. De aquella época, destaco mi gran respeto por el Dr. Rosai, con el que compartí profesionalmente muchas horas y por el que profeso una honda admiración. Él me enseñó a pensar como patólogo; a establecer los criterios necesarios para llegar a los mejores diagnósticos y, especialmente, a cómo transmitir la información precisa de forma válida; ese juicio y diagnóstico. El Dr. Rosai es un gran ejemplo de esfuerzo, dedicación y talento, y también desde hace ya más de 40 años, el primer referente internacional en el mundo de la anatomía patológica. En el área de investigación, estuve con el profesor Paolo Dotto, un investigador con una formación formidable. Me enseñó todo lo básico de la biología celular y biología molecular. Me enseñó a pensar grandes proyectos, a marcarme grandes retos y a convencerme de que los límites de la investigación muchas veces nos los marcamos nosotros mismos; es más, nos los imponemos. Sin duda, en investigación, uno de los grandes errores que podemos cometer. Paolo Dotto siempre miraba más allá de lo que estaba en el horizonte y se planteaba retos científicos de un altísimo nivel. Su talento, su esfuerzo y su valor para afrontar esos retos, realmente me marcaron y han sido un ejemplo que tengo presente en mi quehacer científico.

De la época de Yale recuerdo a los amigos italianos: Giuseppe, Giovanni y Roberto y, alemanes, Ralf y Silvia que se manifestaron entrañables desde un primer momento. Me acogieron en su seno, en sus casas, e hicieron que gran parte de mi tiempo allí, se acercara a una experiencia familiar.

La época de Yale fue también muy intensa familiarmente, porque allí nació nuestro segundo hijo, Gonzalo. Aquí, una vez más, quiero agradecer a mi mujer Cristina todo su apoyo y esfuerzo por mantenernos unidos; por impulsar a nuestra familia y por cargar sobre su espalda con gran parte de este esfuerzo.

Regresé a España como médico adjunto por oposición al servicio de Anatomía Patológica de la clínica Puerta de Hierro. Quiero recordar al profesor Alberto Anaya con el que trabajé durante 12 años. El profesor Anaya, persona inteligente y con gran experiencia, permitió que pudiera desarrollarme profesionalmente, y que buscara la financiación y los apoyos que necesitaba.

Los Dres. Josefina Menéndez, Eduardo Sanz, Inmaculada Sánchez y Ana López, Lola Suaraz, César Corbacho, fueron mis compañeros de Servicio. Todos ellos personas relevantes en mi vida durante aquellos años, cada uno con sus matices, personalidad y objetivos vitales, siempre enriquecedores. Quiero agradecer muy profundamente y manifestar mi gran cariño a la Dra. Clara Salas a la que conocí cuando ella era residente de último año en el Servicio. Desde entonces mantenemos una estrecha amistad, apoyo y complicidad. Actualmente es la Jefe de Servicio de la Clínica y tiene unas cualidades profesionales y humanas excepcionales, así como un talante y talento admirables. Muchas gracias Clara por todo tu apoyo y cariño.

También de la clínica Puerta de Hierro quiero recordar a su director gerente durante casi todos los años que estuve allí, el profesor Segovia de Arana. El profesor Segovia de Arana siempre me acogió con un gran respeto, aprecio y confianza. Me apoyó desde el primer momento, me presentó a las personas que él creía que más me podían ayudar de forma proactiva, y desde entonces he mantenido con él una buena relación y participado en muchos de los cursos de verano en La Granda, Asturias, que él suele organizar. Es una persona a la que admiro profundamente, que siempre ha tenido hacia mí palabras de apoyo y que me ha ayudado incondicionalmente. El profesor Segovia me presentó en el año 1990 al Dr. Juan Carlos Lacal con el que tuve una estrecha relación y me ayudó mucho en los comienzos a de mí regreso a España. Seguimos colaborando y manteniendo amistad. También recuerdo muy afectuosamente a otros investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas, como los Dres. Miguel Ángel Quintanilla y Amparo Cano, auténticos referentes científicos y humanos. Muchas gracias a todos ellos.

De mi época en el Hospital Puerta de Hierro, y en relación con la investigación, quiero destacar muy especialmente al Dr. Ricardo Sánchez Prieto. Ricardo fue mi primer estudiante de doctorado y estuvo conmigo hasta mi partida a Barcelona en el año 2003. Ricardo ha sido y es un brillante investigador y una excelente persona, con unas cualidades humanas extraordinarias y al que quiero profundamente;

como a un hermano. De aquellos años también tienen un papel muy importante en mi vida los siguientes estudiantes de doctorado que han seguido realizando brillantes carreras profesionales: los doctores Juan Guinea, Javier Hernández, Víctor Sánchez, Matilde Leonart y Pilar Martín Duque. Con todos ellos sigo manteniendo una estrecha relación y siempre soñamos con volver a trabajar juntos o de manera más estrecha y cercana. Quiero recordar en estas notas a otros compañeros de la Clínica Puerta de Hierro, como el Dr. Miguel Yebra, Andrés Varela, Juan Antonio Vargas, Santiago Serrano, Mariano Provencio, Jesús Romero.... que siguen trabajando en el centro. Un abrazo fuerte para esos amigos.

Un recuerdo muy caluroso a mis amigos madrileños de fuera del ámbito científico y sanitario o profesional que han estado conmigo durante todos estos años. Juan Carlos Rodríguez-Hergueta, Rafael Borstein, Adelardo Caballero, Javier Diez, Javier Monzón, mi entrañable amigo Pedro Gil, sacerdote, que ha sido siempre un referente y apoyo moral y personal. Ha sido la persona que más ha intentado siempre impulsarme, subirme la moral, llenarme el depósito de gasolina cuando asomaban los momentos difíciles.

Desde 2003 trabajo en el hospital Vall d'Hebron de Barcelona. A mi lado también muchas personas con las que he compartido trayectoria profesional y a las que debo agradecimiento. Al Dr. Josep Monterde y al Dr. Josep Baselga agradezco su ofrecimiento para dirigir el Servicio de Anatomía Patológica del hospital Vall d'Hebrón. Los gerentes de ese Centro con los que he convivido, han sido siempre grandes colaboradores y he notado su apoyo en la mayor parte de las ocasiones en las que el Servicio ha requerido ayuda institucional. Destaco la relación más cercana con los Drs. José Luis de Sancho y José Jerónimo Navas. Del Dr. de Sancho con el que ya había coincidido en la clínica Puerta de Hierro, destaco una gran vocación de gestión sanitaria. Entendía perfectamente el mundo de la investigación y a todas las personas que nos dedicábamos conjuntamente a la vida asistencial y a la investigación. El Dr. de Sancho, al igual que el Dr. Segovia Arana, defienden que la asistencia de calidad tiene que basarse, a su vez, en una investigación de calidad y que la realización conjunta de actividades asistenciales y de investigación siempre entraña un hecho diferencial en el mundo hospitalario, que se traduce en una mayor efectividad.

Por el Dr. Navas, actual gerente del hospital Valle de Hebrón, siento una gran admiración y especial afecto. Ya fue para mí un ejemplo como patólogo en su período como Jefe Clínico en el Hospital 12 de Octubre de Madrid cuando yo era residente en la Fundación Jiménez Díaz. Es

una de las personas más brillantes y trabajadoras que he conocido; un ejemplo de honestidad.

Quiero también agradecer el apoyo recibido por parte de todo el personal del Departamento de Anatomía Patológica del hospital Valle de Hebrón, incluyendo a los médicos, personal técnico, de enfermería y administrativo. A la Dra. Helena Allende que desde el primer momento me pasó el testigo con una gran generosidad y amabilidad. A las doctoras Natalia Tallada y Núria Torán como jefes clínicos, y a los Dres. Inés de Torres, Josep Castellví y Joan Carles Ferreres que, conjuntamente con los jefes clínicos, forman parte del núcleo central de la dirección del Servicio. Sin su continua colaboración no hubiera sido posible realizar todas mejoras, avances e implementaciones que estamos continuamente desarrollando. Al Dr. Huguet, colaborador leal y muy activo hasta su jubilación, y que nos dejó su impronta artística. Al resto de facultativos, muchos de ellos incorporados durante estos últimos años, agradezco su esfuerzo e integración en este proyecto tan bonito y ambicioso que es el conformado por todos nosotros. A Pilar Magrans la supervisora, al personal administrativo como Luisa Pérez, Maribel Espinosa, Ester Lacal, María Barba, personal técnico y personal de enfermería. El trabajo es fruto de esta cadena humana en la que todos somos básicos e importantes, en la que siempre ha estado presente la comunicación, la disponibilidad y el apoyo mutuo entre en todos los estamentos. Muchas gracias a todos, de verdad.

Del grupo de investigación del Valle de Hebrón, que comenzó también desde cero en el año 2004, quiero agradecer en primer lugar el apoyo constante del Dr. Javier Hernández y de la Dra. Matilde Leonart, que generosamente se trasladaron desde Madrid para incorporarse a mi equipo en Barcelona. A los pocos meses acudió el doctor Carlos Parada, también doctorando en la Clínica Puerta de Hierro, que estuvo posteriormente varios años en Inglaterra, para regresar más tarde a Barcelona hasta su fallecimiento hace ya 2 años. Mi más profundo cariño y agradecimiento para Carlos, que fue siempre un cómplice, amigo y todo un ser humano. También de Madrid, se desplazó a Barcelona la Dra. María Díaz para realizar su tesis doctoral. Estuvo con nosotros 3 años hasta que cambió su rumbo por la industria farmacéutica. María fue también un gran revulsivo y apoyo en los comienzos y le estoy muy agradecido por toda su generosidad mostrada en aquellos difíciles momentos. Posteriormente ya se fueron incorporando diferentes postdoctorales y predoctorales. Recuerdo a la Dra. Gemma Armengol, que fue una postdoctoral muy activa en mi grupo durante más de 3

años, el Dr. Trond Aseen, que se incorporó hace 4 años, noruego y con una excelente formación en biología molecular, la Dra. Marta Sesé, que se incorporó hace 2 años, y la Dra. Bárbara Castellano, que este año se traslada a trabajar a Canadá. Todos estos investigadores postdoctorales me han ayudado y han contribuido considerablemente a nuestra investigación en los últimos años. Los estudiantes de doctorado, como Laura López, Berta Pons, Alba Martínez, Ángeles Vázquez, Claudia Salat,... han sido excelentes trabajadores y compañeros durante todo este periodo. A los muchos compañeros del hospital Vall d'Hebron, Josep Tabernero, Juan Morote, Antonio Gil, ...y los del Instituto de Recerca que sin su ayuda no habriamos podido avanzar en muchas ocasiones.

En todos estos años y en el ámbito profesional, quería destacar a quienes podría denominar mis mentores, o tal vez, los profesionales que más han marcado mi vida profesional y científica. En primer lugar el profesor Francisco Grande Covián, bioquímico, que durante mis comienzos universitarios me influyó de forma muy marcada. Recuerdo, al asistir a sus clases de bioquímica, plantearme el estudio simultáneo de esas dos grandes áreas de conocimiento, Medicina y Química. Durante todo ese curso académico, me orientó, alentó y contribuyó, con humildad y cariño, a que priorizara mi formación en profundidad a la Medicina con los mejores resultados y que posteriormente fuera a EEUU a realizar un posdoctorado. Seguí sus consejos y le estoy profundamente agradecido.

Ya durante la carrera, quiero recordar la figura del profesor Julián Sanz Esponera, al que conocí cursando tercero de Medicina, y con el que mantuve una gran relación de amistad y confianza personales hasta su fallecimiento. El profesor Julián Sanz siempre me apoyó, siempre sentí su cariño, siempre me ayudó a conseguir mis objetivos. Es, sin duda, una de las personas con las que he tratado en mi trayectoria profesional, que transmitía con mayor sinceridad la visión global de lo que debe ser la investigación y el ejercicio de la medicina. Muchas gracias por todo, Julián, siempre te lo agradeceré profundamente.

El tercer gran mentor que he tenido en mi vida fue el Dr. Oliva, de la Fundación Jiménez Díaz, como comenté anteriormente. El profesor Oliva, de una gran cultura y formación humanística, me ayudó a cruzar el puente a EEUU y a volar en mi trayectoria. Su acertada visión del respeto que cada individuo debe tener por si mismo y de la conciencia personal, constituyen marcados referentes para mí. Un recuerdo para el Dr. Rosai de la Universidad de Yale, quien me marcó profundamente, para el profesor Dotto y, más recientemente, para el Dr. Nahum Sonen-

berg, de la Universidad de McGill, en Montreal (Canadá). Con el Dr. Sonenberg mantengo relación científica y profesional. Mis estancias periódicas en Canadà, en estrecha colaboración con él, me ayudan enormemente a profundizar en las líneas de investigación abiertas en los últimos 10 años. El Dr. Sonenberg es todo un ejemplo de sacrificio personal, de vocación científica y de talento creativo. Un auténtico referente en el mundo de la investigación básica en bioquímica. Su apoyo ha sido para mí un gran revulsivo, no tan solo el campo científico, sino que ha actuado como acicate en mi autoconfianza, y ha contribuido decisivamente a que siga más motivado que nunca en el desarrollo de las líneas de investigación centrales que en la actualidad tenemos abiertas. De la Universidad de McGill quiero recordar también a algunos de los colaboradores del profesor Sonenberg con los que mantengo una muy buena amistad y confianza, los Drs. Ivan Toposirovick, Tommy Alain y Bruno Fontseca.

Un mensaje de agradecimiento también a algunos compañeros de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y Patólogos con los que he compartido durante muchos años, congresos, reuniones y seminarios, como el Dr. Jerónimo Forteza, persona de un gran talante y talento, José Luis Rodríguez Peraltó , el Dr. Enrique de Álava, el Dr. José Palacios, el Dr. Aurelio Ariza , Dr Agustín Acebedo, Dr.Jose Ramírez y tantos otros. De la generación anterior, también un recuerdo para el profesor Jaime Prat. Le agradezco que confiara en mi; tanto es así que, a punto estuve en el año 2003 de trabajar con él en Sant Pau. Al Dr. Paco Nogales, con su inteligencia perspicaz, enorme cultura y sentido vital, inmensas cualidades que convierten su compañía en un placer y referente.

Quiero dar un abrazo especial al profesor Hugo Galera, que me ayudó mucho en una de las etapas más difíciles de mi vida, en las oposiciones a cátedra. El Dr. Navas y él, son las personas que más me han facilitado el paso por ese camino rocoso y arduo, en el que lo convirtieron otros catedráticos, presuntos compañeros; prefiero no recordarlo.

Casi para concluir, y dentro del apartado profesional y también humano, quiero hacer un especial hincapié en el recuerdo al IESE y a todo su equipo directivo y de profesores, que he conocido durante este último año. Cursar un programa de desarrollo de directivos en el IESE y haber conocido un grupo magnífico de personas, ajenas a mi profesión, creo que ha sido un hito muy importante en mi vida y probablemente un punto de inflexión. La experiencia humana, personal, académica y profesional, excepcionales, en la mayoría de ellos, han

dejado claramente una impronta imborrable en mi vida. Gran parte de ellos han sido y son un ejemplo de dedicación, trabajo, conocimiento, entrega y talento. Por destacar a alguno, menciono a su director, David McManus, a la profesora Nuria Chinchilla, Joan Enric Ricart, Miquel Lladó, a Rafael Fraguas, a Carlos Sánchez, Carlos García Pont, Manuel Velilla, Fede Sabria, Albert Giralt, Nuria Villaescusa, Mireia Giner, German Loewe. Han hecho un esfuerzo extraordinario para introducirme en un mundo totalmente nuevo para mí y les estoy sumamente agradecido. Dicho mundo, resulta ser, no obstante, complementario y, por tanto, de gran ayuda para cualquier tipo de iniciativas y retos nuevos que nos planteemos.

Asimismo, mi paso por el IESE arroja un inmejorable saldo de 39 amigos en mi «cuenta de explotación», divididos en unos excepcionales equipos de trabajo. Siete fueron mis compañeros de equipo directo, Toni, Leti, Ana, Albert, Joan y Marc, con los que mantengo una estrecha relación, y que me han abierto también mi esquema mental y ensanchado mis miras culturales y científicas.

Para mis amigos de Barcelona Juan José Bonet, Jesús Láez e Ildefonso Sánchez Prat, que han tenido la osadía de introducirme en el mundo del deporte, especialmente en el footing, mi sincero agradecimiento; habéis conseguido que pensara en otras tantas cosas válidas y significativas; que relativizara y me distanciara en muchas ocasiones de los temas que me preocupaban, etc... De Barcelona, también quiero destacar al grupo de Oncólogos y Patólogos de la Clínica Dexeus y de Pangaea Biotech. Tanto Francesc Treserre, Pepe Jimeno, Rafael Rosell, Javier Rivela, Luis Barcelona y Pedro Altolaguirre son amigos con los que iniciamos una nueva andadura por el fascinante mundo de Biotecnología.

Y termino como empecé, dando un beso muy fuerte y el mayor de mis agradecimientos a mi mujer Cristina y a mis hijos Santi, Gonzalo y Peter. Cristina, con su gran entereza personal y su gran y continuo apoyo ha sido, no solamente el referente humano y familiar, sino también continuo referente de rigor, sinceridad, honestidad e integridad. Es una mujer de una personalidad excepcional y muestra una dedicación y una generosidad, con todos nosotros y todos sus amigos, extraordinaria. Lamento el cambio de residencia al que he sometido a mis hijos; esa distribución familiar a caballo entre dos ciudades. Ellos han sido y son fundamentales en mi vida y estoy convencido de que el esfuerzo de toda la familia, nos ha fortalecido y unido estrechamente.

DISCURSO
DEL EXCMO. SR. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL
AGÜERAS

II. HISTORIA Y CONTRIBUCIONES DE LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS DEL SILLÓN DE HISTOPATOLOGÍA

El primer académico en ocupar el sillón número 40 de Histopatología o Anatomía Patológica fue don Rafael Cervera y Royo en el año 1863, con un discurso de ingreso titulado «Consideraciones acerca de las especialidades: Oftalmología». El profesor Cervera y Royo fue un prestigioso cirujano y oftalmólogo y discípulo de Robin y de Lebert, histólogos, y de Claudio Bernart, ilustre fisiólogo. Publicó fundamentalmente en el ámbito de la oftalmología. Posteriormente tomó posesión don Antonio Fernández Chacón-Moreno en 1908, con un discurso de ingreso titulado «Hemorragias del alumbramiento». El profesor Fernández Chacón, nacido en Granada, posteriormente fue Catedrático de Obstetricia en las Universidades de Santiago de Compostela, Valladolid y Madrid, siendo muy conocido su Tratado de Obstetricia.

En 1923 ingresó el profesor Francisco Tello, con un discurso sobre «Ideas actuales sobre neurotropismo», discurso que fue contestado por el Dr. Santiago Ramón y Cajal. Las excelencias del profesor Tello son enormemente conocidas por todos, destacando ya desde estudiante, donde fue Premio Extraordinario de Doctorado en Medicina y Catedrático de Histología y Anatomía Patológica por la Facultad de Madrid desde 1910. Colaboró estrechamente con Ramón y Cajal en la Cátedra de Histología, así como en el Instituto Cajal, del que fue director desde el año 1934. Hizo numerosas contribuciones científicas en el ámbito de la histología y neurohistología, y fue uno de los discípulos más prestigiosos de Santiago Ramón y Cajal.

El siguiente académico fue el profesor Julián Sanz Ibáñez, que tomó posesión en el año 1960 con un discurso sobre «Los procesos inmunológicos en el cáncer». Con el profesor Sanz Ibáñez ya empieza una sucesión de académicos con contribuciones muy relevantes dentro del ámbito propiamente dicho de la anatomía patológica. El profesor

Sanz Ibáñez fue Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, director del Instituto Nacional del Cáncer, promotor y fundador de la Asociación Española contra el Cáncer. Publicó un libro muy conocido sobre anatomía patológica general y otro sobre tumores intracraneales, escribiendo numerosos trabajos científicos de investigación en el ámbito de la anatomía patológica.

Posteriormente ingresó en el año 1964 el profesor Fernando de Castro. El profesor de Castro fue vicedirector del Instituto Cajal y uno de los discípulos más directos de Santiago Ramón y Cajal. Fue pionero en el estudio histológico de los ganglios sensitivos y simpáticos en estado normal y patológico, y especialmente a nivel de la inervación sensorial de la región aorta-carotídea, donde distinguió los baroreceptores de los quimiorreceptores, situando éstos en una dilatación de la arteria carótida interna llamada «glomus caroticum». Dicha contribución fue de una relevancia extraordinaria. Asimismo trabajó estrechamente con el maestro Ramón y Cajal y escribieron conjuntamente en el año 1933 el libro de técnica histológica, muy utilizado hasta hace escasos años, denominado «Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso».

Posteriormente, en el año 1968 tomó posesión el profesor Agustín Bullón Ramírez, con un discurso titulado «Etiología, anatomía patología e histogénesis del cáncer broncopulmonar primitivo». El profesor Bullón, Premio Extraordinario de Doctorado, experto en microscopía electrónica y Catedrático de Histología y Anatomía Patológica de las Universidades de Sevilla y Madrid. Publicó numerosos trabajos relacionados con la anatomía patológica, especialmente a nivel de tumores del sistema nervioso. Asimismo destacan trabajos sobre histología del plexo de Auerbach del esófago, sus contribuciones a nivel de la citología exfoliativa, etc.

Finalmente, el anterior académico numerario fue el profesor Julián Sanz Esponera, que ingresó en 1989, con un discurso titulado «La participación del sistema neuroendocrino difuso en los mecanismos fisiopatológicos del tracto gastro-intestinal». Leído el 28 de Noviembre de 1989 y contestado por el Excmo. Sr. D. Pedro Sánchez García. Prescribieron su presentación D. Francisco Orts LLorca, Juan Domingo Espinós y D. Pedro Sánchez García.

Julián Sanz Esponera nació en Madrid, el 7 de Abril de 1938. Hijo de D. Julián Sanz Ibáñez y D^a. Concepción Esponera Andrés. Estudió la Carrera de Medicina en la Universidad de Madrid (1955-1962), obteniendo Premio Extraordinario. Completó su formación los años 1963 y 1964 en el Institut der Pathologie de la Universidad de Bonn donde

conoció la tradicional escuela alemana de Patología bajo la tutoría de un gran maestro, el *Prof. Dr. Herwig Hamperl*. Un ejemplo de la importancia de sus aportaciones en aquella época fue la descripción del carcinoma «*in situ*» del cuello uterino por primera vez.

En 1964 realizó un «fellowship» en Londres y en 1970 completaría de nuevo su formación mediante una beca de la Unión Internacional contra el Cáncer para permanecer dos meses en el Memorial Hospital for cancer and allied Diseases, New York (USA), donde conocería la pujanza de la Patología norteamericana y algunos de sus grandes maestros como *Fred W Stewart o Andy Huvos*. Durante esa época fue también Colaborador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Ramón y Cajal. Tuvo ahí oportunidad de conocer y trabajar con uno de los discípulos más brillantes de Santiago Ramón y Cajal, *D. Fernando de Castro*.

A nivel asistencial y Académico, destacar que se incorporó en 1964 como Profesor Adjunto, primero interino y luego por oposición, a la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. Agustín Bullón. Durante esa época fue también Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Oncología, Cuerpo de Médicos Especialistas de Sanidad Nacional, ubicado en un edificio anexo al Hospital Clínico. En 1972 obtuvo la plaza de Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de la Laguna y el puesto de Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General y Clínico de la Laguna, Tenerife. En 1975, pasó a ocupar por traslado la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza y el puesto de Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. En 1983, regresó a la Universidad Complutense y al Hospital Clínico San Carlos de Madrid, tras la jubilación de D. Agustín Bullón Ramírez. Fue también Director Médico del Hospital entre los años 1985-1990

El profesor Sanz Esponera, durante más de 30 años, ha sido un académico muy activo, ha impartido numerosas conferencias e introducido los modernos conceptos de la patología molecular. Destacan sus contribuciones y conferencias sobre el papel de la citometría de flujo en el diagnóstico de los tumores, sobre los estudios de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, sobre factores pronósticos en cáncer gástrico, alteraciones somático-genéticas en lesiones preneoplásicas... Asimismo, quiero destacar su lección inaugural del curso 2002 sobre «De la patología celular a la molecular. El desafío de la anatomía patológica en el

siglo XXI». Dicho título y contenido traduce lo que ha sido en puente claramente de la anatomía patológica clásica descriptiva a la anatomía patológica moderna con la integración de nuevos datos moleculares y bioquímicos. Sin duda su actividad en la RANM, con maestros, amigos y compañeros de ilusión y esfuerzo por mejorar la Medicina, fue su mayor motivo de orgullo y satisfacción durante su vida. Ocupó diversos cargos como Presidente de la Sección de Fundamentales o Secretario de Actas, participó en innumerables comisiones y grupos de trabajo y en el desarrollo del Diccionario de términos médicos.

Con este breve resumen de los académicos numerarios que previamente han ocupado el sillón de Histopatología, quería resaltar el perfil que han tenido los diversos miembros en los últimos 140 años, desde la concepción más clásica de la patología, con una formación compartida con otras especialidades, incluyendo obstetricia u oftalmología, un siguiente paso donde predominó la formación en neurohistología, siguiendo fundamentalmente la escuela de Santiago Ramón y Cajal. Desde los años 60, los académicos ya han tenido un perfil mucho más orientado al diagnóstico anatomico-patológico. También hay que mencionar que contribuciones muy relevantes a la anatomía patológica han sido hechas por académicos, en otros sillones de la Académica, incluyendo el propio Santiago Ramón y Cajal, que ocupó el sillón de histología, número 38.

III. PLANTEAMIENTO DE LA SITUACION Y RESUMEN DEL DISCURSO

En los últimos años se está avanzando mucho en el conocimiento del cáncer, recopilando una enorme cantidad de información. Desde la Anatomía Patológica, se siguen describiendo nuevas variantes tumorales y, desde la biología molecular, se están identificando cientos de alteraciones genéticas y bioquímicas. Todo ello, en un contexto de una gran heterogeneidad intertumoral y también intratumoral. Dicha diversidad tumoral conlleva la necesidad de individualizar el estudio y diagnóstico de cada tumor en cada paciente y puede explicar que el pronóstico de la mayoría de los tumores malignos, cuando se detectan en estadios avanzados, siga siendo malo en la actualidad.

En esta monografía, resumiré los avances más relevantes en patología oncológica, especialmente a nivel molecular y los grandes problemas de la patología tumoral, inherentes a su propio dinamismo molecular. Dicho dinamismo induce una marcada heterogeneidad que se refleja en los cientos de variantes anatomo-patológicas y miles de alteraciones genéticas que conocemos en la actualidad. Resumiré brevemente mi línea de investigación sobre heterogeneidad tumoral de los últimos 25 años. Inicialmente, estudié la heterogeneidad morfológica tumoral en función de alteraciones oncogénicas específicas que introducíamos en células primarias. Pudimos constatar que algunos patrones morfológicos y diferentes grados de agresividad y pronóstico podían ser secundarios a determinadas alteraciones oncogénicas. También demostramos cómo el grado de diferenciación escamosa en carcinomas epidermoides podía ser modulado por fibroblastos y células del estroma. Posteriormente estudiamos la heterogeneidad molecular desde el punto de vista terapéutico. Observamos que algunos oncogenes inducían resistencia o sensibilidad a determinados protocolos terapéuticos y que un gen, el gen adenoviral E1a, inducía una gran sensibilidad a tratamientos con

agentes quimioterapicos y radioterapia; de hecho llegamos hasta la fase de ensayos clínicos. En los últimos años, estamos trabajando en la expresión de proteínas claves en la transmisión de señales, que muestran una marcada heterogeneidad intratumoral y hemos propuesto a dos factores, el 4E-BP1 y el EIF4E, que se expresan de forma homogénea, como prometedoras dianas terapéuticas.

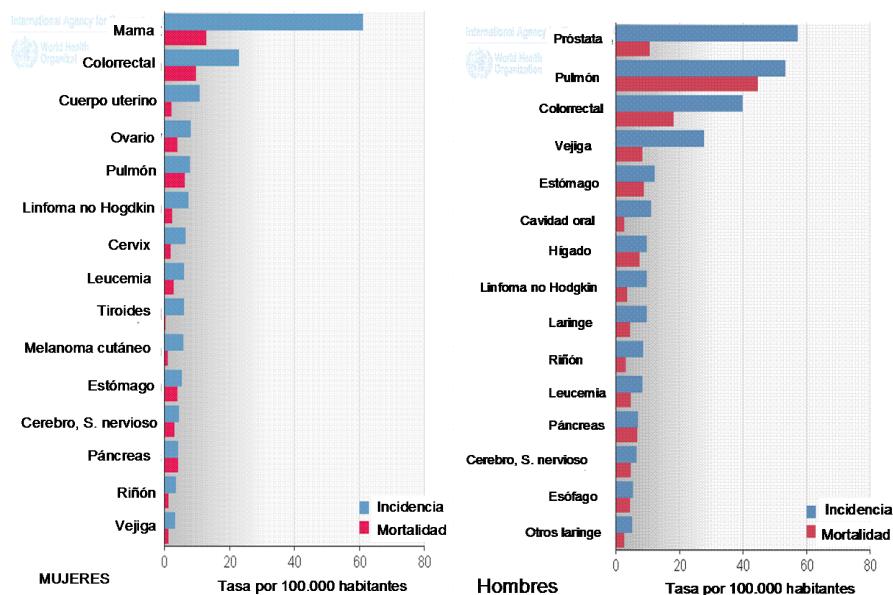
Hay que investigar factores, que sean auténticos «conductores» de la progresión tumoral y que sean distintivos de las células tumorales. En este sentido, proponemos la identificación e inhibición de factores/dianas que confieren resistencia a la hipoxia, al daño genómico,... a las células tumorales y facilitan la invasión tisular y la formación de metástasis. Estos inhibidores, en combinación con el bloqueo de otras vías bioquímicas y quimoterapia tendrán un mayor efecto antitumoral.

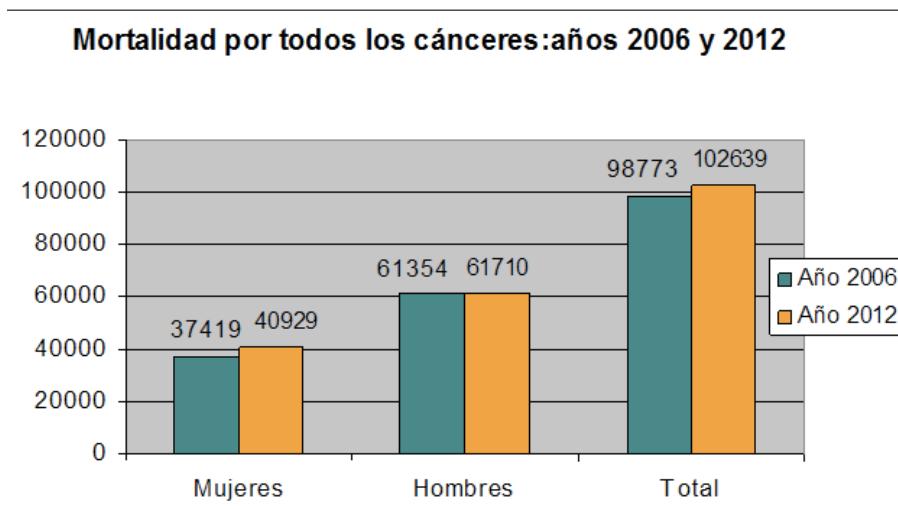
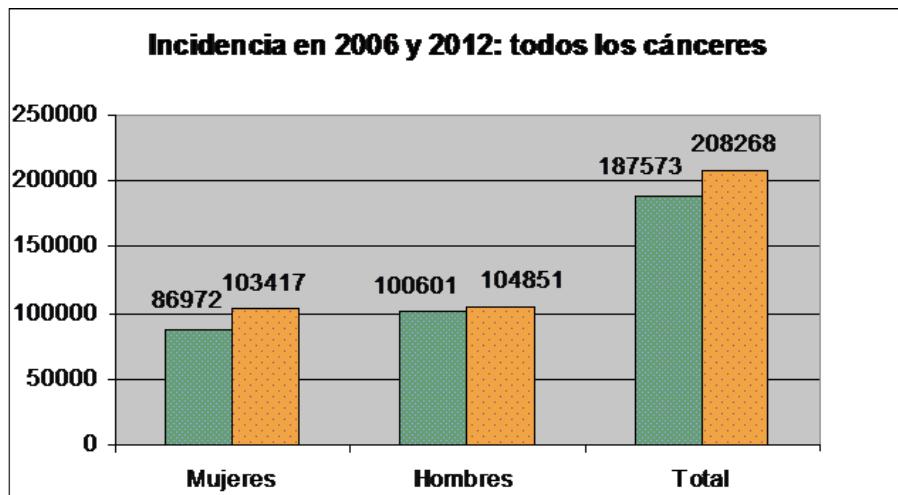
En esta monografía, y dentro de los retos y propuestas que tenemos los investigadores, reflexiono sobre nuevos paradigmas y aproximaciones en el estudio de la heterogeneidad tumoral, incluyendo la biología de sistemas, la teoría del caos y los índices de diversidad ecológica, la patología digital y muy especialmente un cambio de la estructura y la estrategia en investigación. Proponemos un modelo de estrategia basada en la formación de equipos «reales», multidisciplinares, tanto de coordinación de los líderes de los grupos de investigación, como equipos de sinergias transversales para la gestión del conocimiento, la coordinación y seguimiento de los proyectos y para la coordinación logística y la administración.

IV. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

La incidencia de tumores malignos en la población sigue yendo en aumento en los últimos años. Aunque las perspectivas de curación están mejorando de forma significativa, la mortalidad por cáncer sigue siendo una de las causas principales en cualquier país del mundo, y ya es la segunda en nuestro entorno, y la primera en algunos tramos de edad.

Recientes estadísticas, de España y USA destacan un incremento de la incidencia del cáncer y en menor medida también de la mortalidad del cáncer. En USA, el año 2013, hubo una incidencia de nuevos casos de cáncer de más de 1.660.000, y una estimación de muerte por cáncer,



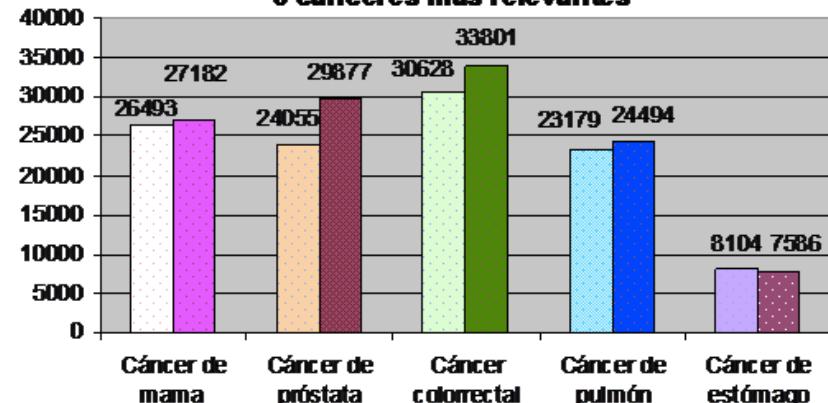


de más de 580.000 personas. En España, en 2013, la incidencia fue de más de 209.000 tumores y una mortalidad de 103.000 personas.

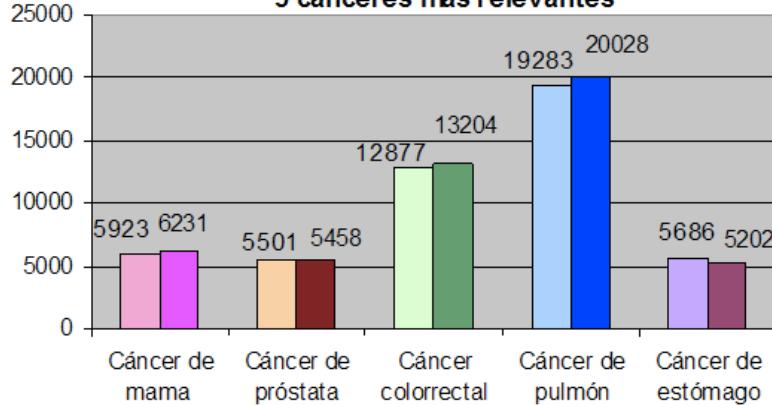
Los tipos tumorales más frecuentes en España, muy semejantes a USA, reflejando incidencia y mortalidad son los siguientes (125,328,334):

En estas cifras, se percibe claramente que los tumores con mayor incidencia global son los carcinomas colorectales, incluyendo hombres y mujeres. A corta distancia los de mama en mujeres y próstata en varones. Los carcinomas de pulmón cuya incidencia empieza a disminuir

**Incidencia global en 2006 y 2012:
5 cánceres más relevantes**



**Mortalidad en 2006 y 2012:
5 cánceres más relevantes**



en varones y está en fase de crecimiento en mujeres por su la posterior adicción al tabaco, muestran en la actualidad la mayor tasa global de mortalidad.

Por tanto, una primera conclusión que se puede extraer sacar es que no todos los tumores muestran una misma agresividad y porcentaje de mortalidad. En varones (con datos de USA), el tumor más frecuente fue el de próstata (28%) seguido del de pulmón (14%) y en tercer lugar el de colon-recto (9%). Y en mujeres, el tumor más frecuente fue el de

mama (29%), en segundo lugar el de pulmón (14%) y en tercer lugar el de colon (9%). En cuanto a la mortalidad, en varones, en primer lugar aapreciamos los tumores de pulmón (28%), en segundo lugar tumores de próstata (10%) y en tercer lugar, de colon (9%). Asimismo, en las mujeres, la primera causa de mortalidad por cáncer sería la atribuible a cáncer de pulmón, con más del 25%, y en segundo lugar por cáncer de mama con un 14%. De todos estos datos, se concluye que los tumores de pulmón tienen una mortalidad superior al 80%, los de colonrecto de 50%, los de mama de alrededor del 20% y los de próstata del 10-15%.

En los estudios de epidemiología de cáncer, son muy interesantes los estudios de probabilidad de desarrollar tumores invasivos, en función de la edad y sexo. En este sentido, destaca como la probabilidad de desarrollar un tumor maligno en varones es de prácticamente 1 de cada 2 en USA, y en mujeres, de 1 de cada 3. Destaca en varones que la probabilidad de desarrollar un tumor maligno de próstata es de casi 1 de 6; de un cáncer de mama en mujeres es 1 de 8; de un tumor de colon, tanto en varones como en mujeres, de 1 de cada 20 personas y desarrollar un cáncer de pulmón, en torno a 1 de cada 13 personas varones y 1 de cada 16 mujeres, todos ellos datos USA.

Globalmente, la mortalidad por cáncer, en relación con su incidencia, está disminuyendo paulatinamente En las estadísticas correspondientes al año 2005, comparando con el año 1955, esto es, un periodo de 50 años, sólo se observó un descenso de mortalidad global del 5%, Desde el 2005, este porcentaje ha ido disminuyendo paulatinamente en torno a un 1 y 2% por año en varones, y alrededor del 1,5% en mujeres. Dicho descenso de mortalidad, se entiende que es fundamentalmente por 2 razones. La primera por la detección más precoz de los tumores, en estadios más incipientes y precoces, que permite una extirpación quirúrgica curativa. En segundo lugar, por los avances en quimioterapia e inhibidores más específicos; contamos con más 15 en la actualidad, que permiten aumentar la supervivencia en algunos tipos de tumores.

No obstante, aunque globalmente el cáncer puede considerarse la segunda causa de mortalidad en nuestro entorno, es de destacar que en algunos tramos de edad, ocupa el primer lugar, especialmente en varones y mujeres entre los 40 y los 80 años de edad. En dicho sector de la población, la primera causa de muerte es por cáncer de pulmón, y en mujeres, la mortalidad por cáncer de mama ocupa el primer lugar en el segmento entre 20 y 60 años. En los pacientes menores de 30 años la primera causa es por leucemias.

Pero lo que es realmente interesante, en relación con la expectativa de supervivencia en función del tipo de tumor, es la estrecha correlación que sigue existiendo en la actualidad con la extensión de la tumoración cuando es detectada. Se denomina el estadiaje clínico, y condiciona en una gran medida la evolución y pronóstico de los tumores; las expectativas de supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada, es decir, con metástasis, son semejantes a las que se podían ver hace 50 años. En este sentido, por ejemplo, en los cánceres de mama, cuando se detectan «*in situ*» sin extensión local ni a ganglios, las expectativas de supervivencia son mayores al 90%, mientras que cuando ya tiene metástasis a distancia, las probabilidades de supervivencia son menores del 25% a los 5 años. Algo parecido puede concluirse con los tumores de colon y recto, donde si son detectados «*in situ*», sin extensión regional ni a distancia, las probabilidades de supervivencia son del 90% a los 5 años, mientras que si los pacientes ya llegan con metástasis a distancia, las probabilidades de supervivencia suelen ser menores del 12% a 5 años. Dichas diferencias tan notorias son también observadas en otros tipos de tumores malignos, siendo especialmente dramáticas, si ya tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, en de cánceres de esófago, hígado, pulmón y páncreas, donde la probabilidad de supervivencia es menor del 3%. En el resto de tumores sólidos, destacar la supervivencia de los tumores de ovario y próstata, que una vez que son detectados con metástasis a distancia, su porcentaje de supervivencia a los 5 años es del 25-28%. Del grupo de tumores malignos, serían los linfomas aquellos donde el estadiaje es menos relevante a la hora de valorar la expectativa de supervivencia, observándose unas diferencias de 80% versus 60% en función de la extensión de la tumoración en el momento del diagnóstico. En dicho grupo de tumores, la quimioterapia suele ser mucho más efectiva.

Por tanto, uno de los puntos claves es la detección precoz para conseguir una mayor supervivencia de los tumores. En este sentido, se está avanzando significativamente en los últimos años, y por ejemplo, en los cánceres de mama, más del 60% se detectan ya en fases muy iniciales con tumores locales y menos de un 7% tienen metástasis a distancia. Cifras semejantes podemos observar con los melanomas cutáneos, donde menos de un 5% tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y en los tumores de próstata y vejiga, que tienen en torno a un 5% de metástasis. Por el contrario, en los cánceres de pulmón, de ovario y de páncreas sigue destacando el alto porcentaje de pacientes, más del 50%, con metástasis a distancia cuando son diagnosticados.

V. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LOS TUMORES MALIGNOS

En primer lugar, la edad parece una de las mayores asociaciones, siendo el pico de mayor frecuencia la horquilla de años entre los 55 y los 75 años de edad donde mayor incidencia de cáncer se detecta. Dicha tacha disminuye después de los 75 años. Asimismo es notorio el diferente grupo de tumores malignos que se pueden detectar en pacientes menores de 40 años y en pacientes mayores de 40 años. En niños y adolescentes los tumores más frecuentes son los hematopoyéticos, especialmente las leucemias, en segundo lugar los tumores del sistema nervioso central y en tercer lugar los sarcomas. Los tumores epiteliales sólidos o carcinomas son excepcionales en pacientes menores de 30 años. Por el contrario, en pacientes adultos, los tumores más frecuentes son los carcinomas, detectándose linfomas en torno al 4% de los casos y sarcomas con una incidencia menor al 2% de los tumores malignos en adultos.

De estos estudios epidemiológicos se pueden ya extraer conclusiones muy importantes para la investigación del cáncer. En primer lugar, la célula diana que se transforma y adquiere las características de malignidad, es diferente en la población infantil y adulta. Son mucho más susceptibles las células hematopoyéticas en niños y adolescentes y las células epiteliales en la población adulta. En cualquiera de los casos, es necesaria la acumulación de múltiples alteraciones genéticas, que requieren un periodo de tiempo en ocasiones de más de 10-15 años para que se vayan induciendo las características de agresividad y malignidad en las células afectas. En población infantil, leucemias y sarcomas, se apunta que algunas de las alteraciones genéticas pueden ser ya transmitidas por vía placentaria y que algunas de las translocaciones o alteraciones puntuales que pueden verse en algunas leucemias infantiles, el primer evento oncogénico, podría ser ya desarrollado en fase

intraútero. En cualquier caso, incluso en estudios de gemelos, donde se han estudiado dichas alteraciones genéticas transmitidas desde la vida fetal, el desarrollo posterior de leucemias fue también muy variable, incluso observando diferencias de detección de leucemias linfoblásticas en gemelos sometidos a las mismas alteraciones genéticas y el mismo ambiente de más de 5 años de diferencia de un hermano a otro. Este ejemplo demuestra que el desarrollo de los tumores malignos requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas y asimismo la relevancia del entorno y microambiente de cada uno de los tumores que pueden ir condicionando y modulando la acumulación y la progresión de los tumores malignos.

En relación con la herencia y el cáncer, se han detectado ya más de 30 genes que pueden heredarse de padres a hijos y aumentar la probabilidad de desarrollar tumores malignos (180,238). Hablamos siempre de aumento de la probabilidad, porque para que se desarrolle un tumor maligno es necesaria la acumulación de múltiples alteraciones genéticas y, por tanto, la presencia de una sola no es indicativo de malignidad, sino de un aumento de la probabilidad. Dentro de los síndromes hereditarios conocidos de cáncer, podrían destacar los de la tabla adjunta.

En todos ellos las mutaciones que se heredan suelen ser en genes supresores y generalmente en uno de los alelos, por tanto la inactivación completa de dicho gen supresor tiene que ser postnatal con la mutación o silenciamiento del otro alelo para que haya una pérdida de expresión completa de dicho gen y, por tanto, impedir su efecto supresor tumoral que ejerce en condiciones normales. En otros casos, como en aquellos síndromes autosómicos recesivos con alteración de genes de reparación del DNA, en enfermedades como la xerodermia pigmentosum la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom o la anemia de Fanconi, se deben a alteración en genes asociados con la reparación del DNA y, por tanto, los pacientes presentarán mayor inestabilidad de los cromosomas o del ADN y mayor tasa de desarrollo de múltiples tumores.

Por último, los carcinógenos, que no vamos a revisar en esta monografía, y donde hay múltiples agentes, incluyendo el tabaco, la dieta, las radiaciones y numerosas substancias químicas y virus. Además, es importante indicar que hay un interesante capítulo de las denominadas «lesiones preneopásicas adquiridas» que se asocian con mayor probabilidad de desarrollar un tumor maligno y que se suelen originar en el entorno de una lesión tisular previa o de informaciones crónicas. De estas lesiones preneoplásicas se podrían destacar las siguientes (57,180):

Table 2. Germline Mutations Associated With Cancer Susceptibility Syndromes

Cancer Syndrome	Gene	Chromosome	Main Clinical Features*
Hereditary breast/ovarian cancer	<i>BRCA1</i>	17	Early-onset breast and ovarian cancers
	<i>BRCA2</i>	13	
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	17	Different types of sarcomas, early-onset breast cancer, brain tumors, and adrenocortical cancer
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	10q23	Breast cancer, thyroid cancer, dysplastic gangliocytoma of the cerebellum, and endometrial cancer
Lynch syndrome	<i>MSH2</i>	2	Colon cancer risk from flat polyps with microsatellite instability; endometrial cancer in females, wide variety of tumors at other sites
	<i>MLH1</i>	6	
	<i>MSH6</i>	2	
	<i>PMS2</i>	7	
	<i>EPICAM (deletion)</i>	2	
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	5	Multiple colon polyps, colorectal cancer, duodenal cancer, desmoid tumors
	<i>MUTYH</i>	1	
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	19	Multiple hamartomas, breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, gastric cancer, and increased risk for other tumors
Hereditary diffuse gastric cancer	<i>CDH1</i>	16	Gastric cancer and breast cancer
Familial atypical multiple mole melanoma	<i>CDKN2A</i>	9	Melanoma and pancreatic adenocarcinomas and cerebral astrocytomas
	<i>CDK4</i>	12	
Multiple endocrine neoplasia type 1	<i>MEN1</i>	11	Neuroendocrine tumors of pancreas, pituitary tumors, adrenal adenomas, and neuroendocrine tumors arising from stomach, lungs, or thymus
Multiple endocrine neoplasia type 2	<i>MEN2A</i>	10	Medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and hyperparathyroidism
	<i>MEN2B</i>	10	
	<i>RET</i>	10	
Familial paraganglioma	<i>SDHD</i>	11	Paragangliomas and pheochromocytomas
	<i>SDHB</i>	1	
	<i>SDHC</i>	1	
Von Hippel-Lindau disease	<i>VHL</i>	3	Renal cell carcinoma, hemangioblastomas, and pheochromocytomas
Birt-Hogg-Dubé syndrome	<i>FLCN</i>	17p11.2	Chromophobe renal carcinoma
Tuberous sclerosis syndrome	<i>TSC1</i>	9q34	Angiofibromas, angiomyolipomas, and giant cell astrocytomas
	<i>TSC2</i>	16p13	
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i>	17	Optic gliomas, neurofibromas with potential malignant degeneration
Neurofibromatosis type 2	<i>NF2</i>	2	Schwanomas, meningiomas, gliomas, and neurofibromas
	<i>PTHCH1</i>	9	Childhood primitive neuroectodermal tumors (PNET) and frequent skin basal cell carcinomas
Gorlin syndrome	<i>BMPRIA</i>	10	
Juvenile polyposis syndrome	<i>SMAD4</i>	18	Multiple polyps in colon at young age

NOTE: Lifetime risks of cancer susceptibility syndromes differ according to the affected gene and the specific mutation found. This table lists genes that harbor

- La metaplasia escamosa y displasia de la mucosa bronquial que se observa en fumadores habituales, un claro factor de riesgo para el posterior desarrollo de cáncer de pulmón.
- La hiperplasia y la displasia del endometrio que se observa en mujeres con alta estimulación estrogénica, representa un factor de riesgo para el carcinoma de endometrio.
- La leucoplasia de la cavidad oral, de la vulva o del pene, que puede progresar a carcinoma epidermoide.
- Los adenomas vellosos de colon, que se asocian a un elevado riesgo de transformación maligna en cáncer colorectal.

Este concepto de lesiones preneoplásicas y de «tumores benignos» plantea una cuestión muy importante en la patología oncológica y es la cuestión de si todos los tumores benignos son precancerosos. En general se admite que la respuesta es no porque la mayoría de los tumores benignos no van a progresar a un tumor agresivo e infiltrante pero si se sabe de la mayor probabilidad de transformación maligna en algunas lesiones «benignas». En este sentido, destacan los estudios en cáncer de colon, donde el diámetro de los adenomas se ha visto asociado claramente con transformación maligna, en los tumores del estroma gastrointestinal y su diámetro... mientras que no sucede lo mismo en los leiomiomas uterinos, donde el tamaño no está relacionado con su transformación maligna.

VI. VIRUS Y CÁNCER

La asociación con virus y tumores malignos se ha descrito desde hace más de 150 años. Hoy en día se considera que en torno al 15-20% de los tumores humanos están relacionados de una forma directa o indirecta con la presencia de infecciones víricas. Es interesante saber que en animales, hay numerosos virus oncogénicos, especialmente virus RNA y retrovirus, mientras que en patología humana se han descrito escasamente virus RNA, el virus de la hepatitis C y los retrovirus HTLV-1 y HTLV-1.2. Del resto, la inmensa mayoría son virus DNA. Por tanto, queda abierto el descubrimiento de nuevos virus RNA y retrovirus en tumores humanos.

En relación con los virus RNA oncogénicos humanos, el más convincente es el HTLV-1, que está relacionado con un tipo de leucemia de células linfoides T, endémico en Japón y en El Caribe. Dicho retrovirus codifica para una proteína vírica TAX que, en las células T infectadas, activa genes para citocinas y sus perceptores.

De los virus ADN oncogénicos los más importantes son los siguientes:

1. Los virus del papiloma humano (HPV). Hoy en día se han identificado más de 80 genotipos diferentes, siendo fundamental el distinguir los genotipos denominados de alto riesgo y de bajo riesgo de malignidad (116). Los denominados de alto riesgo de malignidad, son virus DNA de papiloma humano que se integran en el genoma y que se pueden asociar con la transformación maligna de las células. Los genotipos de bajo riesgo, se suelen asociar con infecciones episomales, no se integran en el genoma y en la mayor parte de las ocasiones producen infecciones reversibles que no dejan alteraciones citológicas relevantes. De los virus de alto riesgo más conocidos, los más importantes son el HPV-16, el HPV-18 y el HPV-31, para los cuales ya existen vacunas en la actualidad.

Desde el punto de vista oncogénico, el virus del papiloma humano está relacionado con la expresión de varias oncoproteínas víricas, con las E6 y la E7, que se unen a la proteína del retinoblastoma y a la proteína P53 respectivamente, neutralizando así su función de genes supresores. Asimismo, los virus del papiloma humano, especialmente los de alto riesgo, pueden activar diversas ciclinas celulares, como las ciclinas E y A, inhibir la apoptosis y evitar la senescencia celular.

2. El segundo grupo de virus DNA más conocido en patología humana son los virus de Epstein Barr, que se ha involucrado en la patogenia de diversos tipos de tumores, especialmente los linfomas de Burkitt, los linfomas de células B en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida u otras causas de inmunodepresión, con un subgrupo de linfomas de Hodgkin y con los carcinomas nasofaríngeos. Asimismo se ha descrito la presencia de virus Epstein Barr en un subgrupo de linfomas de células T y en algunos linfomas de células NK. El virus Epstein Barr utiliza el receptor de complemento CD-21 para unirse e infectar células B. Uno de los genes codificados por el virus Epstein Barr, el denominado LMP-1, actúa como un oncogén y puede activar diversas vías de señalización, especialmente la de NF-KB y STAT, que simulan la activación de las células B a través de la molécula de superficie de las células B, CD-40. Asimismo la proteína LMP-1 puede evitar la apoptosis activando el BCL-2. Otro de los genes codificados por el virus Epstein Barr, como el EBNA-2, puede trans-activar los genes del huésped, como la Ciclina D y los genes de la familia src. Asimismo, diversos genes del virus Epstein Barr activan otras vías bioquímicas celulares.
3. Destacar también la relevancia de los virus de la hepatitis B y C, y su asociación con el carcinoma hepatocelular. Se estima que más del 70% de los carcinomas hepatocelulares son secundarios o debidos a la infección por virus de las hepatitis B o C (46,281,307).

Otra familia de virus ADN, como la de los poliomavirus, no se ha descrito una asociación convincente en la literatura. Existen trabajos describiendo la asociación del virus SV-40 con mesoteliomas e incluso con tumores de colon, y diversos trabajos asociando otros virus de la familia de los poliomavirus, el virus JC, y el BK con tumores cerebrales. Como luego describiremos en nuestros antecedentes, dichas asociaciones no han sido corroboradas por nosotros o por otros autores.

Por último, en los últimos años se ha descrito la asociación de los virus herpes tipo 8 con el sarcoma de Kaposi en pacientes inmunodeprimidos, con un linfoma de alto grado, de serosas, así como con la enfermedad de Castleman.

La asociación de virus con tumores sigue siendo de enorme interés, dado que muchos autores piensan y pensamos que pueden estar relacionados con muchos tipos de tumores. Asimismo se ha demostrado a nivel experimental, desde hace más de 100 años, que hay tumores que pueden transmitirse a otros animales tras la inoculación de extractos tumorales ultrafiltrados. En dichos extractos se han identificado retrovirus. En estudios en ratones, es muy interesante también el hecho de que en determinados casos se ha observado una inducción de tumores, por ejemplo, con inyección de adenovirus o de poliomavirus secuencias que resultan indetectables transcurridas unas semanas. Este fenómeno, que se conoce como de hit-run, puede indicar que las secuencias virales pueden favorecer la transformación maligna inicial y posteriormente ser eliminadas sus secuencias genéticas de las células tumorales, por diversos mecanismos de reparación del DNA u otros no bien conocidos en la actualidad. En cualquier caso, dificulta enormemente su detección en tumores humanos ya establecidos y su validación e identificación a la hora de establecer el diagnóstico, proponer nuevas aproximaciones terapéuticas y establecer mecanismos de prevención.

ANTECEDENTES PROPIOS EN ESTUDIOS DE VIRUS Y CÁNCER

En nuestro grupo, desde la época de la Universidad de Yale, estuvimos trabajando con la acción de determinados virus en la transformación maligna. Inicialmente trabajamos con secuencias del virus del papiloma humano, donde demostramos que el HPV5 era capaz de ser transformante per se en células inmortalizadas (207). Durante varios años, en la etapa de la Fundación Jiménez Díaz estudiamos la incidencia y características patológicas del virus de la hepatitis B así como los factores asociados con la respuesta al tratamiento con interferón (46,281,307). Posteriormente, y durante casi 5 años estuvimos evaluando y estudiando la presencia de secuencias de virus de las familias de los adenovirus, herpes 6 y 7, poliomavirus (virus JC, virus BK y SV40), en múltiples tumores humanos, incluyendo carcinomas de colon, mesoteliomas, tumores cerebrales, carcinomas de pulmón, carcinomas de mama... Aunque se asume que un alto porcentaje de tumores humanos

pueden haber tenido relación carcinogénica, al menos en fases iniciales de la transformación, con virus, fuera del contexto de tumores de cérvix uterino y orofaringe, no pudimos detectar prácticamente en casi ningún caso secuencias virales. Solamente pudimos demostrar puntualmente y muy ocasionalmente la presencia de genes de la familia de poliomavirus, adenovirus y herpes 6 o 7 en algún tumor pero no pudo constatarse la presencia de proteínas virales. Dichos resultados, constatan la dificultad de confirmar la asociación de determinadas secuencias virales con el desarrollo de los tumores malignos humanos y apoyan la hipótesis del «Hit and run», donde podrían ejercer un efecto transformante en fases iniciales de la progresión tumoral y luego ser silenciados y/o eliminados de las células tumorales. Esto explicaría por qué no suelen detectarse en tumores ya establecidos y avanzados (114,164,166).

VII. EL DIAGNÓSTICO EN ANATOMOPATOLÓGICO

El diagnóstico de malignidad y de la mayor parte de los factores pronósticos actuales se basa fundamentalmente en el estudio histopatológico (6,180). No obstante, es importante subrayar que las diferencias entre «benigno» y «maligno» no siempre son objetivables, y pueden ser dudosas, cuando no controvertidas, tanto desde el punto de vista citológico como molecular. Es erróneo el considerar los tumores como procesos estáticos que tienen que ser definidos por sus características en un momento determinado o en un contexto anatomopatológico concreto y específico. Desde el punto de vista molecular, la carcinogénesis es un proceso dinámico que permite explicar y entender, en muchos casos, la evolución impredecible de determinadas lesiones neoplásicas. Asimismo, es importante recordar que la formación de un tumor maligno es un proceso lento que requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas que van en paralelo y subyacen al progresivo desarrollo de alteraciones anatomopatológicas, con signos crecientes de malignidad. Así tenemos lesiones que van desde áreas hiperplásicas, displasias, neoplasias benignas y carcinomas *in situ*, carcinomas infiltrantes y metástasis. Se considera básica la distinción entre tumores de bajo grado y alto grado de malignidad, según los parámetros clásicos anatomico-patológicos, dado que tienen hoy por hoy una de las mejores correlaciones pronósticas conocidas (64,74,106,129,130,180,295,343).

El diagnóstico morfológico básico

El estudio macroscópico de las piezas debe ser siempre exhaustivo, teniendo en cuenta la localización del tumor, sus dimensiones máximas y el estado de los márgenes (en los casos de piezas de resección), describiendo las características macroscópicas, la presencia de áreas

hemorrágicas, de necrosis, las diferentes consistencias, así como la infiltración o no de tejidos adyacentes. Sigue siendo básica la integración de los datos clínicos, tales como la localización del tumor, la edad y el estudio de extensión para completar la información pronóstica (49,87,178,289,292).

El diagnóstico anatomopatológico se basa en la tinción de hematoxilina eosina

La tinción de H.E sigue siendo la mejor y rápida manera de diagnosticar mas del 90% de los tumores. Una técnica sencilla y barata nos ayuda a distinguir cientos de tipos tumorales y establecer los diagnósticos básicos. Además, nos permite valorar los diferentes patrones morfológicos intratumorales y se vislumbra como clave para el estudio de la heterogeneidad intratumoral (253,318).

Desde el punto de vista histopatológico se admiten como premisas básicas que:

1. En el diagnóstico de malignidad y en la distinción de tumores de bajo y alto grado de malignidad, es fundamental valorar el grado de atipia citológica, la diferenciación celular, la necrosis y la actividad proliferativa. Estos parámetros siguen siendo los pilares esenciales diagnósticos y pronósticos en la inmensa mayoría de los tumores. En este sentido, con la hematoxilina eosina se pueden distinguir neoplasias de bajo y alto grado de malignidad histológica, distinción que es básica en lesiones como adenomas, tumores gliales, diversos grupos de tumores mesenquimales, en muchos procesos linfoproliferativos y en la mayoría de los carcinomas. Asimismo, en las lesiones pre-malignas e invasivas, se puede considerar de indudable valor pronóstico la distinción de lesiones de bajo y alto grado de malignidad histopatológica: Dicha distinción es clave, por ejemplo, en lesiones displásicas e hiperplásicas con/sin atipia citológica en mama, endometrio y otras localizaciones.
2. Es importante tener en cuenta que, tanto la macroscopía como la microscopía no nos van a permitir diagnósticos concluyentes de malignidad en algunas series de tumores, donde va a ser la conjunción de parámetros clínicos, radiológicos, patológicos y macroscópicos los que pueden dar el efecto predictivo pronóstico. Es el caso de los tumores endocrinos, los tumores de músculo liso, los tumores condroides centrales o periféricos, los tumores

adiposos y fibrohistiocitarios superficiales o profundos. En todos estos casos, su localización, así como el tamaño y/o presencia de metástasis van a ser criterios de malignidad muchas veces imprescindibles.

En resumen, la tinción de hematoxilina eosina no siempre será suficiente. En muchos tumores va a ser la conjunción de parámetros clínicos, radiológicos y patológicos los que pueden orientar el pronóstico, en otros, la localización y el tamaño y/o la presencia de metástasis van a ser criterios básicos para hacer un diagnóstico de malignidad. De hecho, cada vez se considera más evidente que la patología del siglo XXI tiene que ir muy ligada al diagnóstico por la imagen radiológica y de la medicina nuclear, que en muchos casos es y será nuestra macroscopía

La inmunohistoquímica y la biología molecular en el diagnóstico tumoral

El estudio inmunofenotípico y molecular es relevante en determinados grupos de tumores y sirve para confirmar un diagnóstico y clasificar diversas entidades en un contexto morfológico determinado. Con todo ello, se puede ir delineando una serie de premisas básicas en patología tumoral e integrando una información histológica, molecular y clínica que van a permitir elaborar los factores pronósticos y factores predictivos de respuesta más importantes (17,47,317).

La inmunohistoquímica, en la actualidad es esencial para el diagnóstico de unos determinados grupos de tumores: Procesos linfoproliferativos (leucemias, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos), tumores neuroendorinos, endocrinos y neuroectodérmicos, las familias de tumores mesenquimales y estromales, así como para distinguir entre adenocarcinomas y mesoteliomas, o para identificar las metástasis de origen desconocido, cuantificar índices proliferativos, valorar la angiogénesis e identificar invasiones vasculares neoplásicas, determinar la microinvasión, distinguir entre melanomas y simuladores melanocíticos benignos, y finalmente para el estudio de numerosos marcadores pronósticos y diagnósticos en diversos grupos de tumores.

El estudio molecular es complementario al histopatológico y al inmunohistoquímico, y se considera esencial para definir diversas entidades, tales como la clonalidad de los procesos linfoproliferativos, la identificación de translocaciones tumorales específicas, el estudio de pérdidas alélicas del cromosoma 1P y 19Q en tumores cerebrales, el estudio de

inestabilidad en microsatélites en tumores de colon, la tipificación de tumores endocrinos familiares y esporádicos, así como de tumores renales, el estudio de tumores de tiroides, el estudio de mutaciones de múltiples genes, tanto en el momento del diagnóstico como de factores predictivos de respuesta, la valoración del estatus del gen HER2/NEU en carcinomas de mama, el tipaje de los virus del papiloma humano en lesiones cervicales y de cabeza y cuello, la identificación de genes asociados a cánceres familiares, la identificación de DNA circulante y la detección de enfermedad mínima residual y de micrometástasis (340,342,376).

Relación entre las características morfológicas y las alteraciones moleculares

En cuanto a las alteraciones moleculares y las características histopatológicas de los tumores, es importante tener en cuenta que algunos patrones morfológicos han permitido caracterizar alteraciones oncogénicas específicas (tumores desmoplásicos de células redondas, sarcomas de células claras, sarcoma sinovial, tumores rhabdoides...), donde se han podido constatar e identificar la presencia de translocaciones características (180).

No obstante, no siempre las alteraciones oncogénicas son diagnósticas de un determinado tipo de tumores. Por ejemplo, algunas alteraciones moleculares se han visto asociadas a tumores con características morfológicas muy diferentes, como por ejemplo:

1. La translocación ETV6-NTRK3, que se detecta en el Fibrosarcoma infantil, nefromas mesoblásticos celulares y en el carcinoma secretor de mama.
2. La translocación que engloba al gen ALK, en linfomas anaplásicos, tumores miofibroblásticos y en adenocarcinomas de pulmón.
3. La translocación EWSR1-CREB1 en sarcomas de células claras e histiocitomas fibrosos angiogranulomatosos.

Por último, cabe destacar que solamente con la hematoxilina eosina se pueden sugerir una serie de enfermedades tumorales genéticas hereditarias, como pueden ser: a) El carcinoma medular de tiroides y neoplasias endocrinas múltiples; b) el carcinoma papilar de tiroides con patrón cribiforme -modular y la poliposis crónica familiar; c) el carcinoma medular-like de mama y el cáncer de mama familiar asociado al gen BRCA1; d) lesiones sebáceas y posible síndrome de Muir-Torre, que se asocia al carcinoma de colon...

VIII. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

GENERALIDADES

El cáncer es una enfermedad genética y molecular que requiere la acumulación de múltiples alteraciones en diversas vías metabólicas (2,95,141,155,156,157,185,203,242,273). Las principales alteraciones genéticas se podrían resumir en 4 grandes grupos: 1: las lesiones genéticas en genes reguladores normales, denominados protooncogenes, y que estarían relacionados con factores implicados en la promoción del crecimiento; 2: los denominados genes supresores, relacionados con la inhibición del crecimiento; 3: los genes relacionados con la regulación de la muerte celular programada o apoptosis y 4: todos aquellos genes relacionados con la reparación del ADN.

La detección de oncogenes fue un auténtico hito en la oncología en los comienzos de los años 80, cuando se pudo observar que la mayoría de ellos derivaban de versiones de genes normales denominados protooncogenes, implicados en el control del crecimiento celular y que su importancia oncogénica radicaba en su desregulación. En este sentido, fue un avance muy importante el observar cómo genes relacionados con la proliferación, como el K-RAS, una vez mutados son incapaces de ser regulados e inhibidos fisiológicamente, y por tanto, transmiten una señal proliferativa de forma continua. Dicha señal proliferativa permite o facilita asimismo la acumulación posterior de otras alteraciones genéticas que van a conferir finalmente el fenotipo maligno.

En cuanto a genes supresores, su importancia radica en su pérdida de función. En condiciones normales como el gen de retinoblastoma, muchos de ellos ejercen un control sobre la proliferación y el ciclo celular. Por tanto, su pérdida de función va a facilitar la proliferación de forma indirecta, teniendo un efecto oncogénico semejante al descrito anteriormente con los oncogenes. Así como los oncogenes, en mu-

chos casos vemos mutaciones puntuales, en los genes supresores para conseguir una inactivación completa, en la mayor parte de los casos hace falta una inactivación de los dos alelos, bien sea por mutaciones inactivantes, bien sea por pérdidas alélicas, o bien por metilación y/o silenciamiento. Dichos genes supresores, se ha intentado clasificarlos en los que se han llamado guardianes del genoma, como pueden ser el p53, gen muy importante y de los más citados en la literatura, y que se ha relacionado con el control de la fidelidad en la replicación del ADN.; este gen se considera muy importante porque es la vía que utilizan las células normales para activar la reparación de alteraciones genéticas, que de forma constante se producen en nuestro DNA. Una vez que hay alteraciones genéticas, la maquinaria celular las detecta y a través del p53 se para la proliferación y el ciclo celular para que dichas alteraciones sean reparadas. En esta importante vía de control de la fidelidad de la replicación del ADN entrarían los genes encargados de reparar tanto alteraciones puntuales, de bases, como del control, de la estructura de las hebras del ADN,... Por tanto, la pérdida de p53, también llamado el policía del genoma, puede permitir que dichas alteraciones no sean reparadas y por tanto se acumule mayor número de mutaciones, delecciones, etc., aumentando así la probabilidad de alteraciones oncogénicas. Otro gran grupo de genes supresores son los denominados «controladores del ciclo celular», que son los genes supresores clásicos, como el gen del retinoblastoma, y que están en relación con el control de la proliferación celular.

Por último, indicar que en los estudios de secuenciación masiva de múltiples tumores, se están observando cientos-miles de mutaciones y alteraciones genéticas en los tumores. De estos estudios se están sacando diversas conclusiones. Destacamos, en primer lugar, la enorme variabilidad y heterogeneidad de alteraciones moleculares. Dicha heterogeneidad la podemos explicar gracias a las denominadas vías bioquímicas claves o Hallmarks de Hanahan y Weinberg. En segundo lugar, señalar que no todas las mutaciones y alteraciones genéticas observadas son igual de importantes a nivel de en la transformación y progresión de los tumores malignos. En este sentido, es importante intentar diferenciar aquellas alteraciones genéticas que son consideradas pasajeras o passengers, y que se consideran que no tienen un papel relevante en la progresión tumoral. Por el contrario, las denominadas drivers o conductoras, sí que ejercen un papel directo en la progresión tumoral y asimismo muchas de ellas pueden ser dianas terapéuticas y que son precisamente sobre las que se está focalizando gran parte

de los estudios para inhibir la proliferación tumoral de la forma más específica posible.

Por tanto, una situación prácticamente constante en la mayor parte de los tumores, fundamentalmente los sólidos i/o carcinomas, es la gran inestabilidad genética o molecular, con cientos de alteraciones genéticas y una gran redundancia de alteraciones genéticas y enorme heterogeneidad, no solamente intertumoral, sino también intratumoral, como luego discutiremos.

Las lesiones genéticas clásicas pueden ser de diversos tipos, incluyendo mutaciones, traslocaciones, delecciones, amplificaciones génicas y aneuploidía. Asimismo cada vez se conoce más de la relevancia de los micro ARN y cáncer y de las alteraciones epigenéticas. En relación con las mutaciones, que hay de diversos tipos, las más frecuentes son las denominadas missense en que hay cambio de un aminoácido y que puede activar o inactivar los productos proteicos resultantes; por ejemplo las que se producen en los proto-oncogenes como RAS o EGFR que generalmente inducen una sobreexpresión y sobreactividad de la proteína de forma estable y constitutiva. Asimismo hay mutaciones que en genes supresores llevan una pérdida de función de la proteína codificada y por tanto contribuyen a su inactivación.

Las traslocaciones, descritas en mayor medida a nivel de tumores malignos mesenquimales o sarcomas y en los procesos hematopoyéticos, tanto leucemias como linfomas, en la actualidad también se están empezando a describir con más frecuencia en tumores sólidos, los carcinomas. Las traslocaciones pueden activar los proto-oncogenes de dos formas fundamentalmente: 1- Al traslocarse el proto-oncogen tiene lugar una sobreexpresión al eliminar elementos reguladores normales y someterlo al control de un promotor inadecuado y muy activo en la célula donde se ha traslocado. El ejemplo típico lo encontramos en leucemias y linfomas donde genes relacionados con la apoptosis o el ciclo celular se traslocan al lado del promotor del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas del cromosoma 14. De este modo en los linfomas foliculares tenemos la traslocación del gen Bcl2 a dicho nivel, del linfoma de Burkitt, del gen MIC, en el linfoma del manto de la ciclina D1... Otras traslocaciones oncogénicas crean genes de fusión que codifican nuevas proteínas químéricas. La más famosa hasta la actualidad es la del cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica, que consiste en una traslocación recíproca y equilibrada entre los cromosomas 22 y 9. Esta alteración citogenética que se ve en más del 90% de los casos de leucemia mieloide crónica, es un marcador

fiable de dicha enfermedad y el gen de fusión BCR-ABL, resultante de dicha traslocación tiene una potente actividad tirosinquinasa. En los sarcomas es de destacar el elevado número de traslocaciones que se van describiendo, y que varias de ellas están en relación con el factor de transcripción EWS como en el sarcoma de Ewing, que se trasloca con el gen Fly 1 y otros sarcomes.

En carcinomas, recientemente se ha descrito una traslocación muy característica en los carcinomas de próstata, la TMPRSS-ETS que pone al factor de transcripción de familia ETS bajo el gen del promotor TMPRSS, que se activa por andrógenos. Asimismo destacar los reordenamientos del gen HMGA2 que se detectan en los adenomas pleomorfos y en otros tumores, del gen EML4-ALK que se detectan en torno a un 4% de los adenocarcinomas de pulmón y que asimismo conlleva un aumento de la señalización celular y es un buen ejemplo de una alteración genética que puede ser inhibida específicamente.

Las delecciones cromosómicas son la segunda anomalía más frecuente en el cariotipo de las células tumorales. Comparadas con las traslocaciones, las delecciones son tan grandes como para poder ser observadas en el cariotipo y son más frecuentes en carcinomas que en tumores hematopoyéticos. La delección de regiones específicas de los cromosomas, tiene relevancia cuando a dicho nivel se pierden genes supresores tumorales concretos y como se decía anteriormente, puede conllevar a la inactivación completa del gen cuando el otro alelo está metilado, mutado o también puede estar delecionado. Ejemplos donde se pueden ver delecciones de relevancia oncogénica es en la región del cromosoma 13q14 donde está el gen del retinoblastoma y la delección 17p donde está la proteína y el gen que codifica para proteína P53.

En las amplificaciones génicas, tiene relevancia sobretodo con los proto-oncogenes, donde un aumento del número de copias del gen conlleva un aumento de expresión de la proteína. Los ejemplos más paradigmáticos en la actualidad son la amplificación del gen ERBB2 o Her2 en cáncer de mama y del gen N-myc en neuroblastomas.

Por último indicar que la presencia de aneuploidía, que se puede definir como un número de cromosomas que no es múltiplo del estado haploide, es decir no es múltiplo de 23, es muy frecuente en tumores malignos humanos, especialmente en carcinomas, y se observa en su inmensa mayoría. Dicha alteración del número de cromosomas se ha observado desde hace más de 100 años y se ha puesto durante décadas en relación con pérdida o alteraciones en el control de las mitosis.

Los **microRNAs** son fragmentos de ARN monocatenario no codificador, que mide aproximadamente 22 nucleótidos y que funcionan como regulador negativo de los genes, habitualmente. Inhibe la expresión post-transcripcional al reprimir la traducción o en algunos casos, al escindir el ARN mensajero. Hay descritos más de 1000 micro RNAs y son objeto de múltiples investigaciones y cientos de comunicaciones anuales al respecto. No obstante, todavía quedan unos años para demostrar la importancia real de estos micro RNAs dentro del puzzle de alteraciones moleculares de los tumores malignos (842,109,182).

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS EN CÁNCER

La epigenética se refiere a los cambios hereditarios y a aquellos cambios reversibles que tienen lugar en la expresión génica sin que se produzcan mutaciones ni alteraciones genéticas constitutivas. Tales cambios implican modificaciones en las histonas y la metilación del ADN, que afectan a la expresión génica. En las células normales, diferenciadas, la mayor parte del genoma no se expresa. Estas regiones están silenciadas por la metilación del ADN en secuencias promotoras y por modificaciones de las histonas. Por otro lado, en las células tumorales se observan una disminución de la metilación o hipometilación global del ADN, y una hipermetilación selectiva, localizada en algunos genes supresores. En este sentido es muy relevante la metilación y por tanto el silenciamiento del gen P16 (157).

ALTERACIONES GENÉTICAS DE LAS DIVERSAS VÍAS BIOQUÍMICAS/MOLECULARES

Como decía anteriormente, la carcinogénesis es un proceso lento, que requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas. Dichas alteraciones genéticas tienen que alterar fundamentalmente varias vías, al menos 10 de las grandes vías bioquímicas y moleculares que controlan el crecimiento y diferenciación celular. Dichas alteraciones genéticas, para que sean relevantes, tienen que conferir algún tipo de ventaja selectiva a las células y se sobreentiende que inducen asimismo una mayor capacidad proliferativa o de crecimiento dentro de un proceso de selección Darwiniana (156,157).

En este concepto, propuesto por Hanahan y Weinberg , hace ya 15 años, se entiende que lo importante para el desarrollo y transformación

maligna, no son ya alteraciones genéticas puntuales sino alteraciones de mecanismos bioquímicos celulares. Es decir, lo importante es que las células sean más resistentes a la apoptosis fisiológica que las células normales, sean capaces de generar su propia señal proliferativa, independientemente de factores de crecimiento externos, que sean resistentes a factores inhibitorios, tanto celulares como locales...

Por tanto, en cada una de estas rutas, como por ejemplo la vía que controla el crecimiento celular hay decenas de factores que pueden estar implicados, como los factores de crecimiento, los receptores celulares y numerosos factores que transmiten la señal de la membrana al núcleo o a los ribosomas. Por tanto, siguiendo la propuesta de Hanahan y Weinberg bastaría con que hubiera alteraciones tanto en alguno de los receptores o factores clave en la transmisión de señales, como puede ser PTEN, PI3K, K-Ras, etc. para que la célula fuera autosuficiente a nivel de proliferación. Asimismo este concepto y propuesta explica la gran redundancia que pueda haber de alteraciones genéticas en los tumores, con gran heterogeneidad y diversidad, porque lo importante es la pérdida o la alteración bioquímica funcional y no una mutación o alteración genética puntual.

Del mismo modo, dicha redundancia molecular, puede ayudar a explicar la facilidad con que las células tumorales se hacen resistentes a inhibidores puntuales y específicos de una determinada diana terapéutica. Con gran frecuencia se alteran o mutan otros genes de la misma vía que confieren activación constitutiva de la señalización y por tanto impiden el efecto supresor de la inhibición selectiva de un único receptor.

Inicialmente, se propusieron seis grandes vías bioquímicas que tendrían que estar alteradas de forma concomitante y/o progresiva en las células para adquirir un fenotipo maligno invasivo, en la actualidad se han añadido al menos 4 características más, y presumiblemente se añadan otras 4 más en los próximos meses/años.

En particular las características más importantes que están alteradas en la inmensa mayoría de las células tumorales son las siguientes:

Autosuficiencia en las señales de crecimiento

A nivel de la vía de señalización celular, que transmite la señal desde la membrana hasta el núcleo o los ribosomas, hay múltiples factores implicados, que incluyen los factores de crecimiento, a los receptores de dichos factores de crecimiento, múltiples vías bioquímicas, muchas de

ellas interrelacionadas entre sí que activan factores de transcripción o controlan el comienzo de la síntesis proteica (167,194,195,327,335,336).

De todos estos factores destacan, a nivel de los factores de crecimiento, los siguientes: El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el TGF-Alfa, el factor epidérmico de crecimiento, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), la epirregulina, heregulina,... etc.

A nivel de los receptores de los factores de crecimiento, subrayar en primer lugar los receptores de la familia de los receptores epidérmicos de crecimiento, que en la actualidad conocemos 4: HER1 o EGFR, HER2 o NEU, HER3 y HER4. El EGFR, es el receptor del factor epidérmico de crecimiento y está mutado en más de un 10% de los carcinomas de pulmón, amplificado en un porcentaje muy alto de Glioblastomas cerebrales y activado en un porcentaje también alto de carcinomas de colon, entre otros tipos de tumores. Dichos receptores, tienen una gran relevancia, no sólo por su papel oncogénico, sino porque también son asimismo dianas terapéuticas. El bloqueo de la activación del receptor y/o de los dominios catalíticos tirosín quinasa, permiten controlar la señalización celular mediada por la activación del receptor. Asimismo el erb2 o HER2, o NEU, que es el oncogén estrella en cáncer de mama, que está amplificado en torno al 20% de los cánceres de mama, es asimismo una diana terapéutica de amplio uso en la actualidad. Dicho receptor es inhibido, tanto por anticuerpos monoclonales específicos, como por inhibidores de los dominios catalíticos intracelulares, favoreciendo la supervivencia en las mujeres con enfermedad metastásica. Por último, los receptores ERBB3 se están estudiando en la actualidad por su probable implicación en la resistencia a los inhibidores de EGFR o de HER2, así como su relación con la expresión de estrógenos en carcinomas de mama.

Otros receptores de membrana muy importantes son el receptor de la familia de la insulina, el IGF receptor, los receptores de la vía WNT.

Tras la activación de los receptores, se ponen en marcha una serie de cascadas bioquímicas, siendo las más conocidas en la actualidad la que está mediada por la activación de STAT3, que induce la activación de factores de transcripción nuclear, la activación de RAS-RAF-Map-Kinasas, y la vía de activación a través de la PI3K y de la fosforilación de AKT. Estas 3 vías pueden ser complementadas con la activación de otras en paralelo, como la del RAC-1, la de YAP...

Las dos vías más estudiadas y conocidas en la actualidad son las vías de RAS-RAF-Map-Kinasa y la de AKT-mTOR. La vía de RAS, que

puede ser activada asimismo por mutaciones del propio RAS, tanto del K, como del N, como del H-RAS, permite la activación permanente de la vía de las RAF y Map-Kinasas que de forma directa o indirecta están relacionadas asimismo con el control de la proliferación, de la apoptosis y con la transcripción de diversos genes celulares. Asimismo, un substrato de RAS-RAF-Map-Kinasa es la quinasa MNK, que fosforila entre otras proteínas al factor EIF4E.

La otra vía más conocida es la de AKT, cuya fosforilación viene mediada por la PI3K y que activa la vía de mTOR (189,220,290,299,369). El gene PTEN, una fosfatasa, es un importante gen supresor, que desfosforila e inhibe AKT. Esta mutado e inactivo en un alto porcentaje de tumores y por tanto favorece la activación de dicha ruta. La fosforilación de mTOR está muy regulada, habiendo una serie de genes supresores importantes entre AKT y mTOR, como el TSC-1 y el TSC-2, el RHEB y otros. Los factores que pueden estar relacionados con la fosforilación de mTOR son muy sensibles a estados metabólicos celulares, incluyendo falta de oxígeno, falta de nutrientes, falta de glucosa, daño genómico, etc. En dichas condiciones, la célula para su crecimiento y la síntesis proteica, inhibiendo por tanto la activación de mTOR y su fosforilación. Los factores que controlan esta vía, tanto a través de ATM y AMPK, son de una gran relevancia en la actualidad.

Una vez que el mTOR está fosforilado, puede formar complejos con otras proteínas, especialmente RAPTOR, formando el complejo mTOR-C1, o con la proteína RICTOR, constituyendo el complejo mTOR-C2.

El complejo más conocido es el de mTOR con RAPTOR, que fosforila sustratos muy relevantes como la proteína 4EBP-1, la proteína S6K y también de las proteínas ULK y la GRB-10 (218,358,374).

De todas las proteínas fosforiladas por mTOR, sin extendernos en detalle en esta monografía, es de gran relevancia la fosforilación de 4E-BP1. En condiciones normales, dicha proteína, si no está fosforilada, se une al factor EIF4E, lo secuestra e impide que se una a las secuencias CAP de los mRNA mensajeros. Por tanto, el factor EIF4E no puede formar el complejo inicial de la síntesis proteica por la vía canónica convencional. Por el contrario, si el 4E-BP1 está fosforilado por mTOR y la célula no tiene señales negativas para impedir su proliferación, el EIF4E se separa del 4E-BP1, puede unirse a la parte 5' de los mRNA y favorecer el comienzo de la síntesis proteica. Por tanto esta fosforilación del 4E-BP1, a través de mTOR y probablemente también de otras quinasas, es uno de los factores clave, pensamos, en el control de la síntesis proteica, tanto en células normales como en tumorales.

Asimismo, como decía anteriormente, el EIF4E puede ser fosforilado por la quinasa MNK, y el estado de fosforilación de esta proteína, según estudios de nuestro grupo, puede favorecer la unión con una serie de complejos celulares y la síntesis de proteínas relacionadas con la resistencia al estrés celular. De hecho, la fosforilación de EIF4E se ha visto sobreexpresada en células tumorales malignas y en relación con resistencia celular a agentes que dañan el DNA, a hipoxia y a falta de nutrientes. Estas vías, que son un resumen de lo complejo de las rutas de señalización celular, ya indican claramente que son como factores canalizadores, en embudo, por la que circula la señal proliferativa y pueden regular la síntesis proteica inducida por muchos oncogenes y alteraciones genéticas celulares. Por tanto el conocimiento y la regulación de dichos factores puede ayudar de una forma muy genérica a entender la proliferación maligna y a buscar inhibidores más genéricos y con un rango de acción más amplio que los actuales (18,19,24,28,3, 37,40,60,66,72,73,77,78,79,80,81,89,94,100,108,119,135,136,137,138,15 4,161,162,163,186,193,202,222,240,254,287,298,305,306,321,354,355,35 6,357,370,371,378,381,383,389).

Insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento

En este epígrafe están incluidos gran parte de los genes supresores, cuya pérdida de función hace que las células no paren su proliferación tras estímulos diversos, y sean refractarias a la inhibición del crecimiento, tanto fisiológica, como mediada por oncogenes. Un ejemplo muy característico es el gen del retinoblastoma que controla el ciclo celular. Dicho gen codifica una proteína que cuando se fosforila libera un factor de transcripción, el E2F, que es uno de los genes claves para el comienzo del ciclo celular (118,200,344). Por tanto, todos aquellos factores que pueden modificar el estado de fosforilación de la proteína del retinoblastoma pueden ser oncogénicos al inhibir la acción supresora del retinoblastoma. Por ejemplo, mutaciones del gen del retinoblastoma que impidan su unión al factor E2F, pérdidas alélicas o delecciones de la proteína del retinoblastoma, amplificaciones o mutaciones activantes de las quinasas y ciclinas que inducen la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, como la ciclina D1, los complejos CDK4/6, etc. También, la falta de control o ausencia de genes supresores como P16, P21 que inhiben la acción de dichos complejos de ciclinas/ CDKS ... Por tanto, hay múltiples mecanismos moleculares por los que el efecto final

es semejante, el descontrol del inicio del ciclo celular, es un ejemplo claro de la marcada redundancia molecular y heterogeneidad.

Otro gen supresor muy estudiado y caracterizado es el gen P53 o guardián del genoma que está relacionado con la fidelidad en la replicación del ADN celular y con el paro del ciclo celular cuando se detectan anomalías en secuencias del ADN. En dichas condiciones, el gen P53 es activado a través de mediadores de reparación del DNA como los complejos ATM y se para el ciclo celular a través de la inducción del gen supresor P21 que inhibe los complejos de ciclinas D1 y CK4 mencionados anteriormente. Por otra parte, el P53 cuando está sobre-expresado, generalmente tras alteraciones genéticas graves, es capaz de inducir apoptosis o muerte celular programada cuando «de alguna forma» la célula entiende no puede reparar las alteraciones genéticas detectadas. En esta vía, P53 actúa fundamentalmente a través de genes como el Bax, que inducen la activación de las caspasas y la apoptosis celular.

Por último destacar también la vía del factor transformador de crecimiento Beta. Dicho factor, el TGFbeta, es un potente inhibidor de la proliferación que regula los procesos celulares por unión a un complejo formado por los receptores de TGFbeta de tipos I y II. La dimerización del receptor tras la unión del ligando desencadena una cascada de acontecimientos que da lugar a la activación de la transcripción de CDK1, con actividad supresora de crecimiento y la represión de genes promotores del crecimiento como el c-myc, CDK2 y las ciclinas A y E (111).

En muchos tipos de cáncer el efecto inhibitorio del TGFbeta está alterado por mutaciones a nivel de la vía de señalización del TGFbeta. Tanto a nivel del receptor o de las moléculas señalizadoras SMAD que llevan las señales antiproliferativas desde el receptor al núcleo. Por ejemplo en la mayoría de los cánceres de páncreas se encuentra inactivación por mutaciones del gen SMAD4.

Por último, y en relación con este epígrafe, destacar la inhibición por contacto de las células no transformadas que es habitual cuando crecen en cultivo, formando monocapas confluentes. Dicho contacto suprime la proliferación celular en condiciones normales y es de destacar que dicha inhibición queda abolida en las células cancerosas, lo cual permite que crezcan unas sobre otras, de una forma descontrolada, hecho que se ve habitualmente en los tumores humanos «*in vivo*». Dichas interacciones de célula-célula están mediadas por complejos modelos proteicos, donde destacan las proteínas transmembranas, denominadas cadherinas, especialmente la cadherina E que media en el contacto célula-célula en las capas epiteliales. Se desconoce como

mantiene la cadherina la inhibición normal por contacto. Un posible mecanismo se piensa puede estar mediado por el gen supresor NF2. Asimismo se piensa que la E-cadherina puede ser regulada por genes muy prevalentes en algunos cánceres como el de colon, como el gen APC, cuya proteína resultante regula la concentraciones intracelulares de la beta-catenina, proteína que a nivel citoplásmico se une a la vertiente citoplásmica de la E-cadherina y que puede translocarse hacia el núcleo y activar la proliferación celular. Dicha proteína, la beta-catenina, es asimismo un componente importante de la llamada vía de señalización WNT, que es un factor soluble que induce proliferación celular al unirse a su receptor y transmitir señales que impiden la degradación de la beta-catenina, permitiendo así que se trasloque hacia el núcleo donde actúa como activador de la transcripción junto a otra molécula denominada Tcf. Por tanto en este complejo mecanismo, las células quiescentes, que no están expuestas al WNT, la beta-catenina es degradada mediante un complejo de destrucción, del que la proteína APC es un componente integrante importante. Si hay pérdida de APC se previene la degradación de la beta-catenina y por tanto la respuesta de señalización de WNT se activa de manera inadecuada, incluso en ausencia del factor soluble WNT dando lugar a la transcripción de genes promotores del crecimiento como la ciclina D1 y el Myc y de otros factores como el twist y slug que reprimen la expresión de la cadherina E y por tanto reducen la inhibición por contacto. De esta forma se cierra un círculo donde intervendrían factores de señalización, de adhesión celular y de transcripción, cuyo mecanismo final sería impedir la inhibición fisiológica por contacto, entre otras funciones.

Evasión de la muerte celular fisiológica o apoptosis.

La apoptosis o muerte celular programada, consiste en una rotura ordenada del ADN tras la activación secuencial de múltiples factores. En la actualizar se entiende que la acumulación de células neoplásicas no solamente es la consecuencia de la activación de oncogenes promotores del crecimiento o de la inactivación de genes supresores tumorales, sino también la alteración de genes que controlan la apoptosis (85,93,176,177,249).

En la regulación de la apoptosis, proceso complejo, con múltiples factores involucrados, es de destacar que hay una familia entera de genes que son más pro-apoptóticos y otros que son anti-apoptóticos y que al final el balance entre ambos grupos de factores va a inducir una activación de las caspasas 9, 3 y la 8, que son las que van a tener su efecto a nivel del DNA, induciendo la fragmentación del mismo. En

esta regulación son asimismo importantes los inhibidores de la activación de la apoptosis (IAPs), que inhiben la caspasa 9 y cuya falta de función conllevaría una disminución de la apoptosis. De los factores más relevantes, destacar aquellos relacionados con la vía intrínseca mitocondrial y la permeabilización de la membrana mitocondrial externa donde el equilibrio entre moléculas pro-apoptóticas (Bax Bacs) y moléculas anti-apoptóticas (bcl2, bcl-xl) son claves.

Además de la vía intrínseca mitocondrial también se conoce la vía extrínseca a través del receptor de muerte que se inicia con el receptor del TNF o CD95 (FAS). Dicho receptor se une al ligando CD95L, y produce una trimerización del receptor y por tanto, de sus dominios de muerte citoplásmicos que atraen a la proteína adaptadora intracelular FADD. Esta proteína recluta la procaspasa 8 para formar el complejo de señalización inductor de muerte que pasaría por la caspasa 8 la cual activa posteriormente la caspasa 3 que es la caspasa ejecutora que escinde el DNA y causa la apoptosis celular. Por tanto, en aquellos casos donde hay concentraciones disminuidas del CD95, puede inducir que las células tumorales sean menos sensibles a la apoptosis mediada por el ligando FAS o por otros mecanismos de la vía.

En relación con muerte celular se está dando cada vez más relevancia la denominada autofagia. La autofagia es un proceso catabólico que facilita el equilibrio en la síntesis, la degradación y el reciclado de los productos de la célula. Durante la autofagia los orgánulos celulares, como los ribosomas y las mitocondrias, son secuestrados respecto al resto de la célula mediante una membrana (autofagosoma) que después se fusionan para formar un lisosoma, donde se degradan y utilizan los componentes para la producción de energía para la célula. Por tanto es un proceso muy importante, muy regulado y que tiene una importante función en la célula normal, fundamentalmente en situaciones «de ayunas» y que ayuda a desplazar los nutrientes que no utilizan en determinados procesos a otros que son vitales para las células. Los componentes que regulan la autofagia se superponen en parte con algunos de los componentes de señalización que regulan la apoptosis como por ejemplo la proteína beclina 1 que pertenece al dominio BH3 que contiene proteínas que regulan la apoptosis.

Durante el crecimiento tumoral, la autofagia puede ser utilizada por los tumores, para generar metabolitos que pueden favorecer el crecimiento y la supervivencia de los tumores en entornos con pocos nutrientes. Por tanto, la autofagia puede promover la supervivencia tumoral en climas hostiles durante el tratamiento y se considera, tanto

un amigo o un enemigo siendo un capítulo de intensa investigación en la actualidad.

El potencial ilimitado de replicación

Se conoce desde hace tiempo la capacidad limitada de replicación de las células humanas, que pueden dividirse hasta 60-70 veces. Dado que las células tumorales pueden sobrevivir muchos años, tienen que ser capaces de contrarrestar la denominada senescencia fisiológica. Este proceso tiene que tener lugar en etapas tempranas del desarrollo de los tumores para permitir la acumulación de múltiples alteraciones genéticas durante años. El bloqueo de la senescencia fisiológica se ha atribuido a diversos factores, incluyendo la alteración de los telómeros de los cromosomas. Las células tumorales suelen tener mayor actividad reparadora de los telómeros y son capaces de mantener la estructura de los mismos y no acortarse, como sucede en células normales, tras las sucesivas divisiones celulares. Asimismo, se consideran claves en el control de la senescencia celular las vías relacionadas con el control de los ribosomas y del ciclo celular, en particular los genes p53 y el del retinoblastoma (15,16,70,198,204,216,217,304,330,346,349).

La inducción de angiogénesis

Las células tumorales tienen que ser capaces de generar señales inductoras de angiogénesis, porque si no tendrían nutrientes y se necrosarían. En un tumor, a partir de 1-2 mm de diámetro, si no ha habido neo-vascularización, las células tumorales morirán por falta de oxígeno y nutrientes. Las células inducen angiogénesis a partir de complejas vías bioquímicas y metabólicas, con factores claves, como el HIF-1 Alfa, que se activa tras situaciones de hipoxia y otros como el VEGF, la proteína VHL, etc.

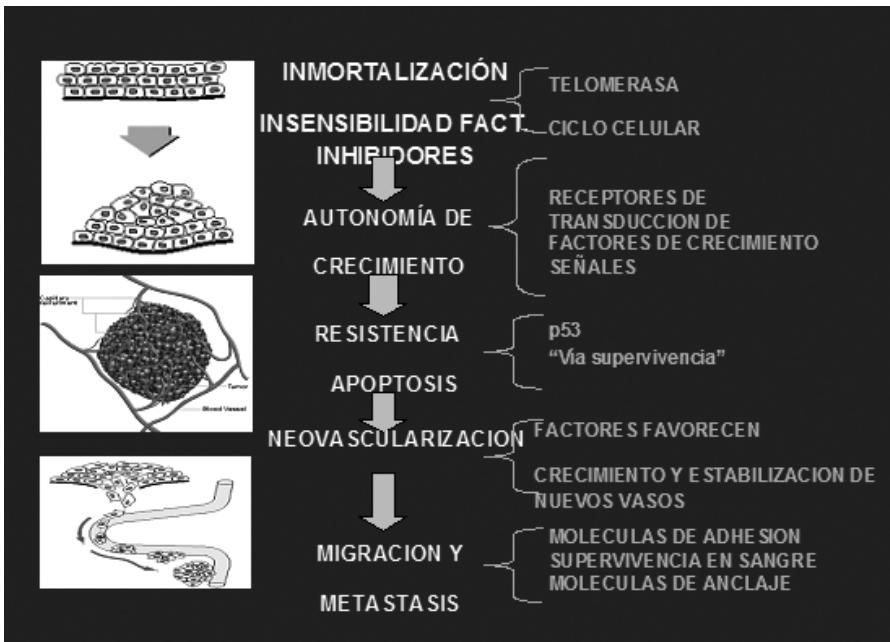
En condiciones de hipoxia, la falta de oxígeno impide que el HIF-1 Alfa sea reconocido por la proteína VHL y sea destruido. El HIF-1 Alfa se trasloca al núcleo y activa la transcripción de sus genes diana como el VEGF; por tanto el VHL actúa como un gen supresor tumoral y las mutaciones del mismo, que se observan en algunas formas de cánceres hereditarios se asocian a una mayor actividad del factor HIF-1 Alfa y angiogénesis.

No obstante, hay también otros múltiples factores que regulan la angiogénesis, incluyendo la proteína p53, la Tromboespondina-1,...

La capacidad de infiltrar y metastatizar

El pronóstico de los tumores depende fundamentalmente de su estadio y, por tanto, de la capacidad de infiltrar y de dar metástasis de las células tumorales (1). Dicho proceso es extremadamente complejo y las células tiene que adquirir una serie de cualidades, que van desde ser capaces de infiltrar localmente, abrirse camino a través de proteasas por el estroma conectivo, atravesar las paredes vasculares, entrar en el torrente circulatorio y no ser destruidas por el sistema inmune, anidar a distancia y ser capaces de volver a atravesar el endotelio y la pared vascular, seguir infiltrando y, finalmente asentarse y volver a replicarse formando otras masas tumorales. Por tanto, es un proceso tremadamente complejo donde múltiples factores tienen que estar implicados para que finalmente consigan dicho hito las células tumorales. Afortunadamente, un pequeño porcentaje lo consiguen, pero en términos globales, un alto porcentaje de tumores termina desarrollando metástasis. Hay que destacar factores tanto del propio estroma, de la pared vascular, como a nivel del sistema vascular, las plaquetas que recubren las células tumorales y de alguna forma producen una especie de barrera anti-sistema inmune, las propias células del sistema inmune, etc.

A nivel de los factores más relevantes en esta vía habría que destacar algunos relacionados con la invasividad y con la denominada transición epitelio mesénquima (244). En este sentido, para que las células epiteliales infiltren, se entiende que uno de los requisitos más importantes es que dejen de expresar la Cadherina E, de contacto intracelular, y sean capaces de producir movimientos ameboideos. Factores como Snail y Twist, que suprimen la expresión de Cadherina E, se consideran claves en este proceso. Asimismo, las células tienen que ir degradando localmente la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial. Para ello se requiere de la secreción de proteasas como metalo-proteinasas, como la Captepsina D, Uroquinasa... Un ejemplo muy estudiado es la metalo-proteinasa 9, que es una gelatinasa que fragmenta el colágeno tipo 4 de la membrana basal, epitelial y vascular, y estimula la liberación del VEGF. Este epígrafe, de diseminación y desarrollo de metástasis, sumamente complejo, y poco caracterizado



en la actualidad es una de las grandes vías donde farmacológicamente se podría impedir el desarrollo de metástasis. Un ejemplo sería la inhibición de los receptores de quimioquinas CCR4 y la CCR7.

A nivel de la genética molecular de las metástasis hay varios grupos trabajando intensamente desde hace años, fundamentalmente el grupo de Joan Messeguer en el Sloan Kettering de Nueva York, donde están secuenciando decenas de tumores e intentando observar qué alteraciones genéticas se asocian con el desarrollo de metástasis e incluso con el desarrollo más selectivo de metástasis a pulmón, a cerebro o a médula ósea. Los datos, publicados en revistas de altísimo impacto, están siendo validados y tienen que ser refrendados en la literatura y en ensayos clínicos.

Por último, otras nuevas vías que también se han añadido en los 2 últimos años, como vías bioquímicas que están alteradas en la inmensa mayoría de los tumores, son las siguientes:

La reprogramación del metabolismo energético

En las células tumorales, la alteración del metabolismo energético es tan frecuente que ya se considera una característica distintiva

más del cáncer (158,192,199,205,269,379,380). Las células tumorales desplazan su metabolismo de la glucosa hacia la glucólisis. Este fenómeno, llamado efecto Warburg y glucólisis aerobia, se conoce desde hace muchos años. De hecho, Otto Warburg recibió el Premio Nobel por dicho descubrimiento en el año 1931, pero no ha sido considerado seriamente hasta hace poco tiempo.

La glucólisis aerobia es menos eficiente que la fosforilación oxidativa mitocondrial, al producir 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa frente a las 36 que se producirían por la otra vía. No obstante, los tumores que adoptan la glucólisis aerobia, como el linfoma de Burkitt, son los de más rápido crecimiento entre los tumores humanos. De hecho, en la práctica clínica el «hambre de glucosa» de estos tumores se usa para visualizarlos en la tomografía o emisión de positrones (PET) en la que al paciente se le inyecta un isótopo de glucosa marcado radiactivamente, que no puede ser metabolizado. La mayoría de los tumores son positivos para el PET, especialmente los de crecimiento más rápido.

Ahora sabemos también que las células que se dividen con más rapidez, como las del embrión, también adoptan el metabolismo de Warburg, lo que indicaría que se asocia a crecimiento celular. Lo que no se entiende es por qué elige la célula este mecanismo dado que el número de moléculas de ATP por molécula de glucosa es mucho menor que la vía canónica. Por tanto, parece que también a nivel de metabolismo, en las células malignas, hay una perspectiva Darwiniana: las células que se adaptan a este metabolismo son capaces de dividirse con mayor rapidez. Asimismo, recientemente se ha visto se ha visto también cómo a través de las genéticas clásicas como p53, pten y AKT, se estimula la captación de glucosa al activar a proteínas transportadoras de glucosa y favorecer la glucólisis aerobia.

La evasión del sistema inmunitario

Bien por disminución de factores HLA, u otros factores relacionados con la respuesta inmune. El muy probable efecto protector de las plaquetas, que recubren las células malignas circulantes.. Es todo un capítulo, que con los recientes avances de los factores PDL1 en melanomas y otros tumores está siendo de un enorme interés.

La inestabilidad genómica

Para que se produzcan tantas alteraciones genéticas o mutaciones, está claro que tiene que haber fallos en la reparación del DNA. De hecho, los pacientes que tienen alteraciones hereditarias en genes que intervienen en la reparación del ADN, muestran mayor incidencia de tumores. De las alteraciones de esta vía de genes asociados con la reparación del ADN se podrían destacar 3 grandes apartados:

1. Las alteraciones en genes de reparación de microsatélites. Hay un síndrome clínico, el síndrome de cáncer de colon no polipósico hereditario, o síndrome de Lynch, que se asocia a mutaciones en genes que están relacionados con la reparación de errores de secuencia corta. Serían los llamados «correctores ortográficos» que se dedican a topografiar y corregir apareamientos erróneos de la G con T, en vez del normal de A con T, etc. Sin estos genes correctores se produciría un mayor número de mutaciones, induciéndose el denominado «fenotipo mutador». Dichas células tienen cientos de mutaciones y fue descrito inicialmente por el grupo del Dr. Manuel Perucho en cáncer de colon. Obviamente, cuando dichas mutaciones afectan a genes supresores o protooncogenes, pueden inducir su inactivación o activación y, por tanto, indirectamente aumentar el potencial oncogénico. De hecho, en cáncer de colon estas mutaciones afectan con relativa frecuencia a genes como el BAX y receptores del TFG-Beta (41,213,251,367).
2. Otro mecanismo molecular que conoce bien la actualidad es el asociado con la xeroderma pigmentaria. La base de este trastorno es una reparación defectuosa del ADN tras alteraciones por la luz ultravioleta. Se sabe que la UV produce entrecruzamientos y dímeros de pirimidina y la falta de gen XP se asocia con la falta de reparación de dichas alteraciones.
3. Otro grupo de enfermedades están asociadas con genes implicados en la reparación del ADN por recombinación homóloga. Suelen ser trastornos autosómicos recesivos, como el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y la anemia Fanconi, que hace que las células que faltan en estos genes sean mucho más sensibles al daño del ADN, radiaciones ionizantes o algunas substancias químicas que producen entrecruzamientos del DNA. En la ataxia-telangiectasia, el gen que está mutado es el ATM, que es una proteinquinasa importante, tanto para reconocer del daño del ADN causado por la reacción ionizante, como para iniciar la activación de la proteína p53.

Otros genes de reparación del ADN relevantes son, por ejemplo, los genes BRCA-1 y BRCA-2, que explican casi el 50% de los casos de cáncer de mama familiar. Mujeres con mutaciones del BRCA-1 tienen también un riesgo más alto de presentar cánceres de ovario, mientras que los hombres tienen un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar cáncer de próstata. Asimismo las mutaciones del gen BRCA-2 aumentan el riesgo de cáncer de mama en ambos sexos, además de los de ovario, próstata, páncreas, vías biliares, estómago, melanomas y linfomas B. Aunque no se sabe con seguridad cómo funcionan estos genes, está claro que las células que carecen de ello sufren con más frecuencia roturas cromosómicas y mayor aneuploidía (132).

La inflamación peritumoral y los tumores

Recientemente se está viendo que la inflamación, que se consideraba una respuesta protectora frente a los tumores, también puede, paradójicamente tener un efecto activador del proceso tumoral maligno. Esta respuesta se vería en dos situaciones diferentes:

1. La inflamación crónica persistente en respuesta a infecciones microbianas o en el contexto de una reacción autoinmunitaria. Por ejemplo, enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, como la colitis ulcerosa, las gastritis por Helicobacter Pylori, las hepatitis B y C, la pancreatitis crónica... Al igual que sucede con cualquier lesión tisular crónica, habría una mayor regeneración celular y dicha regeneración puede favorecer la secreción de diversos factores de crecimiento, citoquinas y quinocinas, y disminuir la apoptosis celular. Por otra parte, la mayor frecuencia de replicaciones y divisiones celulares también aumenta la frecuencia de mutaciones que se pueden ir acumulando en las células, de forma fortuita.
2. Inflamación en respuesta al crecimiento tumoral. Desde hace tiempo, los patólogos sabemos que los linfocitos y leucocitos infiltran muchos tumores. El grado de inflamación varía, pero prácticamente todos los tumores contienen células, tanto de tipo adaptativo como innato del sistema inmunitario. De forma más o menos general, se piensa que la reacción inflamatoria es protectora, ya que representan un intento del huésped de bloquear el tumor. No obstante, la relación entre inflamación y cáncer tiene implicaciones mixtas. Por ejemplo, la expresión de la Ciclooxi-

genasa 2 (COX-2) está inducida por estímulos inflamatorios y aumenta en cánceres de colon y otros tumores, y el uso de inhibidores de la COX-2, como la aspirina, se ha demostrado útil en la prevención y el tratamiento de algunos subtipos de cánceres de colon (aquellos con ausencia de mutaciones de la PI3K). Asimismo, hay también trabajos que estudian por ejemplo, células mesenquimales senescentes asociadas al tumor que inducen el reclutamiento de células inflamatorias de la médula ósea; dichos linfocitos pueden secretar citoquinas que estimulan a las células tumorales epiteliales (86,148,149,150).

IX. QUIMIOTERAPIA Y BIOMARCADORES

Los tratamientos con quimioterapia prácticamente empezaron en los años 1940 con el uso de las mostazas nitrogenadas y agentes antifolatos. Desde entonces y hasta hace unos 15 años, ha habido diversos tratamientos quimioterápicos, fundamentalmente en adyuvancia, y recientemente se están introduciendo tratamientos en neoadyuvancia, disminuyendo el volumen de los tumores primarios antes de la cirugía, y más recientemente se está potenciando y avanzando mucho en las terapias dirigidas o en la denominada terapia de precisión (59,65,91,365).

Como grandes hitos en la historia de la quimioterapia conviene resaltar los siguientes. En primer lugar, la aplicación de las mostazas nitrogenadas en el año 1942, inicialmente para el tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin, posteriormente el uso de antifolatos para el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas en niños, en el año 1948. En el año 1958 se demostró el efecto terapéutico del metotrexate como agente único en los coriocarcinomas, con resultados muy satisfactorios. Y desde 1959 estaba ya probada la ciclofosfomida. Un hito muy importante fue la terapia combinada en niños con leucemia linfoblástica aguda desde los años 1965, con resultados espectaculares, tratamientos de combinación que también se empezaron a aplicar en linfomas, especialmente por Vicent de Vita, en los años 70. La quimioterapia adyuvante empezó a partir del año 72, siendo pionero Emily Frey en el tratamiento de la quimioterapia en los osteosarcomas, que aumentaba la supervivencia en adyuvancia. Posteriormente se fue aplicando la adyuvancia en más tipos de tumores, siendo en la actualidad aplicada de rutina en Astrocytomas malignos y Glioblastomas, y carcinomas de mama, colon, cérvix, gástricos, de cabeza y cuello, páncreas, de célula pequeña y célula no pequeña de pulmón, melanomas, sarcomas osteogénicos y carcinomas de ovario.

Con los nuevos avances que ha habido en la quimioterapia y los inhibidores en las últimas décadas, hay que decir que el porcentaje de curación completa sigue siendo muy limitado en pacientes con enfermedad avanzada. De hecho, de «curación» puede hablarse en pequeños grupos de pacientes que incluyen fundamentalmente aquellos que tengan linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, y procesos hematológicos como leucemias linfoblásticas agudas o mieloblasticas. Asimismo, los tumores germinales han mostrado una espectacular respuesta a tratamientos con quimioterapia, especialmente con cisplatino. Otros tumores, como los carcinomas de pulmón de célula pequeña y carcinomas de ovario, pueden responder pero sólo se consiguen más meses de supervivencia. En pacientes pediátricos, los tumores curables incluyen a las leucemias agudas, al linfoma de Burkitt, al tumor de Wilms y al Rabdomiosarcoma embrionario.

No obstante, el futuro de la quimioterapia y de los tratamientos antitumorales tiene que pasar por el diseño de inhibidores específicos de aquellas dianas claves de las vías de señalización y de la combinación de múltiples inhibidores. En este sentido, es llamativo que no hay un avance muy significativo de la última década en el diseño y en la aplicación clínica de nuevos inhibidores. Si en quinquenio de 1991 a 1995 fueron aprobadas 12 moléculas por la FDA, en el quinquenio de 1996 al año 2000, 28 moléculas, y desde el año 2001 al 2005 sólo se aprobaron 20 moléculas. Las más importantes son descritas posteriormente en la sección de biomarcadores y dianas terapéuticas. Asimismo son de destacar los trabajos que está intentando potenciar el efecto de quimioterápicos que dañan el DNA y que tienen una potente acción citotóxica, con agentes que pueden aumentar su efecto citotóxico, tener sinergias, minimizar los efectos secundarios de los quimioterápicos. De este modo, se puede mejorar la calidad de vida y obtener mejores respuestas terapéuticas. En este sentido, se han propuesto fórmulas como la que nuestro grupo lleva trabajando durante los últimos años, en las que se puede aumentar la respuesta a cisplatino y a doxorubicina inhibiendo una quinasa que promueve la resistencia celular al estrés y al daño genómico. Dicha combinación se hace con agentes ya clásicos como el cisplatino, que se introdujo a finales de los años 70, los Taxanos, los antraciclinicos.

Las novedades con el diseño de inhibidores específicos y la nueva era de Biomarcadores, comenzaron en el año 2000. El trabajo pionero del uso del imatinib (Gleevec) en leucemia mieloide crónica, se considera paradigmático de la terapia oncológica dirigida. En el año 2004,

la FDA aprobó el Bevacizumab (Avastin) como fármaco antiangiogénico en el tratamiento de cáncer de colon. También dicho año, investigadores de Boston asociaron la respuesta a inhibidores del factor epidérmico de crecimiento con mutaciones del receptor, iniciando también una nueva era muy dirigida contra alteraciones genéticas puntuales.

Biomarcadores

Dada la complejidad de la transformación tumoral y los lentos avances terapéuticos que se van logrando, es evidente la importancia que van a tener los biomarcadores, tanto a nivel de diagnóstico, como dianas terapéuticas y como factores predictivos de respuesta, tanto positivos o negativos, a los diversos tratamientos. Un biomarcador puede definirse como una característica objetivamente medible y evaluable, indicadora de normalidad biológica, proceso patológico o de respuesta a un tratamiento.

Un «buen» biomarcador tiene que estar basado en la evidencia científica, ser reproducible y haber sido validado en diferentes modelos clínicos y experimentales. Asimismo es muy importante entender su papel bioquímico con el objeto de integrar la información que nos aporta en los contextos clínicos correspondientes. Por último, un «buen» biomarcador requiere que el estudio en pacientes pueda ser realizado con una alta sensibilidad y especificidad y que tenga un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad. Dicho estudio tiene que ser complementario al estudio patológico clásico, tanto macroscópico como histopatológico y tener en cuenta la gran heterogeneidad de los tumores.

El estudio de los biomarcadores se puede extender a todas las fases del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tumoral. De hecho, se pueden ya estudiar marcadores tumorales asociados con:

La evaluación del riesgo a padecer un determinado tipo de tumor. En este sentido ya se conocen más de 25 alteraciones genéticas que se pueden heredar de padres a hijos y aumentar la probabilidad de desarrollar un tipo de tumor.

La detección precoz. En este sentido, podemos distinguir aquellos biomarcadores que se pueden detectar en sangre, plasma u orina y asociarse con fases muy incipientes del desarrollo de los tumores, en pacientes todavía asintomáticos. En este apartado, el estudio de biomarcadores es todavía frustrante pero hay unas enormes expectativas

a corto y medio plazo. En la actualidad, se siguen todavía utilizando marcadores como el CEA, PSA que fueron descritos hace más de 40 años. No obstante y gracias a los grandes avances de la proteómica, es de esperar que se describan nuevos biomarcadores a corto plazo.

La enfermedad sintomática. Una vez detectado el tumor es importante caracterizarlo y estudiar marcadores de tipo pronóstico que se asocian a la evolución de la enfermedad *per se* y también describir marcadores de tipo predictivo que se asocian a la respuesta a algún tratamiento específico. Los biomarcadores de tipo pronóstico, a nivel molecular, varían según el tipo de tumor, siendo en general los más representativos los estudios de mutaciones de p53, K-RAS, b-RAF y los marcadores proliferativos.

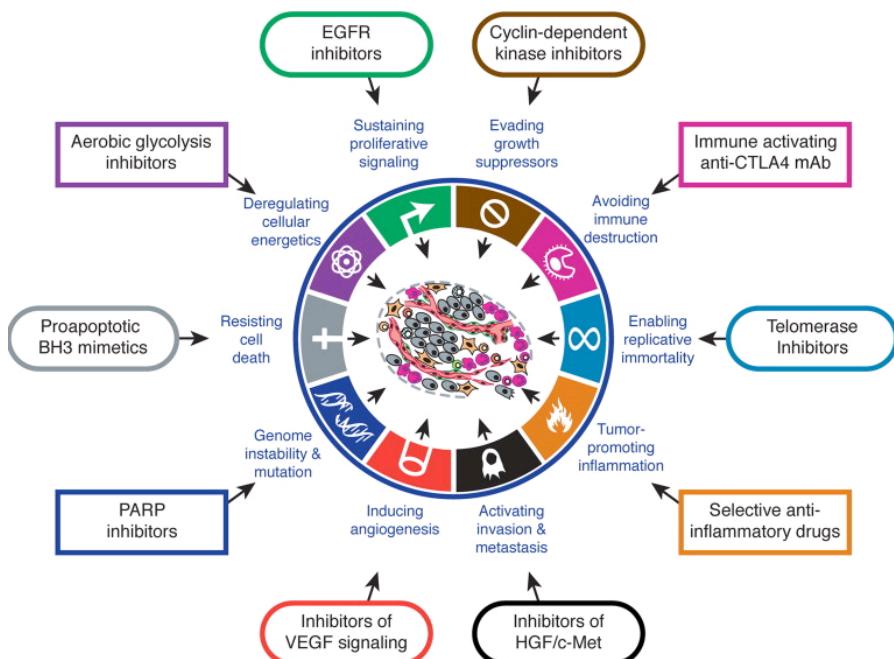
DIANAS TERAPÉUTICAS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA ANTITUMORAL

En relación con los factores predictivos de respuesta, podemos distinguir aquellos factores que son dianas terapéuticas, como el HER2 en cáncer de mama, el c-Kit en los tumores de estroma gastrointestinal, el BCR-ABL en leucemias mieloides crónicas, el EGFR en cáncer de pulmón y de colon, los receptores hormonales de estrógenos y progesterona en cáncer de mama y el receptor CD20 en los procesos linfoproliferativos B. El estudio de dichos factores está asociado a tratamientos específicos y por tanto su caracterización y análisis es fundamental como parte del estudio anatomo-patológico. En este sentido, destacar que el estudio de estos marcadores no siempre se realiza con la misma metodología y, por ejemplo, como para diagnosticar algunas dianas terapéuticas hay que realizar estudios específicos de mutaciones, como con el EGFR en cáncer de pulmón o el C-Kit, en otros, hay que realizar estudios de sobreexpresión de proteína o de amplificación génica, como con el HER-2 en cáncer de mama y, en otros tumores, como en cáncer de colon, la respuesta a los tratamientos específicos contra el EGFR, no se asocian ni con mutaciones, ni con amplificaciones, ni con sobreexpresión del receptor sino probablemente con aumento de los ligandos del mismo.

En segundo lugar, es también relevante la detección y estudio de factores predictivos negativos de respuesta terapéutica. Por ejemplo, se sabe que mutaciones del gen RAS confieren resistencia a tratamientos con anticuerpos anti EGF en cáncer de colon, que delecciones de los cromosomas 1p y 19q se asocian a mejor respuesta terapéutica en tumores astro-oligodendrogiales,...

Por último, es de destacar, que para optimizar los escasos inhibidores conocidos en la actualidad, es importante el conocer las vías bioquímicas donde están implicadas las dianas terapéuticas y por ejemplo, recordar que en la vía de cell signalling, donde están la mayor parte de las dianas conocidas en la actualidad, como los receptores de membrana, hay múltiples factores que llevan la señal oncogénica de la membrana al núcleo o a los ribosomas, incluyendo las vías del K-RAS, bRAF, la vía de la PI3K, PTEN, AKT, MTOR, ... En estas vías también pueden haber mutaciones de alguno de estos genes y, por tanto, estar activadas constitutivamente, e inducir proliferación celular independientemente del estado de activación o inhibición del receptor de membrana.

Es importante reseñar que, siguiendo la propuesta de Hanahan y Weinberg, la transformación celular maligna conlleva alteraciones funcionales de diversas vías por lo que el responsable del «fallo» funcional de dichas vías puede variar y ser diferente de un paciente a otro y de un tipo de tumor a otro. Por tanto, se va requerir un estudio molecular individualizado y combinar el tratamiento de las vías alteradas, bloqueando los ejes centrales de las mismas en los puntos donde se canaliza la señal oncogénica.



Para terminar, indicar que existen asimismo otras vías de investigación intentando estudiar la diferente respuesta individual de los pacientes a los mismos tratamientos, con tumores de características semejantes, diferencias individuales que se piensa están en relación con los niveles de genes de reparación y algunos polimorfismos genéticos. En este sentido niveles de mRNA de genes como el BRCA1, RAP80 y ERCC-1, que se asocian con resistencia a tratamientos con platino y no a taxanos, pueden ayudar a perfilar protocolos de quimioterapia clásica y de radioterapia más individualizados.

En resumen, el estudio de biomarcadores, tanto a nivel de proteína como molecular, es muy conveniente que sea realizado por patólogos en un contexto anatopatológico y con unos criterios de calidad y de excelencia adecuados. En este sentido es básico que dichos estudios sean fiables y reproducibles y se lleven a cabo siguiendo unos estándares de calidad validados por las agencias nacionales e internacionales correspondientes. De este modo conseguiremos, a corto plazo, complementar el estudio histopatológico de una forma seria y reglada y proporcionar objetividad credibilidad y un fondo científico reconocido más sólido a la Anatomía Patológica.

X. HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL

GENERALIDADES

Desde el punto de vista anatomopatológico, conocemos más de 250 tipos diferentes de tumores malignos, con características anatomiclínicas distintivas. Asimismo, en la mayor parte de los tipos tumorales, distinguimos decenas y cientos de subvariantes morfológicas que pueden asociarse a determinadas alteraciones genéticas o una evolución clínica distinta. Pero dicha complejidad es todavía mayor cuando valoramos la heterogeneidad a nivel intratumoral tanto morfológica como genética o la expresión de determinados genes y vías bioquímicas dentro del mismo tumor (8,22,44,67,96,97,101,102,112,128,153,187,188,196,201, 208,214,215,227,237,248,252,255,2832,283,284,285,300,323,329,350,3 59,360,364,386,389).

La denominada heterogeneidad intratumoral se conoce, desde el punto de vista morfológico, desde hace más de 150 años y a nivel citogenético desde hace más de 100 años. Pero ha sido recientemente, en los últimos años, cuando, tras los avances obtenidos por la secuenciación molecular masiva de los tumores, se están empezando a describir numerosas mutaciones y alteraciones genéticas, tanto a nivel inter como intratumoral. Estos trabajos han concienciado finalmente a los investigadores y a los oncólogos de la gran heterogeneidad intratumoral, como ya se venía postulando desde hace décadas por los patólogos. Es decir, el mismo tumor, en un paciente determinado puede tener patrones diversos, siendo frecuente observar por ejemplo, un adenocarcinoma de pulmón, con áreas de adenocarcinoma de tipo acinar, otras de patrón más sólido e indiferenciado, y focos asimismo de áreas de patrón papilar o micro papilar. Todas estas variantes morfológicas se reflejaban solo de forma descriptiva, sin que hubiera datos que apuntaran a que pudieran ser tratados los pacientes, de forma diferente. Hoy

en día, se están observando que determinadas alteraciones morfológicas pueden asociarse con más frecuencia a alteraciones moleculares específicas; sería el caso de adenocarcinomas de pulmón de patrón acinar y mutaciones EGFR y, de adenocarcinomas de pulmón, con áreas de tipo mucoide o de células en anillo de sello, que tienen con más frecuencia translocaciones de ALK,... En definitiva, se sugiere que los estudios moleculares tendrían que ser múltiples y asociados con los diversos patrones morfológicos.

HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y EPIGÉNETICA

Hoy en día, y fundamentalmente por trabajos de los grupos de Cornelia Polyak, Vanesa Almendro, Jorge S. Reis y otros, se admite que hay una marcada heterogeneidad molecular intratumoral, que puede condicionar el pronóstico, la respuesta a la quimioterapia y la progresión de los tumores. Dicha heterogeneidad es secundaria, tanto a la diversidad de alteraciones genéticas que se van acumulando como a alteraciones no constitutivas, mediadas por el estroma, hipoxia, entorno inflamatorio o por modificaciones epigenéticas (29,30,31,71,110,274,277,278).

Dentro de la heterogeneidad hay que distinguir la heterogeneidad anatomo-patológica, la molecular y la bioquímica. Dentro de la heterogeneidad molecular, distinguimos en primer lugar, la inestabilidad cromosómica (CIN) o aneuploidía, que puede asociarse a telómeros recortados y con frecuencia se asocia a amplificaciones génicas y a múltiples translocaciones. Dicha inestabilidad cromosómica se ve en la inmensa mayoría de los tumores sólidos malignos humanos y empiezan a detectarse en lesiones no invasivas y benignas, hiperplasias con atipia grave, etc., A la inestabilidad cromosómica se suma la acumulación de múltiples mutaciones, delecciones,... que se van añadiendo conforme crece el tamaño del tumor, mutaciones que pueden ser también al azar y condicionar una mayor diversidad genotípica.

La heterogeneidad molecular intratumoral conllevará que haya áreas o clones celulares con mayor o menor agresividad, dependiendo de las alteraciones genéticas que pueden progresar siguiendo un modelo Darwiniano. Aquellos clones tumorales cuyas alteraciones genéticas confieran mayor ventaja proliferativa y den mayor resistencia al estrés celular y al entorno celular, crecerán más rápido, infiltrarán y tenderán a desarrollar metástasis. (23,183,184,238,325).

Un aspecto importante de la heterogeneidad molecular es la denominada «epigenética». Dentro de las posibles explicaciones de la heterogeneidad molecular y morfológica, son muy interesantes las sugerencias del grupo de la Dra. Polyak, en la que apuntan que la gran inestabilidad genética de la mayoría de los tumores malignos humanos, con múltiples mutaciones, delecciones y translocaciones, puede ser responsable asimismo, de forma indirecta, de trastocar el mapa epigenético, de metilación y de histonas de las células y, por tanto, afectar a la expresión de múltiples genes. Esta propuesta apuntaría que muchas de las mutaciones que consideramos pasajeras, de forma indirecta podrían afectar al mapa de metilación y, por tanto, de la expresión de otros genes en el genoma.

Las alteraciones epigenéticas, como se comentó anteriormente, se deben a metilación de secuencias a nivel del promotor génico que conlleva la ausencia de transcripción y, por tanto, el silenciamiento de dichos genes y la falta de expresión de la proteína correspondiente. Ejemplos típicos son la inactivación por metilación del gen p16, que es un gen supresor tumoral muy frecuente y relevante, y genes de tipo homeobox, que regulan la diferenciación de las células. Por tanto, dicha metilación y silenciamiento puede conllevar o facilitar que dichas células sean más indiferenciadas y por tanto con mayor agresividad y peor pronóstico.

Un punto importante de los cambios epigenéticos es que pueden ser reversibles, tanto de forma química como al azar, después de múltiples divisiones celulares. Por tanto, el conocimiento de cómo algunos genes son metilados son de alto interés en la actualidad y se propone como una vía alternativa al control del cáncer. En este sentido, es interesante asociar las diferencias morfológicas que describimos los patólogos en los tumores, con estadios de diferenciación durante el desarrollo embrionario. A este nivel, se piensa que gran parte de la diferenciación de los órganos y tejidos tiene lugar por metilaciones o alteraciones epigenéticas muy específicas y selectivas que van modulando y regulando la expresión de determinados genes en tejidos y órganos. Por tanto, a dicho nivel no hay alteraciones genéticas constitutivas, sino de expresión.

En relación con la heterogeneidad bioquímica, podríamos distinguir alteraciones secundarias a factores microambientales, como la falta de nutrientes, la hipoxia. Dicha expresión y regulación puede condicionar cambios fenotípicos claros y distintivos con características citológicas diferentes, que pueden ser relevantes tanto a nivel de progresión biológica como de la respuesta a diferentes tratamientos. LA expresión de

diversas proteínas, condicionadas por el microambiente, alteraciones metabólicas, la hipoxia, la vascularización ineficiente en los tumores, etc. puede conllevar que haya clones tumorales que puedan tener ventajas de crecimiento y de supervivencia en dichas situaciones celulares de crecimiento y de estrés. Estas diferencias de expresión, transitoria, en muchas ocasiones secundarias a situaciones de estrés, también es denominado ruido de expresión o ruido temporal. Dicha variabilidad de expresión puede condicionar falta de respuesta celular a tratamientos considerados específicos contra dianas tumorales. La resistencia a factores microambientales que inducen estrés celular ha sido propuesto por algunos autores como uno de los Hallmarks de cáncer. Muchos pensamos que una de los obstáculos más importantes que las células tumorales tienen que superar en su desarrollo y progresión tumoral, son las situaciones de falta de oxígeno, de nutrientes, de acidosis, de daño genómico, que es un hito diferencial importante con las células normales. Dichas respuestas de estrés ambiental. Pueden inducir una respuesta de las heat shock proteins, proteínas están muy relacionadas con la estabilización de factores asociados con resistencia celular al estrés. En relación con factores externos o microambientales que pueden conllevar alteraciones de la expresión celular, es de destacar el estroma peritumoral y los fibroblastos, hecho que nosotros observamos hace ya unos cuantos años, cuando pudimos demostrar que factores secretados por fibroblastos, en un modelo *in vitro* e *in vivo*, pueden modular el grado de diferenciación de los tumores malignos. El estroma también muestra gran variabilidad entre los tumores y a nivel intratumoral. Los patólogos observamos con frecuencia diferentes características del estroma en los tumores, con tumores con marcada reacción fibrosa o desmoplasia ó con áreas laxas y mixoides, con variable formación de vasos y de componente inflamatorio,... (9,10,21,33,38,39,83,84,115,134, 171,172,173,221,332,345,350).

En este contexto de heterogeneidad bioquímica podríamos incluir la variabilidad de expresión incluso con alteraciones genéticas constitutivas. Por ejemplo, en tumores de mama con amplificación del HER2, por hibridación *in situ*, pero que en más del 15% de los casos no hay una correlación de expresión de la proteína del receptor HER2 con la amplificación génica. Tampoco se va a observar una correlación lineal entre los receptores de membrana y las vías bioquímicas que lleva la señal proliferativa al núcleo o ribosomas.

Otro aspecto importante para entender la heterogeneidad molecular es el concepto de las cáncer stem cells. Dichas células, que se

piensa están en la mayor parte de los tumores en un número variable, son difíciles de identificar en la actualidad. Dichas cancer stem cells se considera que son las precursoras de la formación de muchos clones tumorales pueden contribuir a la formación de clones tumorales diferentes a lo largo de la progresión tumoral, contribuyendo a la heterogeneidad molecular. La mayor progresión de diferentes clones y la canibalización por células tumorales adyacentes, dependerá de la mayor o menor capacidad de adaptación al medio y de rapidez de crecimiento que tengan dichas células tumorales (13).

HETEROGENEIDAD DE LAS METÁSTASIS

El cáncer, se entiende como una enfermedad diseminada, dado que desde estadios iniciales puede haber micro-metástasis que pueden llegar a desarrollar macro-metástasis posteriormente. En diversos estudios, se comparan las características morfológicas y moleculares de los tumores metastásicos con los primarios, y se pueden observar claras diferencias entre los tumores primarios y sus metástasis (3.61.262.263.264.265).

En las metástasis, los tumores suelen ser menos diferenciados y con características histopatológicas de mayor agresividad. A nivel molecular, se pueden observar nuevas mutaciones, que no estaban presentes en los tumores primarios o se detectaban en un porcentaje mínimo de células tumorales. En los estudios de modelización matemática de los datos de tumores primarios y sus metástasis no hay todavía criterios, desde el punto de vista matemático, que apoyen qué mutaciones «driver» confieren mas ventajas relacionadas con la progresión y el desarrollo de las metástasis; de hecho en recientes publicaciones, en casos de leucemia linfoblástica aguda, se revelaron patrones de evolución genética no lineales, caóticos, que parecen incompatibles con una ventaja selectiva secundaria a alteraciones tipo driver y a una progresión lineal y esperable (Anderson K, 2011). En estos trabajos se ve cómo la diversidad clonal puede incrementarse por influencia del microambiente, factores locales...

En trabajos del grupo de Cornelia Polyak y Vanessa Almendro, se ha estudiado la diversidad genética y fenotípica en pacientes con cáncer de mama metastásico. Si de forma clásica se entendía que las metástasis eran un evento tardío en la progresión tumoral, hoy en día cada vez más grupos admiten y proponen que el desarrollo de metástasis puede ser un evento temprano en la evolución de los tumores primarios. Estas

células metastásicas tardarán, en ocasiones años, en formar los tumores secundarios metastásicos, por razones todavía no bien comprendidas. También se piensa que hay una cierta correlación entre tipos histopatológicos y variantes moleculares y capacidad metastática. En este sentido, por ejemplo, los tumores de mama positivos para receptores de estrógenos tienen menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia y, cuando las hacen, con preferencia son metástasis óseas. Por el contrario, los tumores que son HER2 positivos y triple negativos tienen una mayor probabilidad de desarrollar metástasis y con más frecuencia a cerebro, pulmones e hígado.

En el estudio del grupo de Polyak, analizaron primero los polimorfismos génicos de secuencias SNPs, no encontrando diferencias claras y significativas en su estudio, que explicaron por un sesgo de muestreo. Por ello, completaron su evaluación mediante estudios de hibridación *in situ* con más de 10 sondas de diversas regiones cromosómicas, así como con un estudio inmunofenotípico, con marcadores de células stem y de células diferenciadas, intentando definir las poblaciones celulares con los marcadores CD44 y CD24. En dicho estudio concluyen que los tumores tienen ya nivel intratumoral marcada diversidad genética en un gran número de casos. Cuando comparan los tumores primarios con metástasis ganglionares, ven que en los tumores triple negativos la variabilidad de expresión de la sonda 8q21, es más alta en las metástasis ganglionares que en los tumores primarios y observan lo contrario en los tumores primarios HER2. En líneas generales los tumores triple negativos tienen mayor diversidad genética en la mayor parte de los locus estudiados y de forma muy relevante se pudo observar mayor diversidad genética entre las diversas metástasis del mismo paciente. La heterogeneidad era muy alta a nivel citogenético en los tumores triple negativos y más a nivel fenotípico en los tumores HER2 y estrógenos positivos. Dicha diversidad, ya evidente en pacientes sin tratamientos quimioterápicos, aumentaba de forma clara y significativa tras quimioterapia.

VALORACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL

Para medir la diversidad y heterogeneidad molecular, el grupo de K Polyak empleó una aproximación matemática, semejante a la que se ha usado para estudiar la diversidad de especies animales, en la literatura de ecología y de poblaciones humanas, e incluso en algunos modelos de

predicción económica. Son de destacar, el índice de Simpson de diversidad, o de entropía de Shannon. En dicha aproximación matemática y, estudiando el genotipo y fenotipo de las metástasis versus tumores primarios, proponen que se puede mejorar la información pronostica de pacientes e incluso enfocar diseños de terapias más efectivas (6,7,241,242,260,261).

No obstante, dichas aproximaciones, han sido revisadas y destaca un estudio de un grupo de la Universidad de North Carolina. Estudiando diversos modelos para la interpretación de la variabilidad intratumoral, han propuesto otras aproximaciones, tomando como ejemplo la expresión proteica de oncogén HER2 en cáncer de mama, valorando la expresión proteica, su grado de intensidad y las alteraciones génicas. Aunque la lógica puede indicar que las dianas terapéuticas tiene que estar difusamente expresadas para ser efectivas, las guías norteamericanas validan como positivo un tumor de mama a HER2 cuando más del 30% de las células tumorales muestra una intensa positividad de membrana, amplificación génica o hibridación in situ del gen HER2. Entendemos que es una indicación terapéutica no curativa dado que puede haber casos positivos y donde hasta el 70% de los tumores es negativo para HER2 y, por tanto, el tratamiento no va a funcionar de forma efectiva y completa. Dicha heterogeneidad y variabilidad justifican claramente las respuestas parciales y que no haya curaciones completas. Pero dichos aductores van más allá y estudian, no solamente la proporción de células positivas, sino también la diferente intensidad de expresión según las áreas del tumor. Hacen diferentes aproximaciones metodológicas que básicamente pueden resumirse en las siguientes (4,13):

1. Podemos medir la positividad de expresión del receptor HER2, según los criterios del Colegio Americano de Patólogos por grados de intensidad de positividad, desde negativo (0) a positivo (+3). Esta aproximación es subjetiva, depende del patólogo y se basa en porcentaje de células positivas.
2. También, con el denominado H-Score. Con dicho método se valoran todas las células positivas y negativas al marcador, multiplicando el porcentaje de células positivas por la intensidad del mismo, de 0 a 3. De esta forma sabemos el porcentaje de células que muestra una intensa positividad (+3), el porcentaje de células negativas, así como el porcentaje de células con expresiones leves o moderadas. Este score es muy utilizado en estudios de

respuesta farmacológica a determinados agentes antitumorales y da una idea de expresión global en el tumor. Asimismo puede ayudarnos a cuantificar los porcentajes de células con expresión heterogénea y variable del marcador que se está estudiando.

3. En tercer lugar, y tratando de objetivar y modelizar los resultados, se están empezando a proponer otros scores que incluyen la heterogeneidad intratumoral. Dichos autores proponen modelos matemáticos para valorar la heterogénea expresión de receptores como el HER2 considerando, tanto la heterogeneidad celular de expresión, su nivel de expresión y la agrupación de células positivas que denominan heterogeneidad focal tumoral. Es decir, valorar, tanto diferencias de expresión celulares, y su distribución por regiones del tumor con unas fórmulas adhoc.

$$H = - \sum_{i=1}^s p_i \bullet \log_2(p_i)$$

Donde

$$p_i = \frac{n_i}{N}$$

n_i = número de individuos en el sistema de la especie determinada i
 N = número total de individuos

S = número total de especies

El valor máximo suele estar cerca de 5, pero hay ecosistemas excepcionalmente ricos que pueden superarlo.

A mayor valor del índice indica una mayor **biodiversidad** del ecosistema

ÍNDICE DE LA DIVERSIDAD DE SIMPSON

Se parte de la base de que un sistema es más diverso cuanto menos dominancia de especies hay, y la distribución es más equitativa.

$$\text{diversidad} = \frac{N(N-1)}{\sum_i n_i(n_i - 1)}$$

El valor mínimo para este índice es 1 que indica que no hay diversidad.

En el estudio de valoración intratumoral de la expresión de marcadores como el HER2, en las manos de este grupo de North Carolina, no mostraron diferencias significativas entre sí ambos índices ni un valor informativo relevante. No obstante, queda pendiente de la validación de dichos índices a nivel de los estudios moleculares o de secuenciación y de metástasis, a los que me refería anteriormente. Estos autores proponen estudiar el índice de la entropía cuadrática de RAO o índice de la diversidad ecológica. Este índice tiene mayor flexibilidad que los 2 anteriores, se ha estudiado mucho en la genealogía de plantas y está intentando validar su formulación en los estudios de expresión proteica y la heterogeneidad intratumoral.

En resumen, en dicho trabajo se limitan al estudio de expresión de un único gen constitutivamente expresado, como puede ser el HER2, y que es solo una punta la punta de un gran iceberg. Cuando se valoren conjuntamente otras alteraciones genéticas, la interpretación será mucho mas complicada. (142,385)

LA HETEROGENEIDAD TUMORAL Y LA CLÍNICA

A nivel del diagnóstico clínico

La clasificación de los tumores hoy día se basa en las características anatomo-patológicas de los mismos. Dichas características se están complementando con datos moleculares, que puedan estar relacionados con pronóstico y/o tratamiento. A pesar del enorme acumulo de datos que se va añadiendo, hay muy pocas dianas terapéuticas que sean de relevancia clínica en la actualidad. Dichas dianas, algunas de ellas históricas y vigentes desde hace 30-40 años, como en el los cánceres de mama, donde seguimos dividiéndolos en función de la positividad de receptores de estrógenos, de progesterona y de la expresión del gen HER2, y los tumores negativos para estos marcadores. Estos subgrupos siguen siendo usados clínicamente, y se están complementando con estudios moleculares, que están confirmado diferentes paneles de expresión de genes. La aportación de nuevos factores es importante dado que puede permitir identificar nuevos targets en tumores de mama. No obstante este paralelismo inicialmente descrito en el año 2000 por el grupo de Perou, se está ampliando en la actualidad con la descripción de mas subgrupos moleculares con diferentes perfiles genéticos, pendientes de su validación clínica.

Todos estos trabajos se siguen basando en el tumor, de un paciente determinado pero sin tener en cuenta la variabilidad intratumoral. En cuanto podamos valorar la heterogeneidad molecular fenotípica y morfológica intratumoral, la complejidad de asociaciones moleculares y de respuestas terapéuticas será lógicamente mucho mayor (120,258,259,260,286).

A nivel de la respuesta al tratamiento clínico

De los diferentes datos que vamos conociendo, se interpreta que los tumores están compuestos de múltiples clones o subclones celulares con diversas alteraciones genéticas y alteraciones mutacionales que pueden variar según las regiones del tumor y también en relación con las metástasis (25). Dichos resultados han sido demostrados de una forma elegante en carcinomas renales en un trabajo pionero publicado en New England hace 2 años (133). Dichos trabajos apoyan claramente que todos los estudios moleculares que se hagan a partir de biopsias tipo trucut, pueden perfectamente infraestimar la diversidad genética de los tumores en su totalidad y, por tanto, la capacidad de predicción de la respuesta terapéutica con los agentes que se utilicen en función sólo de las alteraciones genéticas estudiadas en una parte mínima de la tumoración (20,32).

Por tanto, hay al menos varias cuestiones fundamentales en relación la heterogeneidad clonal que tienen que ser valoradas para entender los efectos biológicos y los tratamientos antitumorales.

1. La primera cuestión es la relacionada al papel de dicha heterogeneidad clonal con la progresión tumoral y con las metástasis. Parece claro que la progresión clínica puede surgir de algunos subclones minoritarios, que confieren, o una mayor ventaja de crecimiento, o de invasividad y/o de capacidad de dar metástasis. Asimismo también algunos subclones pueden ser los responsables de la mayor resistencia a tratamientos antitumorales, bien porque sean células más quiescentes, bien porque expresen genes de mayor resistencia, o bien por alteraciones que desconocemos en la actualidad. Por tanto, parece claro que la valoración de la heterogeneidad morfológica y genética intratumoral puede ser un biomarcador predictivo de la evolución del tumor. Recientemente, en un estudio en pacientes con leucemia linfática crónica, se pudo observar que las células tumorales, que son mucho más

homogéneas que las de carcinomas, un aumento de la heterogeneidad progresivo con la enfermedad. Asimismo se pudo detectar que dicha heterogeneidad genética se incrementaba durante el transcurso del tratamiento quimioterápico (27).

2. En segundo lugar, nos tenemos que plantear si la heterogeneidad clonal es relevante en relación a la respuesta a las terapias antitumorales que se dan en la actualidad. Un ejemplo es el trabajo del grupo de Ding en pacientes con leucemia aguda mieloide. Observaron cómo estudiando la arquitectura clonal antes del tratamiento y en las recidivas, se encontraron al menos con 2 patrones diferentes de recidiva de la leucemia mieloide aguda; en un subgrupo de dichos casos, había clones dominantes resistentes antes de la terapia, y en el otro adquirieron mutaciones adicionales y que se detectaron en las recidivas. Datos semejantes se han observado asimismo en estudios de xenografts de tumores humanos implantados en ratones, donde se ha visto la adquisición de nuevas mutaciones.
3. Por último, nos tenemos que preguntar también si las mutaciones en subclones tumorales tienen un impacto en la biología de la masa tumoral, y si diferentes subclones pueden interactuar entre sí durante la tumorigénesis y promover la progresión de la enfermedad y la resistencia terapéutica. Es decir, en trabajos recientes parece que algunos de los clones tumorales necesitarían de otros clones tumorales para favorecer el crecimiento tumoral de una forma sinérgica y aditiva. Este cross-talk entre clones tumorales, bien sea a través de la liberación de citoquinas o de diferentes factores, se postula a sí mismo como un nuevo reto de investigación oncológica y además como una limitación para hacer tratamientos antitumorales orientados sólo a muestras mínimas de tejido.
4. La aplicación de nuevos tratamientos antitumorales en función de las alteraciones genéticas y de expresión de las células tumorales.

La heterogeneidad molecular conlleva una gran dificultad de establecer protocolos terapéuticos específicos, tanto por el gran número de alteraciones genéticas como por la dificultad de identificar aquellos genes que realmente pueden ser drivers y, de relevancia clínica. La enorme cantidad de tiempo y dinero que requiere el validar cualquiera de las posibles dianas terapéuticas, tanto a nivel preclínico como en las fases clínicas hace que la implementación de nuevas drogas o inhibidores vaya muy lenta en la actualidad. Muchos de los fármacos

pueden ser interesantes y válidos a nivel preclínico pero no son eficientes en pacientes; en muchas ocasiones porque son administrados de forma única en tumores muy complejos y diseminados. Por tanto, es muy improbable, sino utópico que el bloqueo de alteraciones genéticas puntuales pueda conferir una ventaja de supervivencia significativa. No obstante, los datos obtenidos a nivel pre-clínico y clínico podrán ser «útiles» dado que la hipótesis más razonable que se plantea es la combinación de múltiples inhibidores en la mayoría de los carcinomas (361).

Las aproximaciones terapéuticas actuales más avanzadas son las siguientes:

En primer lugar, la detección de alteraciones genéticas que son dianas terapéuticas relevantes clínicamente y de las que conocemos al menos unos 15, en diversos tipos de tumores (ver tabla). No obstante, en la mayor parte de los casos se adquieren resistencias secundarias o bien progresión tumoral al cabo de unos meses o 1 ó 2 años. Los ejemplos más representativos son con los inhibidores del gen ABL en la leucemia mieloide crónica, que tiene la translocación BCR-ABL. El primer inhibidor, el Imatinib, se diseñó para unirse al pocket catalítico del gen ABL, impidiendo el efecto oncogénico de la quinasa resultante. El porcentaje de respuesta de los pacientes es muy alto, pero en torno a un 20% tienen resistencia o recaen en 1 ó 2 años. Algo semejante sucede, pero con un porcentaje mayor de recidivas y más precoces, a nivel de los tumores del estroma gastrointestinal, con mutaciones del gen C-Kit. Las respuestas pueden ser espectaculares, pero en un porcentaje significativo de pacientes hay recidivas, entre otras razones por la presencia de mutaciones resistentes al tratamiento.

Otro ejemplo es en los tumores de pulmón, con mutaciones EGFR, donde con el gefitinib u otros inhibidores se observan respuestas significativas en un porcentaje alto de los pacientes, fundamentalmente mujeres no fumadoras. No obstante, al cabo de unos meses, suele observarse progresión tumoral por adquisición de resistencia a dichos inhibidores, por múltiples mecanismos. En caso de pulmón, se está estudiando en profundidad los mecanismos de resistencia, y se están describiendo mutaciones del propio EGFR que confieren resistencia, mutaciones en otros genes, translocaciones y amplificaciones génicas de otros genes que toman el mando en la proliferación celular y se hacen resistentes a la inhibición del EGFR (331,251,352).

Table 1. Approved Oncology Drugs With Antitumor Activity in Specific Molecular Subsets			
Target	Type of Molecular Aberration	Cancer Type	Example of Drugs
<i>BCR-ABL</i>	Translocation	CML and ALL	Imatinib, dasatinib, nilotinib
<i>BRAF V600E</i>	Mutation	Melanoma	Vemurafenib
<i>C-KIT</i>	Mutation	GIST	Imatinib, sunitinib
<i>EGFR</i>	Mutation	NSCLC	Erlotinib, gefitinib
<i>EMT4-ALK</i>	Translocation	NSCLC	Crizotinib
Hedgehog pathway (<i>PTCH, SMO</i>)	Mutation	Basal cell cancer	Vismodegib
<i>HER2</i>	Gene amplification	Breast cancer, gastric cancer	Trastuzumab, lapatinib
<i>JAK</i>	Mutation	Myelofibrosis	Ruxolitinib
<i>KRAS</i>	Mutation	Colorectal cancer	Cetuximab, panitumab
<i>PML-RARα</i>	Translocation	Acute promyelocytic leukemia	All-trans-retinoic acid, arsenic trioxide
<i>RET</i>	Mutation	Medullary thyroid cancer	Vandetanib, cabozantinib

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; GIST, GI stromal tumor; NSCLC, non-small-cell lung cancer.

En segundo lugar, podríamos introducir a los agentes antiangiogénicos, como los inhibidores de VEGF. En modelos animales, los resultados fueron espectaculares y por el contrario en ensayos clínicos fueron decepcionantes. Una posible explicación es que tras situaciones de hipoxia se induce la transcripción del factor HIF-1 Alfa que orquesta la síntesis de múltiples factores incluyendo factores relacionados con la angiogénesis. Muchos de los vasos neoformados durante el desarrollo tumoral son vasos anómalos y la aplicación de estos inhibidores no tendría un efecto significativo. También dicha anomalía estructural vascular podría explicar la dificultad de muchos quimioterápicos o agentes antitumorales en alcanzar de forma eficiente las células tumorales. Pero, (siempre se puede aprender de la adversidad) dichos fármacos anti-angiogénicos, en muchas ocasiones lo que hacen es producir angiogénesis secundaria con vasos «mas normales histológicamente», y podrían potenciar el efecto antitumoral de otros agentes quimioterápicos, dado que llegarían más eficientemente a las células tumorales. Por tanto, el tratamiento combinado de agentes anti-angiogénicos con quimioterapia, es más efectivo que de forma independiente (139,143,181).

Otro abordaje antitumoral es a nivel de los sistemas de reparación del ADN celular. Por ejemplo, un planteamiento inteligente fue el que aquellos tumores que tienen mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, como sucede en cánceres de mama hereditarios, de ovario, etc., el tratamiento con inhibidores de PARP. Ambos grupos de genes están relacionados con la reparación del ADN, y si bloqueamos ambos sistemas de reparación del ADN, las hacemos mas sensibles a la apoptosis celular. Por ello, en pacientes con mutaciones del BRCA1 y BRCA2, la inhibición de la vía alternativa PARP de reparación del ADN, podía conllevar una destrucción más selectiva de dichos tumores. Los datos preliminares fueron positivos y en la actualidad se están combinando dichos tratamientos con nuevos protocolos de quimioterapia siendo

una estrategia vigente y con buenas perspectivas clínicas. Por tanto, el fondo se aprovecharía la inestabilidad genética de las células como un mecanismo para conferir más selectividad al tratamiento antitumoral con la inhibición de la ruta PARP y quimioterapia.

Otras aproximaciones terapéuticas son la combinación de inhibidores de varias de las vías bioquímicas alteradas en las células tumorales y el uso de inhibidores de vías celulares relacionadas con la resistencia celular al daño genómico, hipoxia, falta de nutrientes estrés oxidativo... que está incrementado en la mayor parte de los tumores malignos. Este abordaje terapéutico es el que proponemos nosotros con inhibidores de la fosforilación de eIF4E y otros que se están validando en la actualidad (28,34,35,48,58,62,63,92,98,103,122,124,145,146,147,159,160, 169,170,174,175,210,234,247,256,257,266,267,275,276,,297,309,310,34 7,362,363,373,384).

Por último es muy interesante la posible detección y tratamiento más selectivos de células cáncer stem cells que pueden estar relacionadas con resistencia tumoral y con recidivas futuras. Dichas células pueden quedar quiescentes semanas o incluso años, adquirir mutaciones o alteraciones genéticas y conferir resistencia y más agresividad tras el tratamiento antitumoral previo.

En resumen, en relación con la heterogeneidad intratumoral podríamos sacar las siguientes **conclusiones**:

1. La heterogeneidad intratumoral fenotípica y genotípica se asocia con la evolución clínica y respuesta a tratamiento, a mayor riesgo de desarrollar metástasis y a mayor resistencia terapéutica. Por tanto, los patólogos tienen que intentar objetivar los diferentes patrones morfológicos, del componente maligno y del estromal. También describir las diferentes fases de la progresión tumoral, desde carcinoma in situ, infiltrante y metástasis. Esta área, se espera que con la digitalización de las biopsias, se pueda objetivar más y ser más reproducible y se complemente con los datos moleculares y bioquímicos.
2. Dada la gran heterogeneidad intratumoral, el realizar biopsias diagnósticas por tru-cut o aguja fina va a producir un gran sesgo diagnóstico en muchos tumores, y el patólogo se va a limitar al diagnóstico anatomo-patológico y molecular de fragmentos de escasos milímetros de la tumoración. Por tanto es aconsejable la toma de múltiples biopsias en áreas diferentes de la tumoración para tener una información más completa de la variabilidad y heterogeneidad morfológica y molecular. Dicha heterogeneidad

se incrementa y cambia tras el tratamiento. Por ello se debería, siempre que sea posible, validarse y evaluarse las alteraciones moleculares tras el tratamiento (88).

3. Dentro de la heterogeneidad tumoral, el estroma tiene un papel muy relevante y complejo. Son de destacar las células del estroma y microambiente que liberan con un complejo grupo de citoquinas y factores que interaccionan con el componente epitelial maligno. Dichas citocinas han sido asociadas con resistencia terapéutica y con promoción de crecimiento tumoral. Subrayar los estudios sobre el efecto de la senescencia de los fibroblastos acompañantes al tumor que induce la atracción de citoquinas y células inflamatorias de la médula ósea con la liberación de factores proliferantes para las células estromales que a su vez se difunden y pueden inducir proliferación de las células epiteliales que tienen receptores para los mismos. Esta área es importante dado que también puede ayudar a mejorar la respuesta terapéutica si se logra neutralizar el componente de citoquinas o de factores secretados por el estroma, histiocitos, fibroblastos y células inflamatorias.
4. El entorno celular, el microambiente, el estroma, las células inflamatorias, la hipoxia, el estrés celular... activan muchas vías bioquímicas y pueden condicionar mucho la expresión de dianas terapéuticas o factores importantes en la regulación del metabolismo celular tumoral. Un ejemplo paradigmático es el mTOR, que puede estar inhibido en situaciones de estrés celular, hipoxia,... Por tanto, además de la heterogeneidad inherente, genética, de las células tumorales, tenemos que considerar la variabilidad secundaria a factores locales.
5. Finalmente, una compresión adecuada de todos los agentes que impulsan el crecimiento tumoral, así como su progresión, tienen que ser reevaluados. La heterogeneidad fenotípica que se asocia con causas genéticas y no genéticas, es un parámetro clave que media las dinámicas evolutivas en muchos tumores. La compresión de dichas dinámicas evolutivas puede llevarnos al desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos. Todo ello requiere la ayuda inestimable de estadísticos, matemáticos, que nos ayudaran a establecer algoritmos y realizar estudios estadísticos y computacionales más sofisticados y completos que nos permitan hacer propuestas claras al oncólogo clínico con una información pronostica y predictiva lo más certera posible.

XI. ANTECEDENTES Y APORTACIONES PERSONALES EN ESTUDIOS DE HETEROGENEIDAD TUMORAL

SOBRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

Nosotros fuimos de los primeros grupos que al comienzo de la década de los años 90, a los pocos años de descubrirse los oncogenes, empezamos a intentar correlacionar los patrones morfológicos con alteraciones oncogénicas puntuales. En este sentido, durante mi estancia en la Universidad de Yale, propusimos varios modelos celulares, especialmente de melanomas, a los que, partiendo de células normales, les transferíamos diversos oncogenes como el RAS, C-myc, NEU, E1A,... y luego estudiábamos las diferencias biológicas, morfológicas y de tumorigenidad en modelos «in vivo» en ratones. Como publicamos en el American Journal of Pathology en el año 1991, se pudo observar cómo diferentes oncogenes inducían diferentes patrones morfológicos y también diferente tumorigenidad in vivo, en ese modelo de melanomas. Obviamente, propusimos que dichas correlaciones o alteraciones podían ser extensibles a otros tipos de tumores, partiendo de diferentes estirpes celulares. Posteriormente observamos también cómo en determinadas ocasiones una única alteración genética, como puede ser la traducción del gen adenoviral E1A, que es un gen que bloquea el gen del retinoblastoma e induce múltiples alteraciones celulares a nivel de transcripción, se asociaba con la formación de tumores de células pequeñas y redondas. En este sentido vimos cómo traduciendo dicho gen E1A, tanto en células melánicas, como epiteliales, como mesenquimales, se formaban tumores muy parecidos histopatológicamente, con un patrón predominante de células redondas, con alta actividad mitótica y amplias áreas de apoptosis y necrosis. Dicho patrón morfológico recordaba a los tumores indiferenciados de células pequeñas humanas, y en este sentido intentamos asociar dichos patrones con alteraciones

citogenéticas, como pueden ser la translocación del EWS-Fli1, que se observan en los tumores de Ewing.

Por último también, en aquellos primeros años de la década de los 90, observamos como la heterogeneidad o los diferentes patrones de diferenciación, por ejemplo en los carcinomas escamosos o epidermoides, podían ser secundarios a factores relacionados con el estroma. Por ejemplo, describimos en un trabajo publicado en el American Journal of Pathology, en el año 1994, como carcinomas escamosos inducidos experimentalmente a partir de queratinocitos transformados con el oncogen HRAS, podíamos modular la diferenciación escamosa del carcinoma cuando dichas células se mezclaban con fibroblastos normales. De este modo, se formaban carcinomas muy poco diferenciados o carcinomas bien diferenciados cuando co-inyectábamos las células malignas epiteliales con HRAS con fibroblastos normales.

Por tanto, describimos por primera vez que el grado de diferenciación tumoral, que es un factor pronóstico muy importante en tumores humanos, podría ser modulado por el estroma, en este caso por células mesenquimales de tipo fibroblástico (82,246,291,293,294,311).

SOBRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y RESPUESTA A AGENTES ANTITUMORALES Y TERAPIA GÉNICA

Dada la heterogeneidad morfológica que observamos al introducir diversos oncogenes en células melánicas, mesenquimales e incluso epiteliales, nos planteamos ya en el año 1991 que la diferente respuesta tumoral a tratamientos quimioterápicos y de radioterapia podría deberse a la diferente expresión o activación de alteraciones oncogénicas.

En este sentido lo que hicimos fue sobreexpresar los oncogenes HRAS, c-myc, E1A, HER2/NEU, p53 mutado, HPV5, y otros, y estudiamos la correlación individual de cada uno de los oncogenes con una respuesta a tratamientos como el Cisplatino, Doxorubicina, Taxanos y con radioterapia.

De forma muy interesante se pudo observar cómo algunas alteraciones oncogénicas inducían más quimio y radio-resistencia, especialmente las mutaciones del gen HRAS y la sobreexpresión del HER2, y cómo de forma muy significativa una alteración oncogénica introducida, como era la sobreexpresión del gen adenoviral E1A, inducía una marcada sensibilidad a agentes antitumorales que dañan el DNA, como el Cisplatino o la radioterapia. Por el contrario, dicha sobreexpresión

del gen adenoviral E1A, no inducía mayor sensibilidad a agentes citostáticos como el Taxol.

De los estudios anteriores y durante años estuvimos estudiando el efecto del gen adenoviral E1A como sensibilizador a tratamientos antitumorales con agentes que dañan el DNA. Se pudo observar, tanto «in vitro», como en modelos murinos, cómo la sobreexpresión del gen E1A confería dicha sensibilidad a tratamientos como, por ejemplo, con Cisplatino, con una respuestas de viabilidad y supervivencia muy significativas.

Con objeto de proseguir dicha línea de investigación, a finales de los años 90, nos propusimos introducir dicho gen E1A en células tumorales ya «in vivo» en modelos murinos mediante diferentes estrategias. Por un lado, mediante la introducción de lentivirus a nivel intratumoral, donde se pudo observar una leve-moderada disminución del tamaño tumoral. Dicho efecto venía condicionado fundamentalmente por la ineficiente difusión y distribución de señales introducidas en el tumor, que hacía que no pudieran llegar a todos los niveles de la tumoración y, por tanto, ejercer su efecto sensibilizante con anti-quimioterápicos. Por tanto y, con objeto de potenciar y facilitar la distribución lo más extensa y homogénea posible del gen E1A por todo el tumor, seguimos otra estrategia: Utilizamos un adenovirus 5, defectivo de replicación en células normales, pero que expresaba el gen E1A inherente viral. Con dicho adenovirus, lo que hicimos fue, en colaboración con el grupo del Dr. David Curiel, deleccionar toda la región del gen E1B, que conlleva las regiones que se codifican para las proteínas 19K y 55K E1B. De esta forma tendríamos una partícula adenoviral, que expresaba el gen que nos interesaba, el E1A, y además no expresaba aquellos genes que de forma fisiológica pueden contrarrestar el efecto pro-apoptótico del gen E1A. En dichos trabajos, pudimos observar tanto «in vitro» como «in vivo», que dicho virus se replicaba de forma selectiva en las células tumorales y potenciaba el efecto antitumoral del Cisplatino y la radioterapia.

Por último, y en relación con el estudio de adenovirus E1A, resaltar el estudio que hicimos en un modelo de metástasis de carcinoma de mama murino. Dicho modelo, consiste en pinchar células malignas de mama a nivel ortotópico, y extirpar la tumoración una vez alcanza un diámetro de 5 mm. En dicho modelo más del 90% de los animales van a tener metástasis múltiples de pulmón al cabo de 6-8 semanas. Por tanto, hicimos un planteamiento semejante al que se sigue en muchos tumores humanos; la extirpación del tumor primario y posterior tratamiento adyuvante. En este sentido lo que se hizo fue introducir las particular virales a nivel intravascular, al día siguiente de la extirpación

del tumor primario. De forma interesante y como publicamos en la revista Gene Therapy, se pudo demostrar que en ratones donde se habían injectado estos adenovirus pinchados después de la cirugía, disminuían el número de metástasis pulmonares y se prolongaba la supervivencia de forma muy significativa. Demostramos cómo en adenovirus E1A llegaba al tumor en pulmón y cómo era capaz de introducirse en las células tumorales y difundirse por las mismas. La hipótesis del estudio fue que los adenovirus serían capaces de infectar las células malignas circulantes que habría por el torrente circulatorio, y asimismo infectar ya las micro-metástasis que hay o pudieran haber ya en el momento de la cirugía de los tumores primarios. Simplemente con la introducción de los adenovirus a nivel intravascular y sin tratamientos concomitantes con quimioterapia, se pudo observar una disminución dramática del número de metástasis. Dichos trabajos fueron la base de una propuesta de ensayos clínicos que quedó pendiente de validación por temas del comité de ética y de los resultados que en aquellos años, 1999/2003, estaban comenzando a producirse con adenovirus p53, con resultados clínicos poco expresivos. Asimismo presentamos y obtuvimos una patente para la aplicación selectiva de estos adenovirus en patología tumoral.

El mecanismo de acción sensibilizante del gen E1A pensamos que es paradigmático en el sentido de que dicha acción la ejerce en células tumorales, independientemente de las múltiples alteraciones oncogénicas que pueda haber activadas en las mismas. Lo pudimos observar, tanto en células o mutaciones de p53, de HRAS, amplificaciones de HER2 y en células tumorales con decenas y decenas de alteraciones genéticas. Dicha aplicación, pensamos que es un ejemplo de las tendencias terapéuticas que se tienen que desarrollar en la actualidad, intentado promover el uso de agentes que induzcan muerte celular o sensibilicen las células tratamientos antitumorales, de una forma lo más global posible e independiente del enorme panel de alteraciones genéticas que puede haber activadas en las células tumorales (43,104,105,107,113,121,152,165,223,229,230,231,232,268,270,312,313,314,315,368)

ESTUDIOS SOBRE HETEROGENEIDAD DE EXPRESIÓN DE FACTORES DE SEÑALIZACIÓN: PROPUESTA DE LOS FACTORES «EMBUDO» O «FUNNEL FACTORS»

Además de la gran variabilidad de alteraciones genéticas que hay en los tumores, y de la enorme diversidad de patrones morfológicos y de tipos diferentes tumorales, es muy destacable la heterogeneidad

intratumoral. Los patólogos hemos visto desde hace años que la expresión de algunos genes es también heterogénea a nivel intratumoral, aunque estén activados de forma constitutiva en las células. Un ejemplo paradigmático puede ser la expresión del gen NEU/HER2 en cáncer de mama. Como bien se sabe, dicho gen está amplificado en torno al 20% de los adenocarcinomas de mama, y su valoración se basa fundamentalmente en los estudios de expresión e inmunohistoquímica o estudios de hibridación *in situ* para validar el aumento del número de copias del gen. El porcentaje de células tumorales que tienen que ser positivas para que las pacientes puedan ser tratadas con los tratamientos anti-HER2, ha variado en los últimos años, oscilando entre el 10 y 30% de las células tumorales. Dichos parámetros, basados en múltiples estudios, y refrendados por el colegio de patólogos americano, indica que la expresión no es constitutiva ni uniforme en un porcentaje alto de dichos tumores, que pueden considerarse positivos y, por tanto, susceptibles de ser tratadas específicamente. Dicha variabilidad o heterogeneidad lógicamente indica que la expresión puede ser regulada por otros factores, tanto genéticos como a nivel de la traducción y de la estabilización de la proteína, y además indica que su valoración es muy importante para la correlación con la posterior respuesta clínica y al tratamiento contra el HER2. Es de esperar, y parece razonable, que el tratamiento sea efectivo fundamentalmente en las células que tienen sobreexpresado el receptor y no en las que lo tienen silenciado o no se expresa en cantidades significativas. Por tanto, dicha heterogeneidad de expresión es un factor importante para predecir una improbable respuesta antitumoral completa.

Asimismo, nuestro grupo, desde el año 2003, ha estado estudiando los factores de señalización celular que hay debajo de esos receptores, al HER2 o el EGFR, que están en la membrana celular, y que transmiten la señal hasta el núcleo o los ribosomas. En dichos trabajos, estudiamos qué factores estaban más activados y que pudieran ser asimismo susceptibles de ser inhibidos, y observamos que había una gran variabilidad de expresión de algunos de ellos, independientemente de que las células tuvieran amplificado el HER2, mutado el K-RAS o PI3K, u otras alteraciones genéticas. En dichos trabajos, que hemos publicado en diversas revistas, hemos observado cómo dicha variabilidad, puede ser debida a factores locales, y no moleculares. En concreto, se ha visto cómo la diferente expresión de factores, como el fosfo AKT, fosfo mTOR y fosfo S6, se expresan de forma inversa al grado de hipoxia intratumoral, que podemos medir con marcadores como el GLUT1 u

otros. Asimismo también tienden a expresarse en la periferia de los nidos tumorales, y no en el centro de los mismos, reflejando también una asociación con la disminución de oxígeno y nutrientes a nivel de las células. Dichos datos, apoyan que la expresión de las vías de señalización tampoco es constitutiva en todas las células tumorales «*in vivo*», en tumores humanos y, al contrario de lo que se suele observar en los modelos «*in vitro*» de líneas celulares, o incluso en muchos modelos murinos de tumores. La realidad clínica es que la expresión es por tanto heterogénea, irregular y modulada, tanto por factores genéticos como locales o ambientales. Dicha heterogeneidad es importante porque alguno de estos factores, como el factor mTOR, son dianas terapéuticas muy utilizadas en diversos protocolos clínicos y, por tanto, el conocer que su expresión no es difusa ni universal y que puede estar modulada por factores locales, como la hipoxia, puede también ayudar a entender la peor respuesta clínica de algunos pacientes con dichos tratamientos.

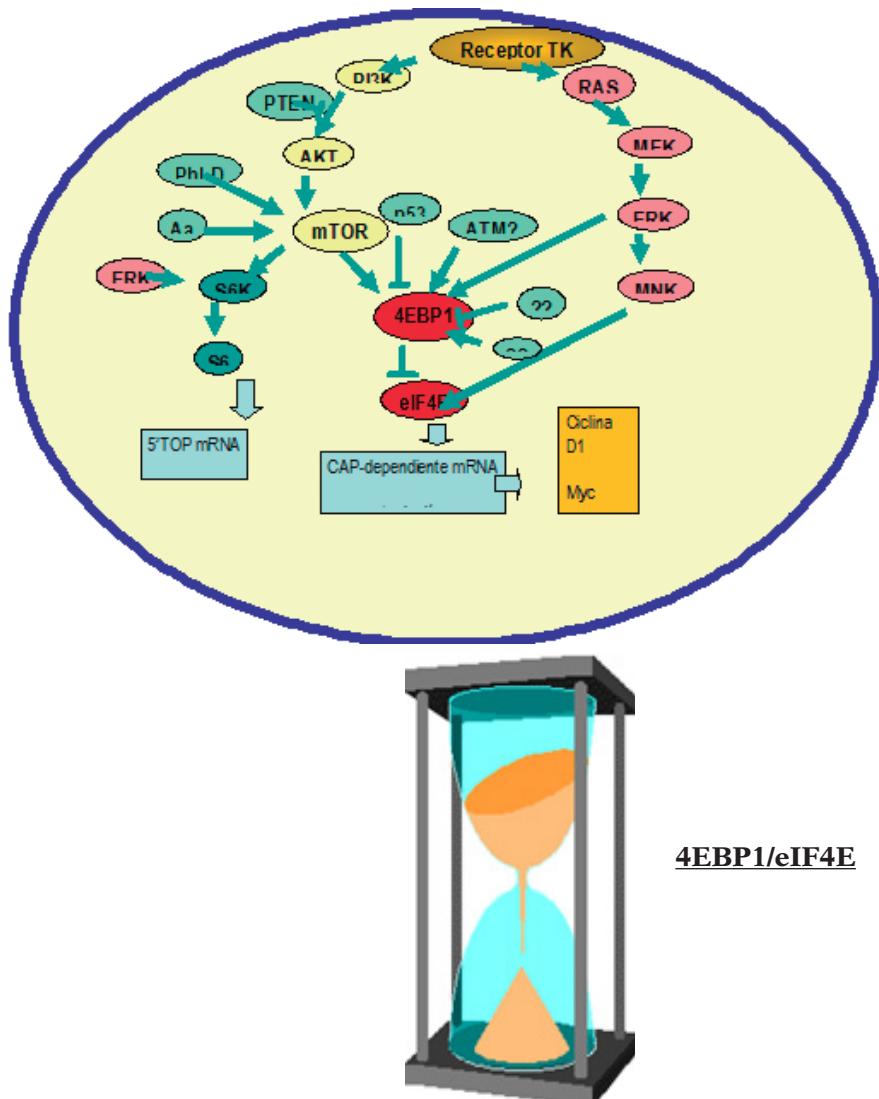
De todos los estudios de factores de señalización que hemos realizado en estos últimos 10 años, destacar que la expresión proteica es variable de unos casos a otros y que especialmente dos de dichos factores, el fosfo 4E-BP1 y el fosfo EIF4E, se asocian a tumores de mayor agresividad y peor pronóstico clínico. Asimismo observamos que en aquellos tumores donde se sobreexpresaba estos factores, la expresión tendía a ser de forma más difusa, y no tan heterogénea como otros factores que estaban por encima de ellos en la ruta de señalización. Por ello, propusimos que el 4E-BP1 fosforilado era como un factor «embudo» y que su fosforilación venía dada por la activación de diversas rutas bioquímicas celulares, y por tanto reflejaba un punto común de activación celular muy significativo. Es decir, la activación, bien de los receptores, de mutaciones de K-RAS, PI3H, PTEN u otras, de alguna forma tendría que confluir finalmente en la fosforilación del 4E-BP1 para inducir el efecto proliferativo y, en particular, para favorecer el comienzo de la síntesis proteica. Es bien conocido que el factor 4E-BP1 se une al factor EIF4E, bloqueando el comienzo de la síntesis proteica canónica. Cuando dicho factor, el 4E-BP1 está fosforilado, se desprende del EIF4E, pudiendo comenzar la síntesis proteica en las células. Por tanto, el control de la fosforilación del 4E-BP1 parece una diana muy importante para controlar la síntesis proteica y la viabilidad y proliferación celular.

Dados los resultados clínicos obtenidos con el fosfo 4E-BP1 y el fosfo EIF4E, nos propusimos estudiarlos en modelos ya «*in vitro*», con construcciones génicas de los genes normales, genes mutados que no

se podían fosforilar, genes mutados que no se podían unir entre sí ni con otros factores transportadores, así como con construcciones genéticas que disminuían significativamente la expresión de los mismos. En dichos modelos, pudimos constatar el efecto supresor del 4E-BP1 y la importancia de la fosforilación del 4E-BP1 para la proliferación celular. Asimismo observamos cómo un porcentaje significativo de células tumorales podían escapar al efecto supresor del 4EBP1 y que dichas células tumorales más resistentes al efecto supresor, eran aquellas que sobreexpresaban el factor EIF4E fosforilado.

Dichos datos nos llevaron a estudiar el papel del factor EIF4E fosforilado en modelos «in vitro» de resistencia celular a agentes que inducen daño celular, hipoxia o falta de nutrientes. La hipótesis ha sido que, dado que, si bloqueamos el EIF4E de la célula con un mutante del 4E-BP1 que no se puede fosforilar y dichas células tumorales son capaces de sobrevivir, el EIF4E fosforilado les puede inferir una ventaja de crecimiento o de resistencia a situaciones de bloqueo de las vías canónicas de señalización. Nuestros datos sugieren que el bloqueo de la ruta mTOR, que sucede en condiciones de hipoxia, falta de nutrientes, daño genómico, etc., y que conlleva la no fosforilación del 4EBP1, no es suficiente para que las células tumorales paren su crecimiento y/o mueran. Por tanto a partir de dicho modelo y del factor EIF4E, nos planteamos que tenía que haber unas vías alternativas de traducción y comienzo de la síntesis proteica que confirieran dicha resistencia a las células tumorales ante situaciones de estrés celular.

Como hemos publicado recientemente, la presencia o la sobreexpresión del EIF4Efosforilado confiere resistencia a las células, tanto normales como tumorales, a la falta de nutrientes, al estrés oxidativo, a tratamientos como Cisplatino y Doxorubicina, y a la falta de nutrientes. Dichos estudios, validados con inhibidores específicos de la quinasa que fosforila el EIF4E, que son las MNK, así como con estudios genéticos de disminución de la expresión del EIF4E, etc., demostraron que dicho factor fosforilado induce una clara resistencia y recuperación en las células tumorales después de estrés. Finalmente y siguiendo dicha línea, postulamos que el mecanismo de acción del pEIF4E viene dado por la unión a una proteína celular, la 4E-T, formando un complejo en el que entendemos hay una serie de mRNA y/o proteínas, que son los que van a conferir dicha resistencia, bien mediante la expresión/traducción más selectiva de factores anti-apoptóticos, o de Ciclinas u otros factores en relación con el ciclo celular. La identificación de dichos factores está en fase avanzada de investigación.



De todo lo anterior, destacar que en nuestro grupo, y en colaboración estrecha con el grupo del profesor Nahum Sonnenberg, de la Universidad de McGill en Montreal, y el Instituto Químico de Sarriá estamos estudiando nuevos agentes que inhiben la quinasa MNK. En los trabajos preliminares estamos observando cómo la inhibición de dicha quinasa aumenta el efecto antitumoral de agentes como la Doxorubicina, en líneas celulares de mama. Estos datos apoyan la utilización

de estos agentes a nivel clínico con objeto de sensibilizar más a las células tumorales, permitiendo minimizar los efectos secundarios de los mismos al reducir las dosis terapéuticas. Estamos en fase de validación de nuevos compuestos. De forma paralela estamos identificando nuevos factores que se pueden asociar a la mayor resistencia a situaciones de stress en células malignas, tales como hipoxia, stress oxidativo, daño genómico,... El primer grupo de genes ya se ha detectado en estudios de secuenciación de RNA y se está empezando a caracterizarlos en modelos *in vitro* y preclínicos. Posteriormente, se valorara su expresión en un amplio numero de tumores humanos y los mas significativos y relevantes se propondrán como dianas terapéuticas, con nuevos inhibidores. (14,26,50,51,52,53,54,55,56,75,76,117,126,127,143,144,271,272, 279,280,302,303,304319,320).

XII. NUEVOS PARADIGMAS EN INVESTIGACION EN CANCER

ESTUDIO DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

Dada la ingente cantidad de información que se va conociendo y acumulando en la patología tumoral, tanto a nivel clínico, morfológico, genético, de expresión proteica, de micro RNA..., es cada vez más evidente que va a ser fundamental la integración de todos esos datos por métodos bio-informáticos y bases de datos tremadamente potentes. Los datos moleculares que se asocian con respuesta a tratamientos antitumorales, a evolución clínica, etc., pueden ayudar a identificar grupos de pacientes con terapias más dirigidas o «de precisión», con mejor respuesta terapéutica. Las metodologías «ómicas» y su integración en la actividad asistencial van a requerir del trabajo conjunto de expertos en diferentes disciplinas, de medicina, biología, matemáticas, estadística y bioinformática. De hecho, todos los estudios de interacción genómica son realizados en la actualidad fundamentalmente por bio-informáticos, cuyo papel tiene una importancia cada vez más relevante. Las metodologías que utilizan son diversas y se han descrito ya varios modelos computacionales para evaluar los datos.

Por ejemplo, en algunos tipos de cáncer, como el de mama, ya hay diferentes bases de datos, destacando el catálogo de mutaciones somáticas en cáncer (COSMIC) donde hay ya incorporadas más de 1,5 millones de mutaciones individuales en 25.606 genes de casi 950.000 muestras. Asimismo es muy importante la cantidad de información que tiene el consorcio denominado Cancer Genoma Project, el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC), el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) y la Enciclopedia de Elementos del DNA (ENCODE), que investiga asimismo diversas unidades estructurales y regulatorias del genoma humano.

Para analizar la ingente cantidad de datos, se utilizan diversas plataformas, tales como el Bionimbus, el Bioconductor, Cytoscape, Onco-

drive y otras, que han sido diseñadas para que los científicos puedan intercambiar bases de datos, hacer algoritmos y modelos matemáticos del cáncer. De todas estas bases de datos, el primer objetivo es intentar comprender las alteraciones moleculares, los mecanismos e interacciones entre las diferentes alteraciones y vías bioquímicas para identificar auténticos «drivers» de la progresión tumoral.

El segundo objetivo es clasificar los tumores según la mayor información genética, bioquímica, anatomo-patológica y de datos individualizados posibles.

Y el tercer objetivo es identificar factores pronósticos para los pacientes. Los datos se han clasificado en grupos muy amplios, y se tendría que estratificar a los pacientes en subgrupos, como por ejemplo el denominado Multiple Concerted Disruption (MCD), cuyo objetivo es integrar las copias de DNA, la metilación, las delecciones, expresión de mRNA y correlacionar todas esas variables...

Otra aproximación muy útil e interesante de las bases de datos es poder identificar y conocer las vías y mecanismo de acción de genes que se van identificando. Por ejemplo, está la base denominada Gene X Pres, que incluye módulos de genes que afectan la actividad de un tumor, como las de Gene Ontology, que describen pathways y anomalías que pueda haber en los tumores. También el gene Microarray Pathway Profiler, o el denominado Signaling Pathway Impact Analysis, donde se exploran los pathways considerando la posición de un gen en dicho pathway. Asimismo hay modelos que asocian genes tanto en CIS como en TRANS, y de esta forma intentar identificar genes denominados «masters». En cualquier aproximación hay que hacer algoritmos para entender la interacción entre genes diferencialmente expresados, su correlación con los niveles de proteínas, donde se asigna un Z-Score para genes diferencialmente expresados. El estudio de tales vías puede llevar a una comprensión importante de los mecanismos biológicos mediante algoritmos. Un ejemplo es el denominado Pathway Recognition Algorithm, que usa data de integración de Ongenic Models (Paradigm), y con este modelo se contrastan el número de copias de los genes con la expresión de mRNA, con la metilación y la expresión de micro RNA.

Un análisis muy importante de toda esta información es el denominado «bayesiano», donde se integran todos los nuevos datos a partir de lo que ya es previamente conocido. El análisis bayesiano se basa en asunciones y en probabilidades con modelos basados en datos realistas. Si se utiliza el modelo bayesiano, tienes que llevar a cabo estudios de

sensibilidad para evaluar las asunciones informativas, previamente, y suele ser normalmente un sesgo difícil de controlar.

De los datos que se van conociendo, es muy evidente que la expresión génica varía de un paciente a otro, indicando que además de las clásicas mutaciones y mecanismos moleculares descritos anteriormente, hay otras vías alternativas que modulan la expresión, como pueden ser polimorfismos génicos, complejas interacciones gen-gene en TRANS, que pueden ser específicas para cada tipo de tumor. Esta gran variación interindividual puede ser un factor limitante en la identificación de marcadores moleculares que están asociados con la agresividad tumoral, la respuesta a la terapia y con el pronóstico.

Con todos estos estudios «ómicos», se están cambiando muchos los paradigmas de investigación en cáncer, y dicha información ya se está empezando a utilizar para afinar mucho más en los ensayos clínicos e intentar individualizar al máximo los tratamientos en grupos de pacientes estratificados. Incluso en este sentido hay los denominados N-off-1 Trials, en los cuales, datos de un único paciente, representan un ensayo completo. Esta aproximación pensamos que fundamentalmente alterará el modo en que estadísticamente podemos modelizar y evaluar las estrategias del tratamiento, como pueden ayudar a identificar factores que son susceptibles de ser inhibidos, y sobre todo pueden impulsar la implementación de nuevos tratamientos, acelerando la validación de los mismos.

Por tanto, se está incorporando información masiva de múltiples pacientes y de diferentes tipos de tumores. A partir de células tumorales circulantes, de expresión de tumores implantados a nivel de modelos murinos, de nuevas tecnologías de alta resolución de resonancia magnética, de datos histopatológicos, de datos inmunohistoquímicos, de datos moleculares, de datos de espectrofotometría de masas y de cromatografía líquida, de proteómica y metabolómica, de micro RNA,... que requiere la participación activa de expertos en la denominada biología de Sistemas (191,197,239,243,258,301,339).

TEORÍA DEL «CAOS» EN INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA

La aplicación y el concepto que subyace detrás de la Teoría del Caos son de enorme interés, y pensamos que puede ser de gran ayuda en el conocimiento de la formación y progresión de los tumores malignos. Durante siglos, hasta finales del siglo XIX, se pensaba que la

ciencia era puramente determinista. Es decir, las leyes explicaban los fenómenos de una forma directa y grandes científicos, como Laplace, pensaban que la ciencia era capaz de predecirlo todo. En el siglo XVIII, Pierre Simon de Laplace decía: «El estado presente del sistema de la naturaleza es evidentemente una consecuencia de lo que fue en el momento precedente, y si concebimos una inteligencia tal que a un instante dado conociera todas las fuerzas que animan la naturaleza y las posiciones de los seres que las forman, podría condensar en una única fórmula el movimiento de los objetos más grandes del universo y de los átomos más ligeros...» Dichos postulados fueron cuestionados y debatidos a finales del siglo XIX, fundamentalmente con las teorías de la relatividad y la mecánica cuántica, ambas teorías parecían desafiar el sentido común al proponer que el tiempo es relativo o que existen partículas virtuales llenando el universo. La mecánica cuántica, en particular postula un principio devastador para la fe del científico de hacer predicciones de todo; en pocas palabras el principio de incertidumbre de Heisenberg afirma que nunca es posible tener mediciones exactas: sólo se podrán hacer aproximaciones. Dicho principio, que fue cuestionado por numerosos científicos, ha sido posteriormente avalado por muchos. Pero, mientras el debate giraba en torno a dichos temas, un tercer problema insoluble de la física empezaba a vislumbrarse, y era básicamente el problema de los tres cuerpos. En principio, dicho problema era más que nada astronómico: Si se tienen dos cuerpos en el espacio, es fácil deducir las ecuaciones del movimiento: se moverán en elipses, por ejemplo. Pero si se tienen 3 cuerpos, ya no hay manera de formular ecuaciones exactas, solamente aproximaciones válidas para un intervalo. Al salir de este intervalo de validez, se deben hacer otras aproximaciones. En este sentido, Henry Poincaré decidió estudiar dicho problema y observó que el comportamiento de tres cuerpos era extremadamente complicado y que imposibilitaba hacer predicciones a largo plazo en el mismo. Textualmente dijo: «Una pequeña causa que no pasa desapercibida, determina un considerable efecto que es imposible de ignorar, y entonces decimos que el efecto es debido al azar (...) Pero esto no siempre es así. Puede pasar que pequeñas diferencias en las condiciones iniciales produzcan grandes diferencias en el fenómeno final. Un pequeño error al principio produce un error enorme al final. La proyección se vuelve imposible, y tenemos un fenómeno fortuito».

En las siguientes décadas hubo un auténtica revolución de la física tras los trabajos de Poincaré, con varios premios nobeles implicados y

formulando la denominada «Teoría del Caos». Dicha teoría aporta un nuevo enfoque a la complejidad y puede extenderse, no solamente a las predicciones meteorológicas, como inicialmente estudió el profesor Poincaré, sino también a temas de comportamiento humano, temas de inversión en bolsa, y últimamente también a nivel de sistemas biológicos.

Todo lo anterior sirve para hacernos idea de lo difícil que es entender los fenómenos biológicos, como es la transformación maligna, donde hay multitud de alteraciones genéticas y bioquímicas. Si con tres cuerpos en el espacio ya era imposible, en principio, determinar y predecir la evolución de las órbitas, yo creo que es fácil intuir que en modelos celulares y sistemas biológicos con decenas de alteraciones y variables, esta predicción puede ser «caótica». De hecho, la resolución de la conjetura de Poincaré se resolvió en el año 2003 por el matemático ruso Grigori Perelman.

Pero el caos, es impredecible pero determinable. Dicho de otro modo, el caos no es aleatorio, tiene un orden subyacente. En este sentido, especialmente a nivel de sistemas de física, y últimamente también en bioquímica, modelizando comportamientos enzimáticos, se está avanzando en este sentido de intentar predecir lo impredecible. Es paradigmático el experimento del meteorólogo Eduard Lorentz, en 1960 en el que, cuando ya empezaban a haber ordenadores, comenzó a diseñar cálculos para predecir la evolución del tiempo. De un experimento aparentemente banal, se dio cuenta de que si introducía los números en el nuevo ordenador con 3 decimales en vez de 6, los resultados eran totalmente diferentes. Lorentz intentó durante años encontrar una explicación, y de ahí empezaron a surgir los cimientos de la teoría actual del caos. Según los esquemas tradicionales, esa diferencia de 3 decimales no tendría que haber tenido diferencias apreciables en los resultados. Pero dadas las enormes diferencias que observó, denominó a su efecto el «Fenómeno del ala de mariposa». En el sentido de que el pequeño movimiento de una mariposa en Brasil puede producir un tornado en EEUU. Una forma de magnificar un fenómeno que en definitiva quiere decir que pequeñas variaciones iniciales pueden condicionar enormes variaciones finales. Por tanto, puede entenderse que, dentro de la teoría del caos, hay un concepto determinista claro, dependiente de las condiciones iniciales y del número de variables iniciales. De hecho, las nuevas investigaciones apuntan a que hay esperanzas de «domesticar» el caos. Los trabajos de los profesores Ott, Grebogy y Yorke elaboraron un algoritmo matemático por el que un

caos puede ser transformado en procesos periódicos sencillos. Dicha aproximación matemática ya se está empezando a utilizar en medicina y muchos pensamos que puede suponer un enorme avance. Asimismo es importante el concepto de que «no hace falta comprenderlo todo sobre el movimiento caótico para regularlo». El algoritmo propuesto actualmente mira continuamente a qué dirección tiende el proceso, y variarlo con perturbaciones pequeñas para lograr que esté de nuevo en el «camino» deseado. Por tanto los sistemas caóticos son muy flexibles y pueden interrelacionarse y modularse entre sí. Esta concepción basada en la teoría del caos, puede aplicarse en uno de los ejemplos comentados anteriormente como es el control del estrés celular por las células. Las alteraciones bioquímicas implicadas son complejas pero pueden ser simples y directamente relacionadas con eventos muy puntuales que producen marcados cambios biológicos y bioquímicos celulares. Si conseguimos aprovechar esta «ventaja caótica» de la regulación bioquímica, orientando la acción del caos en una determinada dirección, en este caso aumentando la sensibilidad a los tratamientos antitumorales, estaríamos aplicando una nueva concepción terapéutica basada en estos modelos probabilísticos (239).

BIOLOGIA DE SISTEMAS Y «CAOS» EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

Un ejemplo representativo de los 2 epígrafes anteriores, donde describíamos los avances y perspectivas de todas las «ómicas» y de aproximaciones de biología de sistemas, así como un breve resumen de la teoría del caos como una fórmula o aproximación al estudio o entendimiento de todos los datos moleculares y etiología tumoral, lo tenemos en un trabajo reciente publicado en la revista Genome Medicine (228). En dicho trabajo, un grupo de estadísticos de la Universidad de Oxford, liderados por Peter Donnelly, resumen de una forma muy gráfica la discordancia que pueden tener los estudios de secuenciación masiva, el análisis de los datos y la valoración de los mismos, según como se interpreten. Tras comparar miles de variantes de múltiples tumores secuenciados, usando diferentes sets de tránscritos y plataformas como la REFSEQ y la ENSEMBLE con el test de anotación, con el software ANNOVAR y otro softwares, obtuvieron interesantísimas conclusiones. Dependiendo del set de transcritos que estudiaban en función de la plataforma informática, los resultados podrían ser sustancialmente diferentes. Es más, las mismas secuencias comparadas con

diferentes aproximaciones de software, mostraban unas discrepancias de más del 30%. El mensaje del trabajo es que en el ingente puzzle de alteraciones moleculares, puede haber diferencias de interpretación muy significativas ante mínimas variaciones en la interpretación de los números según el software, que aportan datos diferentes e incluso contradictorios. Por tanto, aproximaciones semejantes a la teoría del caos en el mundo de la patología tumoral tienen mucho futuro para la interpretación de los datos biológicos y moleculares. Es fundamental trabajar con estadísticos y matemáticos en nuestros grupos de investigación que certifiquen y validen los resultados que obtenemos con las diferentes firmas genéticas y estudios de secuenciación. Si no, estamos perdidos y podemos dar resultados erróneos, falsos positivos y, especialmente, perder muchos tiempo y dinero.

APLICACIÓN DE LAS TEORÍAS DE LA DIVERSIDAD «ECOLÓGICA» EN EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA TUMORAL

Si en la interpretación de los estudios de secuenciación masiva y moleculares se están intentando aproximaciones matemáticas, muchas de ellas en relación con el mundo de la meteorología y la economía, a nivel de la interpretación de los datos de expresión proteica y de heterogeneidad, a nivel intratumoral, se están postulando aproximaciones semejantes a las que se realizan en el mundo de la ecología, de la flora, fauna y de las especies vegetales. Índices muy conocidos en dichos ámbitos, como el de la entropía de Shannon, que fue descrito para el estudio de las especies animales y cuantificar la entropía, es decir, reflejar la información y la incertidumbre, e intentar predecir variaciones de la homogeneidad y distribución de diferentes especies. El índice de Simpson, un índice de diversidad que intenta validar la proporción de individuos que pertenecen a un tipo determinado de especie, subclasificándolos en variantes. Dichos índices han sido aplicados en cáncer de mama, por varios grupos incluyendo el de Kornelia Polyak en el estudio de la diversidad fenotípica y genética de las metástasis de cáncer de mama. Con dichas fórmulas, de los índices de entropía de Shannon y de la diversidad de Simpson, apuntan que se puede tener una idea más aproximada para entender la gran diversidad y heterogeneidad molecular de las mismas.

Índices de Shannon de entropía

$$H = - \sum_{i=1}^s p_i \bullet \log_2(p_i)$$

Donde

$$p_i = \frac{n_i}{N}$$

n_i = número de individuos en el sistema de la especie determinada i

N = número total de individuos

S = número total de especies

índice de la diversidad de Simpson

$$\text{diversidad} = \frac{N(N-1)}{\sum_i n_i(n_i-1)}$$

Índice de la entropía cuadrática de RAO o índice de la diversidad ecológica. Este índice, tiene mayor flexibilidad que los 2 anteriores, se ha estudiado mucho en la genealogía de plantas y está intentando ligar su formulación en los estudios de expresión proteica y la heterogeneidad intratumoral. (78,190,278,375)

APROXIMACIONES A LA PATOLOGÍA DIGITAL

Si en los diferentes apartados y epígrafes hemos visto la gran variabilidad y heterogeneidad molecular y, sobre todo, de expresión proteica, de genes alterados constitutivamente o de factores de la ruta de señalización, hemos propuesto fórmulas para su mejor objetivación, como las aproximaciones teóricas a la biología de los sistemas, a la teoría del caos, los índices de diversidad ecológicos,... hoy en día tenemos la posibilidad de intentar integrar toda esta información dentro del contexto de la denominada patología digital.

Se está avanzando mucho en lo que es la digitalización de las imágenes histológicas, así como de los estudios de marcadores de

expresión, de factores oncogénicos... Dicha digitalización puede hacer algoritmos que permitan cuantificar de una forma más objetiva los porcentajes de células positivas a determinadas alteraciones genéticas, grado de expresión proteica tumoral... Por todo ello, consideramos que en pocos años, una vez que haya algoritmos fiables, y no arbitrarios (como hoy en día, en los que el propio patólogo es el que tiene que decirle al programa qué áreas quiere que estudie), avanzaremos sustancialmente. Estamos convencidos de que habrá programas que valorarán, objetivarán y cuantificarán de una forma completa los diferentes grados de expresión, tanto a nivel de áreas del tumor como a nivel intracelular, ayudando a hacer unas formulaciones de porcentajes e intensidad reales y objetivas. Todo ello, obviamente, está en manos de ingenieros, matemáticos y bioinformáticos que tienen que entender a los médicos, patólogos y oncólogos, y conjuntamente desarrollar fórmulas y algoritmos que sean pronósticos y predictivos de respuesta.

PROPIEDADES DE UNA NUEVA ESTRATEGIA Y ORGANIZACIÓN EN INVESTIGACIÓN

En el capítulo siguiente desarrollaré con mas detalle este epígrafe que considero de gran importancia para impulsar los avances de investigación y promover el desarrollo de talentos científicos en un entorno más proactivo y de mayor rendimiento.

XIII. NUEVOS RETOS ESTRATÉGICOS EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL

GENERALIDADES DE LA ESTRATEGIA

Para poder avanzar en el desempeño en la investigación científica y desarrollarla eficazmente es muy importante definir la estrategia y tener claros una serie de principios y valores, donde se defina el papel que los líderes y participantes deben de tener y ejercer. En este resumen, expondremos algunas de las ideas y consejos de los profesores Miquel Lladó, Joan Enric Ricart y Nuria Chincilla del IESE (374-381).

Alfred Chandler Jr. define la estrategia como «La determinación de los objetivos y fines de una empresa, y la adopción de medidas de acción y la colocación de los recursos necesarios para conseguir los objetivos planteados». Otros autores, como Michael Porter, dicen que la esencia de la estrategia es escoger aquello que no se tiene que hacer. Esta es una forma irónica también de ser dogmático y eficaz, teniendo siempre muy en cuenta todo aquello que es innecesario y que nos puede desviar de nuestros objetivos finales y comunes.

En toda estrategia hay que establecer unos retos, definir unos plazos y formar equipos bien estructurados. La dirección estratégica tiene que ser muy consciente de la visión de la organización tanto a nivel personal como departamental y debe conseguir transmitir a todos sus miembros la visión positiva del proyecto para que la mayoría de ellos se sienta a gusto y se identifique con dicha visión. Así mismo tiene que promover la misión para alcanzar dicha visión de una forma realista y medible y definir los valores que van a guiar a todas las personas implicadas en la investigación. También ha de detallar los objetivos y fines.

Nuestra Visión es la de lograr avances significativos en el tratamiento del cáncer con objeto de poder eliminarlo o cronificarlo.

Para ello, la Misión de los equipos que participen en los proyectos de investigación será la de a) Contratar a los profesionales de mayor talento que trabajarán con el mejor equipamiento, b) Coordinar las líneas de investigación y buscar sinergias comunes y c) Impulsar la integración de todos los profesionales implicados promoviendo la formación de equipos que mediante esfuerzo y colaboración avancen y generen el hito científico y clínico trascendente que nos hemos propuesto.

A nivel de Valores, los equipos que participen en los proyectos de investigación entenderán que el trabajo realizado debe de tener un valor trascendente. Sobre los valores intrínsecos, que son aquellos valores que giran en torno al desarrollo meramente personal, y los valores extrínsecos, que giran en torno al reconocimiento social, dinero, etc., destacan los valores trascendentes, que son los que giran en torno a una actitud altruista que intenta transmitir a otras personas, compañeros o colegas conocimiento, respeto, coparticipación y el deseo de ser una persona en la que se puede confiar. La meta-trascendencia será conseguir que el trabajo de todo el equipo repercuta positivamente en la salud del paciente con cáncer.

En este contexto de desarrollo estratégico pensado para una estructura sanitaria y de investigación, es importante considerar las realidades en el desempeño, evaluación y desarrollo de las competencias directivas. Si antes las carreras profesionales eran verticales y generalmente locales, hoy en día tienden a ser carreras laterales y espirales, y en el ámbito de la investigación, cada vez más internacionales. Los jefes o líderes hasta finales del siglo XX se dedicaban básicamente a la planificación, organización y control de los departamentos y las estructuras jerárquicas eran muy piramidales. Hoy en día, cada vez más, la función de los jefes o líderes va teniendo además de una dimensión estratégica una dimensión intratéctica, que considera las competencias de eficacia personal, que sabe delegar, y que se apoya en un buen equipo para tomar decisiones y enseñar los principios de estrategia a los demás miembros del grupo. La nueva realidad promueve más el desarrollo profesional de las personas que su estabilidad laboral o permanencia indefinida en el equipo.

EL EQUIPO HUMANO

La figura del líder

En la estrategia juegan un papel fundamental las personas: los líderes y los miembros de los equipos.

Normas y valores de un buen líder. A destacar:

- Debe tener siempre la visión muy bien definida y una misión clara en la mente para transmitirla permanente. Es muy importante que los miembros de su equipo «la hagan suya».
- Ha de tener una orientación claramente interfuncional y comprender el impacto de sus actuaciones en todo su entorno y equipos,
- Tiene que saber gestionar los recursos y buscar siempre los más idóneos. Esto conlleva estar en continuo contacto con otros grupos o instituciones mundiales que puedan estar trabajando en líneas y objetivos semejantes y estar pendiente de todos los aspectos administrativos, de política científica, tanto estatal como de la comunidad económica europea o internacionales. También conlleva flexibilidad a la hora de ir modificando, adecuando y adaptando el trabajo y desempeño de todo el personal en función de los objetivos y recursos,
- Tiene que potenciar una red de relaciones afectivas entre todos los miembros de los equipos de su institución o departamento, ser flexible con situaciones personales puntuales.
- Tiene que saber negociar y llegar a acuerdos que sean lo más positivos posibles. Todo ello con una gran capacidad de comunicación, de transmisión de los valores y marcando claramente unas directrices de comportamiento que conviene estén escritas y visibles.

Por todo ello, un buen líder:

En primer lugar, tiene que saber compartir la información con todos los miembros de sus equipos, todas las novedades y noticias importantes que pueda haber y comunicarlas de la forma más eficiente posible. Asimismo, un buen líder tiene que ser generoso, y dar las gracias continuamente a todos los miembros del departamento.

En segundo lugar, un buen líder tiene que saber delegar, es decir, dar más autonomía y confianza a la gente de sus equipos. Intentar gestionar el talento de la forma más personalizada posible. Debe tener compromiso personal de tiempo con todas las personas que trabajan en tu equipo. Es básico que un líder tenga más tiempo para lo importante y no sólo se dedique a lo «urgente». Esta forma de trabajar, siempre girando en torno a lo urgente, hace que muchas veces dejemos de tener la perspectiva de lo importante de nuestra misión y de nuestra visión. Para ello, el líder o líderes necesitan ineludiblemente delegar muchas funciones en sus equipos. En este sentido es muy importante centrarse mucho en el equipo y en las personas y tam-

bién en los proyectos y resultados que generan, e intentar apoyar a aquellos grupos y personas más eficientes y eficaces porque en líneas generales, en la mayoría de las instituciones, en torno a un 20% de las personas general alrededor del 80% de los resultados. Por tanto, identificar a ese grupo de personas más eficientes, apoyarlas e impulsarlas, también forma parte de uno de los objetivos que deberían ser ineludibles en un buen líder.

En tercer lugar, el líder tiene que ajustar también su estilo al entorno en que está y al perfil de personas con las que trabaja. Cada uno es diferente, con sensibilidades individuales y, por tanto, un buen líder tiene que ser capaz de entender las diferentes peculiaridades de cada miembro de su equipo y adaptarse y adaptarlos a la misión y visión. El líder tiene que buscar feedback de todo su entorno. No solamente comunicar continuamente por dónde vamos, a dónde y cómo vamos, sino asimismo recibir los inputs de todos los que le rodea para ir también reorientando la nave en función de los vientos, mareas, etc. Tiene que reconocer y disfrutar de los éxitos de su equipo.

En cuarto lugar, el líder tiene que proponer hitos alcanzables y ser capaz de prever o anticipar nuevas líneas de trabajo e investigación. Tienen que ser hitos ambiciosos pero no imposibles de realizar en el plazo de tiempo previsto. Gestionar el «riesgo» y los retos establecidos de una forma inteligente, donde pueda ser modulado el riesgo en función de la previsión de obtención de resultados.

En quinto lugar, por último, el líder o líderes tienen que ser ejemplos de dedicación, motivación, trasmitir credibilidad y manifestar que realmente está contento con su trabajo y desempeño. Dicha percepción transmite una sensación muy positiva a todos los miembros del su equipo.

El equipo y las personas

Normas y valores de los equipos y grupos de investigación. Considerar:

- Buscar la excelencia científica y clínica y aplicar los conocimientos científicos más actualizados
- Lograr la máxima calidad, fiabilidad e innovación de los proyectos
- Fomentar y gestionar el cambio, tomando las iniciativas y los riesgos pertinentes y utilizando de manera ajustada los recursos disponibles

- Establecer una estructura con el mínimo número posible de jefaturas impulsando la figura de los coordinadores, y que cada investigador sea responsable de sus decisiones
- Trabajar en equipo aportando ideas, compartiendo experiencias, confiando en los demás y asimismo, mereciendo su confianza
- Tener una política de comunicación abierta que explique los resultados internos de una forma adecuada, periódica y transparente a todos los compañeros de los diferentes grupos y equipos, así como a los colaboradores externos
- El compromiso de los profesionales y miembros del Programa con las redes de investigación en las que se participe
- Promover el trabajo en un entorno seguro y saludable con un estrecho respeto al medioambiente
- Integrar el concepto de seguridad del trabajador y las normas éticas pertinentes, tanto a nivel de investigación preclínica como clínica

Normas y valores a nivel humano. Buscaremos las siguientes:

- La pro-actividad. El ser capaz de anticiparse a los eventos que se van a producir, el ver siempre el lado positivo de las circunstancias que van aconteciendo. En definitiva, combinar la capacidad de tener iniciativas, creatividad y un fondo de optimismo.
- La anticipación en la resolución de los problemas. Tanto por la capacidad de análisis como por la formación y la intuición. Es básico saber tomar decisiones, tras identificar claramente los problemas y establecer los criterios adecuados para su mejor resolución.
- Que tengan eficacia personal o autogobierno, con un mínimo de disciplina, de tenacidad y de autocontrol. Esta gestión «personal» conlleva saber gestionarse el tiempo, el estrés en el trabajo, así como saber gestionar la incertidumbre de las investigaciones que se están desarrollando.
- integridad personal. En este sentido, las personas tienen que trabajar con honestidad, equidad y transmitir credibilidad a sus compañeros y a todo el entorno.
- Un desarrollo personal continuo con gran capacidad de autocrítica y de autoconocimiento. En este sentido recomendamos que haya un feedback por parte de los compañeros, del jefe o líder, así como de los subordinados, personal técnico y personal administrativo.

En algunas grandes instituciones es lo que se denomina evaluación 360 grados, pero a nivel de equipo de investigación, podríamos pensar que una estrategia semejante nos ayude a conocernos mejor a nosotros mismos, saber lo que piensan de nosotros los demás y, en definitiva, a poder avanzar teniendo en cuenta nuestros propios errores. En este sentido, por tanto pensamos que es muy importante la continua comunicación y feedback de todos los estamentos que trabajan en la institución o departamento.

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

Existen diferentes estructuras organizativas para una institución.

En las **estructuras de tipo funcional**, la división del trabajo se hace según actividades o funciones principales. Esta estructura es muy útil cuando se trata de conseguir grandes especializaciones. Conlleva que haya una coordinación vertical, con supervisión jerárquica y una serie de normas y planes muy establecidos. En esta estructura, los trabajadores están diferenciados según sus objetivos, y uno de los principales problemas es la coordinación con otras unidades funcionales pues pueden llegar a aislarse en islas. Por tanto es básico crear procedimientos transfuncionales y equipos coordinadores para aumentar la eficiencia del sistema.

En las **estructuras de tipo divisional**, cada división agrupa varias funciones y dispone de todas las infraestructuras y los recursos necesarios en investigación. Dicho tipo de estructura se organiza más por los rendimientos y es útil cuando la institución tiene varias sedes geográficas diferentes y líneas estratégicas u objetivos claramente diferenciados y no interconectados. Tiene la ventaja de la cercanía con su entorno. Los problemas son la duplicación de recursos y el aumento del coste que pueda requerir. Podrían ser ejemplos diversos centros de investigación, que pueden estar incluso muy próximos y ser totalmente autónomos.

Asimismo hay **formas híbridas** donde se combinan estructuras funcionales y de tipo divisionales, y que suelen observarse en instituciones o compañías de una gran actividad o volumen. En este sentido estarían también las **formas matriciales**, donde se combinan la estructura funcional y divisional de forma simultánea, donde las personas pueden depender de directivos en ambos ejes, con doble asignación.

Pero en un entorno de investigación y científico es más conveniente estructurar los grupos de trabajo como las denominadas **organizaciones en red**.

En las organizaciones en red, se trabaja con distintos tipos de trabajadores del conocimiento, especializados y complementarios. La coordinación es a nivel de equipos transfuncionales, con poca supervisión formal y muy orientada a los proyectos propuestos. En esta estructura, los mandos supervisan generalmente a distancia y aportan básicamente una orientación estratégica, dejando la decisión a nivel local de cada uno de los equipos integrantes. Por tanto son estructuras más planas, con mayor autonomía en cada equipo, y puede permitir un mayor grado de innovación. Proponemos una estructura donde se disponga, entorno a un Programa de Investigación en Oncología y de equipos, de coordinación global y varios equipos transversales, de unos objetivos definidos y de normas de funcionamiento, de regulación y de financiación establecidas.

El **Equipo de Coordinación global** lo componen el líder/líderes de cada uno de los grupos principales de investigación que constituyan el Programa de investigación conjunta. En dicho equipo tiene que elegirse un coordinador por el resto de líderes y miembros de dicho equipo coordinador, con carácter periódico. Los objetivos del mismo tienen que estar claramente definidos y basarse en la visión y misión propuestas. El Programa tiene que ser coordinado por el responsable, que será a su vez el interlocutor externo. Cada uno de los miembros del equipo de coordinación global se encargará de una función común del Programa que incluirá las siguientes actividades:

1. Coordinación del equipo transversal de sinergias de logística
2. Coordinación del equipo de sinergias científicas
3. Coordinación con otras áreas o Institutos de Investigación
4. Coordinación con las administraciones públicas
5. Coordinación interna: proyectos, sesiones
6. Coordinación externa: fuentes de financiación, fondos compartidos
7. Coordinación política de calidad y mejora continua

La función fundamental del líder «global» será la propuesta y valoración de ideas estratégicas, la coordinación y liderazgo de toda la estructura, ser la voz externa cuando sean requerido, e intentar siempre buscar nuevos retos con los miembros de su Programa manteniendo una actitud proactiva y productiva. Dicho coordinador se amparará en el equipo de coordinación global que será el responsable final de todas las decisiones que se tomen de manera consensuada.

El equipo coordinador de líderes se sustentará en los **equipos de sinergias transversales**. En dichos equipos de sinergias, estarán representados un miembro de cada uno de los grupos de investigación. Es muy importante que dichos equipos de sinergias tengan la mayor autonomía posible y que el coordinador de cada uno de los mismos sea elegido de forma independiente por los miembros del propio equipo. Son ejemplo de estos equipos transversales:

1. Equipo de sinergias en la coordinación y seguimiento de Proyectos

- Un miembro de cada grupo
- El coordinador se elige entre ellos.
- Autonomía de funcionamiento y de toma de decisiones.
- Valorar dónde y cómo se pueden sumar y optimizar las ideas y proyectos que se están realizando.

2. Equipo de sinergias de sectores de conocimiento o de Gestión e impulso del Conocimiento

- Experto en Biología de sistemas
- Experto en Patología digital
- Experto en Bioestadística/Bioinformática
- Experto en nuevas aproximaciones teóricas matemáticas
- Responsable de formación.

3. Equipo de sinergias y de coordinación logística (administración)

Se encargará de la gestión del programa en temas de «empresa», tales como material fungible, infraestructuras y demás logística que pueda ser compartida

- Un miembro de cada grupo.
- El líder/coordinador se elige entre ellos.
- Autonomía de funcionamiento y de toma de decisiones.
- Valorar los Stocks, aparatos y priorizar las necesidades

Lo que se propone con esta estructura es intentar optimizar al máximo el conocimiento y la colaboración transversal de diferentes

grupos de investigación que estén trabajando en áreas semejantes para conseguir una mayor especialización. Esta estrategia de «delegación» no implica abdicación, dado que habrá un seguimiento continuo de las actividades de forma directa y a través del equipo de coordinación. Para todo ello hay que establecer una serie de políticas:

Política de comunicación fluida donde se favorezca el compartir ideas, proyectos, recursos, y en definitiva aumentar la eficiencia de una forma muy significativa. Se tiene que diseñar un marco adecuado para que las ideas personales y talentos individuales puedan desarrollarse con facilidad. Es básico dejar volar a muchos de los investigadores jóvenes que no tienen opciones ni medios necesarios para poder llevar a cabo sus ideas. Por tanto en dichos equipos tiene que haber reuniones periódicas, visibilidad y transparencia interna. Con reuniones periódicas, con orden del día y actas, potenciando las sesiones conjuntas.

Política de financiación: Un ejemplo a seguir es la estrategia de empresas tecnológicas con una distribución de la financiación, por ejemplo, del 70-20-10%. El 70% de la inversión en investigación se hace en líneas ortodoxas con un mínimo riesgo y en línea con los proyectos en marcha de los grupos que dependen fundamentalmente del esfuerzo y trabajo. Un 20% de la financiación es para líneas de investigación fruto de ideas personales de miembros de la institución. Este porcentaje suele conllevar finalmente los grandes avances, dado que son ideas originales, y muchas veces innovadoras y fuera de la corriente imperante en el momento. Por último se dedica el 10% del presupuesto a proyectos de muy alto riesgo donde las posibilidades de obtención de resultados son inciertas, pero que merece la pena el riesgo por el notable avance que podría suponer.

Política de calidad y de mejora continua

- Aplicar los conocimientos científicos más actualizados
- Promover la formación continuada de los profesionales
- Conseguir el mayor grado de calidad técnica
- Favorecer la innovación en todas las áreas, tanto asistenciales como de soporte tecnológico
- Promover la aplicación de protocolos con tal de disminuir la variabilidad en la práctica y proyectos realizados
- La utilización de manera equitativa de los recursos disponibles

- Trabajar en un entorno seguro y saludable con un estrecho respeto al medio ambiente
 - Favorecer el compromiso de todos los profesionales y miembros del departamento en la estructura del Programa así como en todas las redes y grupos de investigación en que se puedan participar
- Todo ello tiene que traducirse en indicadores de progreso y evolución que vayan reflejando los avances conseguidos.

ÁMBITO DE IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA

La estrategia descrita en el apartado anterior, basada en una organización de equipos tanto de coordinación como de sinergias y que gira entorno a las personas y/o investigador para el mejor desempeño de sus funciones y objetivos, tiene que encontrar una fórmula realista de implementación y circunscribirse a ámbitos factibles y realistas.

Como ejemplo, podríamos implementar este modelo de estrategia a través de la iniciativa que tuvo el Ministerio Español de Educación con los Campus Universitarios de Excelencia, como los de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) ó en ámbitos privados científico-sanitarios con financiación de las Compañías Farmacéuticas y de Diagnóstico.

A nivel público, el programa denominado BUC (Biociencias UAM + CSIC) propone coordinar y aunar los esfuerzos de las grandes instituciones instaladas en la zona norte de la Comunidad de Madrid, de la forma más efectiva, englobando al campus de la UAM, a diversos institutos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y al abanico de industrias farmacéuticas y de biotecnología de dicha zona geográfica. También se desea sumar a dicho programa los ayuntamientos y organizaciones empresariales del entorno. Dicha iniciativa nace con 4 facultades, 4 institutos de investigación sanitaria, 9 centros de investigación, el sector empresarial de la zona y PYMES del norte de Madrid agrupadas en el denominado INNORMADRID. Por tanto, la suma de todos estos centros, institutos y recursos es de un valor tremendo y se convierte en uno de los marcos más atractivos de España y Europa a la hora de buscar sinergias de colaboración y desarrollo de programas específicos.

Los ejes vertebradores sobre los que el programa BUC va a desarrollar su actividad son: 1) La excelencia científica, 2) La integración, cooperación y optimización de recursos, 3) La mejora de la financiación

finalista, 4) La promoción de la competitividad, 5) El posicionamiento internacional, 6) La eficiencia y la sostenibilidad, 7) El retorno a la sociedad y 8) La formación y divulgación. Dentro de la actividad del BUC, consideran importante la promoción de la utilización optimizada de los recursos tecnológicos existentes o futuros, así como facilitar (a todos los niveles), la cooperación, explotación del conocimiento científico, obtención de patentes...

La filosofía que subyace en algunos párrafos del programa de intenciones de la BUC, es semejante al que se propone en la presente memoria de estrategia de investigación. Nosotros entendemos que hay que buscar redes que geográficamente estén cercanas y que engloben no solo ámbitos académicos, científicos, empresariales y corporaciones municipales, sino también asistenciales sanitarios.

El enorme acierto que ha habido en los últimos años en España, ha sido la constitución de los institutos de investigación sanitarios vinculados a hospitales lo que permite que los centros hospitalarios se vinculen de una forma estrecha y efectiva a estructuras puras de investigación. De hecho, tanto en Barcelona como en Madrid hay varios Institutos de Investigación acreditados que podrían y deberían vincularse a estas iniciativas.

La propuesta de estrategia de investigación científica que planteamos con un Programa «real» de colaboración se puede circunscribir a ámbitos geográficos como la zona norte de Madrid, vinculada al BUC. Para la optimización de dicha red sería importante que la propuesta fuera coordinada con las Consejerías de Sanidad y Educación de la Comunidad de Madrid, para que también se integraran los hospitales de la zona norte de Madrid vinculados a otras universidades.

Nuestra propuesta, iría encaminada a que dentro de esta megaestructura se implantaran programas reales de trabajo y colaboración donde las sinergias fueran auténticas. Es obvio que dentro de cada Instituto de investigación hay muchas líneas de trabajo y muy diferentes, líneas de oncología, de patología cardiovascular, de enfermedades neurodegenerativas,... Nosotros proponemos potenciar las áreas comunes y afines de dichas Instituciones configurando programas operativos de trabajo y colaboración. Dichos programas tendrían un equipo de coordinación integrado por los líderes de las diferentes áreas de investigación de dichas Instituciones e Institutos de investigación. Algunos de dichos Centros de Investigación e Institutos son muy activos en investigación básica y otros en estudios de tipo translacional y clínicos. La suma de todos ellos tendría un valor añadido extraordinario.

rio y un nivel competitivo internacional. En estas estructuras se hace también fundamental la integración de las compañías farmacéuticas, fundaciones privadas y todas las vías posibles de captación de fondos destinados a la investigación. El impulso del desarrollo de patentes para que haya retorno a las empresas que hayan podido contribuir, a los propios institutos de investigación y especialmente a la sociedad son objetivos prioritarios.

Esta estructura o programa de investigación translacional puede ser así mismo desarrollada en el entorno de Madrid Sur, de la UAB y su red de hospitales y Centros de investigación, de la UB., según las decisiones políticas y buscando soluciones pragmáticas.

No obstante, las dificultades de implementar una estrategia de estas características en las Instituciones públicas son evidentes, principalmente por el tipo de contratos laborales. Por ello, organizaciones privadas o sistemas mixtos público-privado serían más factibles.

Una vez definido el ámbito geográfico, la implementación del modelo tiene que ir desarrollándose de menos a mas, en función de la operatividad y recursos que se vayan consiguiendo. Pensamos que la estructura organizativa descrita en los párrafos anteriores, con el equipo coordinador, los equipos de sinergias transversales y las políticas propuestas requieren de unos instrumentos administrativos, financieros y de orden política. Dicha estructura y organización interna puede tomar como guía las fórmulas propuestas para el desarrollo de Unidades de Gestión Clínica que establecen claramente los criterios y recursos necesarios para su implementación y su factibilidad y que incluyen:

El liderazgo y la estrategia

1. El desarrollo del plan estratégico:
 - la misión, visión y los valores.
 - los objetivos de investigación y económicos en un periodo de 3-5 años.
 - la planificación del desarrollo profesional, docente y de investigación en un periodo de 3-5 años.
2. Definición de la cartera de actividades y servicios de la red de investigación:
 - Identificar las necesidades y oportunidades en las actuales unidades de investigación

- Describir los servicios y beneficios de la red y programa de investigación.

- Definir los mecanismos de seguimiento y evaluación de los servicios de la red.

Para todo ello es básico realizar en primer lugar una completa evaluación y auditoría de los grupos, proyectos y recursos existentes que puedan vincularse al proyecto propuesto, con el objeto de identificar áreas de mejora, oportunidades de servicios y posibles sinergias. Por tanto, hay que determinar y priorizar las áreas de investigación, estimar los recursos necesarios y asignar los equipos y medios requeridos.

3. Definir el organigrama y el funcionamiento en línea con lo descrito anteriormente al hablar de los equipos de coordinación y de sinergias, así como de la política de comunicación, de control de calidad y de avance continuo.

A partir de la revisión de la situación de partida y de la definición de una hoja de ruta para la implementación del modelo propuesto, de organización en red. Se definirá el impacto del nuevo organigrama en las unidades actuales y en la gestión de los proyectos de investigación actuales.

4. Asignar los puestos de responsabilidad

El coordinador será nombrado por los diferentes líderes que pertenezcan al equipo de coordinación, uno por cada grupo de investigación de los institutos correspondientes. Asimismo también pertenecerán los responsables de los equipos de coordinación transversal y de sinergias, propuestos por ellos mismos.

5. Elaborar el presupuesto anual y controlar su cumplimiento.

Para ello se requerirá la labor de un gerente y un experto financiero, a fin de llevar toda la contabilidad, presupuesto, hacer seguimiento del mismo, detectar posibles desviaciones, y fomentar y justificar todas las desviaciones sobre ingresos y gastos, en caso de que se hubieran producido.

6. Definir las políticas principales de la organización

Desde la política global de gestión del conocimiento (incluyendo docencia e investigación), comunicación, financiación y calidad e innovación.

Con la participación y el consenso de los diferentes grupos y comités constituidos representados por los responsables elegidos por los institutos y unidades de investigación.

El personal constitutivo del programa

En la propuesta de estrategia del Programa de investigación oncológica estarán implicados todos los miembros activos de los grupos de investigación vinculados al área oncológica de los Institutos de investigación, Departamentos y Centros de investigación. Con objeto de optimizar los recursos de personal, habría una valoración del puesto de trabajo, desempeño de cada uno de ellos y de su vinculación contractual, con objeto de buscar la máxima transversalización posible, optimización y mejora de la calidad asistente. Tal como hemos reflejado anteriormente, pensamos que es básica la mayor profesionalización posible del personal técnico, de auxiliares, de administrativos, así como de celadores y, por tanto, evitar en lo posible los contratos eventuales de personal técnico vinculados a proyectos muy concretos durante períodos de tiempo muy cortos, y que normalmente no conllevan más que un rendimiento medio en la segunda mitad de dicho contrato de 3 ó 4 años. Este es uno de los puntos que pensamos es crítico, a la hora de rentabilizar, tanto económicamente como a nivel de la calidad técnica los recursos invertidos en personal.

La política retributiva y de evaluación de la carrera profesional del personal del programa, la asignación de complementos y la promoción del personal, así como la definición de las competencias y de las funciones de dichas personas, serán consensuadas por todos los grupos y reflejadas en un documento.

Todo este esquema de funcionamiento, es solo un resumen de la propuesta de estrategia e ideas, que tendrá que complementarse con alianzas estratégicas para una mayor visibilidad y potencia económicas. Para que una iniciativa de este tipo pueda ser factible, es fundamental el visto bueno de las administraciones públicas correspondientes, tanto a nivel del ámbito sanitario, como de las universidades y administraciones. Al igual que pasa en las mejores universidades norteamericanas, este proyecto puede ser atractivo para la vinculación de Fundaciones de diversa índole, tanto de bancos, como de empresas multinacionales, empresas nacionales o grandes fortunas familiares.

En resumen, para la implementación de este programa de investigación y esta propuesta estratégica de coordinación, hay que:

1. Definir y consensuar la estrategia y los grupos de trabajo.
2. Definir las alianzas y las redes de confianza que se puedan establecer.
3. Racionalizar las actividades: Priorizar los estudios de investigación, de desarrollo, las metodologías,...

4. Dar valor al proyecto desarrollado: En este sentido, la salida puede ser la paquetización de los resultados.

Importante que en la implementación de dicho programa haya flexibilidad, capacidad de adaptación al entorno y a las estructuras legales, jurídicas y económicas, y capacidad de facilitar los cambios pertinentes. Todo ello supondrá seguir las fases de: 1) Planificación, 2) Inicio y apertura, 3) Seguimiento y ejecución, 4) Justificación.

DECLARACIÓN DE SAN FRANCISCO DE 2012

En la **Declaración de San Francisco** del 16 de diciembre de 2012 sobre la evaluación de la investigación redactada por algunos de los investigadores más brillantes, se establecieron unas recomendaciones que básicamente son:

1. Recomendación general: No usar las métricas basadas en las revistas de investigación, como los factores impacto, como una medida de la calidad de los trabajos individuales de investigación, o para evaluar las contribuciones de científicos individuales, o a los que haya que promover o financiar. En muchas revistas la aceptación no sólo depende de la calidad técnica y científica del trabajo, sino de las posibilidades de difusión que pueda tener dicha publicación. La política de los factores de impacto ha sido criticada por su falta de trasparencia y también por el sesgo de especialidades, entre otras razones.

2. A nivel de las agencias de financiación: Recomiendan ser muy explícitos en relación con los criterios usados en la evaluación de la productividad científica de los proyectos solicitados y subrayar muy claramente, especialmente para los investigadores más jóvenes, que el contenido científico de un trabajo es mucho más importante que las métricas de la publicación o la identidad de la revista en la que ha sido publicado. Para los objetivos de evaluación de la investigación, hay que considerar el valor e impacto de todos los resultados de la investigación, incluyendo bases de datos y software, además de las publicaciones, y considerar indicadores de calidad tales como la influencia en la práctica diaria y en el entorno.

3. A nivel de las instituciones: Recomiendan ser explícito en relación con los criterios usados para contratar, dar plazas de investigadores senior y decisiones de promoción interna, definiendo

claramente y especialmente para investigadores jóvenes, que el contenido científico de un artículo es mucho más importante que el de los índices de impacto de la revista en la que ha sido publicado.

4. A nivel de los editores:

- Recomiendan no poner sólo el énfasis en el factor impacto de la revista y utilizar otras métricas como el índice H y otros, que pueden proporcionar una visión más realista.
- Promover que en cada uno de los artículos haya información detallada de las contribuciones específicas de cada autor.
- Agilizar las revistas de acceso abierto disminuyendo las limitaciones y dificultades que hay en la actualidad, tanto a nivel de tiempo de revisiones como de la arbitrariedad de los revisores.
- Reducir el número de referencias en los artículos de investigación, y promover la citación de revisiones que haya en la literatura, donde se de crédito real a los grupos que fueron pioneros en las investigaciones pertinentes.

Para las organizaciones que proporcionan las métricas de evaluación de investigación: 1) Ser abiertos y transparentes aportando los datos y métodos usados para calcular todas las métricas, 2) Proporcionar todos los datos bajo una licencia que permite un uso no restrictivo y proporcionar un acceso informático a los datos siempre que sea posible, 3) Admitir que una manipulación inapropiada de las métricas no será tolerada.

Para los investigadores: Tener en cuenta que en los comités en los que participen y tengan que tomar decisiones en relación con financiación, contratación o promoción de investigadores, han de evaluar basándose más bien en el contenido científico que en las métricas de la publicación.

En estas recomendaciones, del año 2012, queda claro que, dentro de la ética de la investigación actual, es muy importante no centrarse únicamente en la valoración de por los puntos de impacto dado que se han demostrado gran cantidad de sesgos, manipulaciones, connivencia entre editores y entre algunos líderes de grupos de investigación, así como el bloqueo de otras investigaciones pertinentes de grupos que no pertenecen a la esfera más próxima a los editores.

Dichas propuestas están siendo avaladas por importantes científicos y también por las redes sociales. De hecho desde muchos ámbitos ya se está hablando de la nueva ciencia del siglo XXI, que llaman «ciencia ciudadana», marcada por lo «abierto», el acceso a los datos de forma

universal (vía internet) e instantánea, y con unos valores compartidos que propugnan intentar una «Tercera Ilustración», según el tecnólogo estadounidense Kevin Kelly. Muchos autores y científicos piensan que la ciencia tiene que buscar nuevos paradigmas de trabajo y de comunicación. Si puede considerarse al grupo de Oxford, de comienzos del siglo XVII, con Francis Bacon, los padres de la Ciencia Moderna, que empezaron a publicar sus experimentos con criterios reproducibles, explicando la metodología,.. Hoy en día se debate si forma ortodoxa de hacer ciencia sea un auténtico «corse» para avanzar y elevar los avances científicos en el siglo XXI. La vía Académica y Universitaria se está siendo muy cuestionada y se necesita adaptarlas a la promoción de ideas y a la innovación. Estamos en un mundo, donde la tecnología va muy rápido, con avances muy importantes y más relevantes que los meramente científicos. Los paradigmas del avance tecnológico y su modelo de trabajo e investigación son diferentes a los canales ortodoxos universitarios y académicos. Por ejemplo, Google, uno de las empresas más vanguardistas del siglo XXI se basa en herramientas tecnológicas para influir en la ciencia, y su trabajo, según Kelly, se basa en dar respuestas a cuestiones relevantes. Es decir, para ellos lo importante son las buenas preguntas, que nos diferencia de las máquinas, las cuales se encargan de las respuestas. Este debate, de enorme transcendencia, puede ser la base de un nuevo escenario científico y académico.

XIV. CONCLUSIONES

1. La patología tumoral y la enfermedad oncológica muestran una enorme heterogeneidad y diversidad, tanto anatomopatológica, como molecular, bioquímica y clínica. Se distinguen un gran número tipos tumorales que se incrementa casi exponencialmente con la variabilidad intratumoral.
2. El cáncer puede considerarse un puzzle de alteraciones genéticas, epigenéticas y microambientales que sumadas a las diferencias individuales, tanto de expresión, como por diferentes polimorfismos, diferentes interacciones génicas individuales, etc. resulta una enfermedad altamente compleja en la que resulta básica la máxima individualización del diagnóstico y del tratamiento.
3. El proceso tumoral es dinámico y conlleva una progresión permanente de alteraciones bioquímicas, moleculares y patológicas. Dicho proceso exhibe una evolución darwiniana en la selección de clones tumoral durante las diversas fases de la enfermedad y en las metástasis. La evolución darwiniana conlleva una diversidad clonal y cooperación entre clones tumoral que aumentan la complejidad diagnóstica y molecular conforme avanza la enfermedad.
4. Por tanto la diversidad y heterogeneidad intratumoral que se observa en la mayoría de los tumores aumenta el sesgo de dar un diagnóstico anatomopatológico y molecular incompleto con pequeñas biopsias. La adecuada selección y mapeo de las muestras tumorales es fundamental para realizar un estudio completo de las características patológicas y moleculares de cada tumor y paciente.
5. Dada la complejidad de datos que influyen en el diagnóstico y tratamiento de la patología tumoral es fundamental la incorporación de un equipo multidisciplinar de profesionales integrado por patólogos, biólogos moleculares, oncólogos, bioinformáticos y matemáticos que conozcan biología de sistemas e integren los datos en los ámbitos de

patología, biología molecular, estudios de expresión y datos clínicos y de respuesta a los tratamientos.

6. Aunque se van consolidando poco a poco los avances moleculares y clínicos con más de 200.000 referencias bibliográficas, en la actualidad se dispone de escasamente 15 biomarcadores que son buenas dianas terapéuticas en el ámbito clínico. La gran variabilidad inter e intratumoral de alteraciones genéticas es la base conceptual para desarrollar estrategias de investigación con tratamientos más efectivos y globales que inhiban las vías bioquímicas alteradas en las células tumorales, independientemente de alteraciones puntuales que sabemos pueden ser redundantes y múltiples. La combinación de inhibidores de varias vías bioquímicas es una de las aproximaciones más prometedoras de la actualidad.
7. Para administrar tratamientos oncológicos más precisos, en enfermedad metastásica, se va a imponer la toma de las biopsias líquidas, procedentes, principalmente, de sangre periférica. Los nuevos avances tecnológicos con plataformas de PCR digitales y otras, permiten el estudio molecular con una alta precisión y puede ser de enorme ayuda para monitorizar la progresión de la enfermedad y/o la respuesta a tratamientos oncológicos.
8. El conocimiento de la heterogeneidad y variabilidad intratumoral es clave para luchar contra el cáncer. En los últimos 25 años me he centrado en la realidad de la patología tumoral, con diferentes aproximaciones y etapas. En una primera fase, estudiamos la diversidad o heterogeneidad morfológica tumoral en función de alteraciones oncogénicas concretas. Pudimos constatar que diversos patrones morfológicos y la capacidad infiltrativa de melanomas pueden ser inducidos y diferir por alteraciones genéticas u oncogénicas específicas. Demostramos que cada oncogen puede inducir alteraciones morfológicas distintivas y principalmente que pueden asociarse con diferencias de malignidad, progresión tumoral y de metástasis. Asimismo pudimos demostrar cómo los grados de diferenciación en carcinomas escamosos podían ser inducidos por células del estroma y fibroblastos. También conseguimos formar tumores con un patrón morfológico semejante, de células pequeñas tras la transducción del gen adenoviral E1A, tanto en células melánicas, epiteliales, como mesenquimales.

Posteriormente estudiamos la heterogeneidad tumoral desde el punto de vista terapéutico con la hipótesis de que también las alteraciones oncogénicas que eran capaces de inducir alteraciones morfológicas po-

drían ser asimismo responsables de la diferente respuesta o sensibilidad de las células tumorales a los agentes quimioterápicos clásicos y a la radioterapia. Durante años estuvimos valorando diversos oncogenes y respuesta a quimioterapia y a radioterapia, y la modulación de dicha respuesta. Observamos que según los oncogenes que introducíamos en las células, inducíamos mayor resistencia o mayor sensibilidad a agentes quimioterápicos y radioterapia. Uno de los genes, el gen adenoviral E1a, inducía una gran sensibilidad a estos tratamientos. De hecho, lo propusimos como un nuevo abordaje terapéutico y lo vehiculizamos a través de su vector natural, el adenovirus 5, con excelentes resultados en modelos *in vitro* y murinos. Nos detuvimos en la fase de ensayos clínicos que se pospusieron por los problemas de la difusión *in vivo* de los adenovirus y por la incertidumbre en años 2000 sobre los ensayos de terapia génica.

Dada la frustración que implica trasladar los datos básicos desde modelos murinos a la Clínica, nos centramos en caracterizar y estudiar en amplias series de tumores humanos factores de la vía de señalización celular que tuvieran un papel clave en el pronóstico clínico de los tumores. Por tanto, la idea era pasar de la Clínica al laboratorio, tras validar factores o vías con transcendencia clínica. Trabajamos en la gran variabilidad de expresión de las proteínas claves en la transmisión de señales que trasladan la señal proliferativa desde la membrana al núcleo o ribosomas. Según los dogmas clásicos de la biología molecular basados en estudios en líneas celulares la activación constitutiva de un oncogén, por ejemplo el RAS, produce la activación continua de toda la cascada de factores que están en relación con él. En tumores humanos no pudimos demostrar dicho dogma, dado que la expresión de algunos factores era variable dentro del tumor con una marcada heterogeneidad intratumoral. Pensamos que dicha variabilidad era muy importante para entender la respuesta a algunos inhibidores específicos y que, al contrario de lo que se presuponía, no se expresan de forma difusa y homogénea. Muchos de dichos factores pueden ser modulados «*in vivo*» por factores todavía no bien conocidos. Y nosotros observamos correlación en la expresión de muchos de los factores, como AKT, mTOR, MAP Kinasas, etc. con el grado de hipoxia celular. Por el contrario, dos de estos factores que están muy abajo en la cascada de señalización y que controlan la síntesis proteica, como el factor 4EBP-1 y el EIF4E, se suelen expresar de forma más difusa, independientemente de factores locales microambientales. Por tanto los hemos propuesto como factores clave en la señalización celular con el nombre de «factores

embudo» o «funnel factors» porque a través de ellos se canaliza toda la señal oncogénica independientemente de qué genes estén alterados, y su inhibición o bloqueo puede ser importante para avanzar terapéuticamente en el control de la patología tumoral.

Por último y fruto del estudio de esta diversidad y heterogeneidad tumoral en tumores humanos, estamos valorando e identificando genes o factores que aumentan la resistencia al estrés celular: hipoxia, falta de nutrientes, daño genómico, estrés oxidativo etc. Pensamos que esta diferencia con las células normales es sustancial y hace que puedan crecer «*in vivo*» y sean resistentes a las condiciones más adversas durante la formación de metástasis o a los tratamientos antitumorales. Dicha resistencia, entendemos, no siempre aparece por alteraciones constitutivas y alteraciones genéticas puntuales, sino que puede ser debida a cambios epigenéticos o estar condicionada por el entorno celular y bioquímico. En nuestro trabajo hemos identificado una proteína que cuando está fosforilada confiere resistencia al estrés celular, que puede ser una buena diana terapéutica, y su inhibición sensibilizará a las células tumorales a factores antitumorales como el cisplatino, la doxorubicina y otros. Asimismo, en este modelo de resistencia a estrés celular, estamos en la fase de identificación y validación, tras estudios de secuenciación de RNA, en modelos de hipoxia y de inhibición bioquímica completa celular de la ruta de mTOR, de aquellos factores que pueden estar sobre-expresados en células tumorales y conferir dicha resistencia. Pensamos que estos abordajes, podrán permitir identificar dianas terapéuticas que sean más globales y que favorezcan el efecto antitumoral de otros quimioterápicos o inhibidores tumorales.

En la actualidad, la mayoría de grupos e institutos de investigación, se presentan como pequeños corpúsculos autogestionados o PYMES. La investigación, en consecuencia, es lenta y los recursos, tanto económicos como humanos, no se optimizan. Nuestra propuesta se centra en un modelo de organización de la investigación y estrategia de implementación más racional, en el que primen objetivos concretos y una visión teleológica de la investigación oncológica, que debe culminar en la curación o cronificación del cáncer.

XV. PROPUESTAS PARA AVANZAR EN LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA

1. EL ESTUDIO PATOLÓGICO DEBE CONSTITUIR «LA BATUTA» PARA LA INTEGRACIÓN POSTERIOR DE LOS DATOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Por ello es básico, el estudio de biopsias múltiples de las masas tumorales y la integración de los datos morfológicos, moleculares y clínicos en equipos multidisciplinares. Las plataformas de patología digital pueden ayudar a objetivar con mayor precisión los diversos patrones morfológicos y de expresión de marcadores. Asimismo, para el diagnóstico del tratamiento de la enfermedad metastásica, donde el pronóstico sigue siendo malo, hay que impulsar la repetición de biopsias para validar los marcadores moleculares y de las denominadas biopsias líquidas para su monitorización.

2. INTENTAR CARACTERIZAR Y ESTUDIAR DIANAS TERAPÉUTICAS QUE SEAN MÁS GLOBALES Y CENTRALES EN LAS VÍAS DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA CELULAR

Dada la gran heterogeneidad intratumoral, si comparamos la enfermedad tumoral con un árbol, sería preciso cortar el tronco y las ramas para lograr resultados terapéuticos. Si nos centramos exclusivamente en algunas hojas o dianas puntuales, no vamos a poder controlar la enfermedad. Abordajes más globales y genéricos son fundamentales para lograr una eficacia ante la marcada redundancia molecular existente y la gran heterogeneidad intratumoral.

En este sentido, hace unos años propusimos el uso de vectores virales con genes que aumentan mucho la sensibilidad a agentes antitumorales, como el gen adenoviral E1a, independientemente de las

múltiples alteraciones genéticas de los carcinomas. Su eficacia depende principalmente de la optimización de los vectores o nanopartículas donde vehiculizar el gen e1A y alcanzar a la inmensa mayoría de células tumorales. Siguiendo dicha línea y buscando estrategias terapéuticas más globales hemos estudiado la inhibición de dianas centrales en vías bioquímicas relevantes y hemos propuesto el concepto de «factores embudo», o «funnel factors» a estas dianas, que otros autores definirían como factores «tendón de Aquiles». La caracterización de dichos factores y su inhibición, está deparando avances significativos en modelos preclínicos. Una de estos abordajes, el control de la síntesis proteica en condiciones de estrés celular, que es distintivo en células malignas, y la inhibición de los factores implicados en dicha resistencia a la hipoxia, al estrés oxidativo, al daño genómico o la falta de nutrientes, puede ser una diana terapéutica diferencial de las células malignas. Dichos inhibidores disminuyen la resistencia de las células tumorales y potencian el efecto terapéutico de agentes antitumorales, aumentando la supervivencia y minimizando los efectos secundarios de altas dosis de quimioterápicos y de radioterapia. Una de estas dianas es la fosforilación del factor eIF4E y otras que se están/estamos validando en modelos preclínicos.

Dada la gran heterogeneidad intratumoral, si comparamos a la enfermedad tumoral con un árbol, habría que cortar el tronco y las ramas. Si nos centramos exclusivamente en algunas hojas ó dianas puntuales, no vamos a poder controlar la enfermedad. Dichos abordajes más globales y genéricos son fundamentales para lograr una eficacia ante la marcada redundancia molecular existente y la gran heterogeneidad intratumoral.

En este sentido, hace unos años propusimos el uso de vectores virales con genes que aumentan mucho la sensibilidad a agentes antitumorales, como el gen adenoviral E1a, independientemente de las múltiples alteraciones genéticas de los carcinomas. Su eficacia depender principalmente de la optimización de los vectores o nanopartículas donde vehiculizar el gen e1A y alcanzar a la inmensa mayoría de células tumorales. Siguiendo dicha línea y buscando estrategias terapéuticas mas globales hemos estudiado la inhibición de dianas centrales en vías bioquímicas relevantes y hemos propuesto el concepto de «factores embudo», o «funnel factors» a estas dianas, que otros autores definirían como factores «tendón de Aquiles». La caracterización de dichos factores y su inhibición, está deparando avances significativos en modelos preclínicos. Una de estos abordajes, el control de la síntesis proteica

en condiciones de estrés celular, que es distintivo en células malignas, y la inhibición de los factores implicados en dicha resistencia a la hipoxia, el estrés oxidativo, al daño genómico o la falta de nutrientes puede ser una diana terapéutica diferencial de las células malignas. Dichos inhibidores disminuyen la resistencia de las células tumorales y potencian el efecto terapéutico de agentes antitumorales, aumentando la supervivencia y minimizando los efectos secundarios de altas dosis de quimioterápicos y de radioterapia. Una de estas dianas es la fosforilación del factor eIF4E y otras que se están/estamos validando en modelos preclínicos.

3. CONSTITUIR EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES INTEGRADOS POR ESPECIALISTAS DE TODOS LAS VERTIENTES DE LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

Actualmente, en la mayoría de las Instituciones se avanza a ritmo lento y de forma ortodoxa y poco creativa. Hay que resaltar la importancia de aplicar los conocimientos matemáticos, bioinformáticos, físicos, y de expertos en la teoría del caos e índices de diversidad para analizar e integrar los datos de forma científica. La medicina, y en particular la patología oncológica, no es una ínsula aislada y las sinergias con todas esas áreas de conocimiento son imprescindibles.

4. OPTIMIZAR LA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN

En la estrategia para la integración de los equipos multidisciplinarios proponemos la formación de equipos de trabajo que giren en torno a la configuración de un equipo coordinador con los líderes implicados y de grupos transversales de sinergias.

Es preciso que esos equipos tengan muy claras la misión, visión y valores, tanto de los líderes como del resto de personas que configuran el equipo. La visión de la investigación oncológica debe practicarse con perspectiva translacional y el claro objetivo de curar o cronificar el cáncer.

La misión primordial de los grupos constituyentes del Programa de investigación será la de trasladar todos los avances básicos que se generen en el grupo, así como de otros grupos colaborativos, a la investigación clínica. Los equipos deben trabajar con diversos grupos de investigación y mediante innovación y búsqueda de las mayores si-

nergías, obtener avances científicos generadores de riqueza intelectual, académica y de prestigio para su institución.

El equipo de líderes de los grupos de investigación se coordinarán entre sí. Representarán a todos los grupos y áreas básicas del estudio oncológico, incluyendo la Anatomía Patológica, la Oncología, la Biología Molecular, los bioestadísticos y matemáticos. De cada uno de los líderes de dichas áreas dependerá también un ámbito de coordinación global del Programa, donde tendrán claramente definidos los objetivos y los protocolos de actuación. El coordinador del grupo de líderes será elegido entre ellos y el puesto será rotatorio y periódico. Aunque la política deseable es que exista rotación de los coordinadores, la asunción de liderazgo, el carisma, no puede predecirse ni definirse a priori. Es básico apoyar a los grandes líderes y talentos naturales. El equipo de líderes se reunirá periódicamente para objetivar los resultados, los avances, y buscar y encontrar las máximas sinergias posibles. La política del equipo coordinador tiene que identificarse de forma clara y marcar las líneas maestras de investigación, a saber: a) objetivos generales comunes, b) económica y de recursos, c) recursos humanos, d) relaciones con organismos y administraciones oficiales, e) relaciones con entidades privadas y fundaciones, f) relaciones internacionales.

Para optimizar los recursos e impulsar las colaboraciones es prioritario formar y constituir equipos transversales de sinergias donde impere una política de colaboración. En este sentido, proponemos que en los equipos transversales, se integre un miembro de cada uno de los equipos de los líderes y, que el coordinador de estos equipos transversales se elija entre ellos con una gran autonomía, y definición de objetivos. Con esta filosofía, no sólo se daría un paso más en la mera constitución formal de redes de trabajo, como las actuales del Instituto Carlos III o de los campus de excelencia Universitarios sino que, se formarían equipos multidisciplinares reales, tanto de coordinación global como de sinergias transversales para optimizar la gestión del conocimiento, de la logística y de las personas implicadas, lo que permitiría generación de ideas y la creatividad individual en las áreas de investigación. En el contexto actual, las ideas brillantes y los talentos individuales tienen que ser reconocidos, pero siempre dentro de estructuras mucho más desarrolladas, multidisciplinares y con unos mecanismos de integración y colaboración establecidos. Por todo ello, es básico potenciar la creatividad, no solamente de los líderes, sino también es preciso establecer estructuras que promuevan el avance de los jóvenes con la finalidad de que puedan desarrollar su talento e ideas en una estructura definida.

Los avances más relevantes se están produciendo en el campo tecnológico, y a partir de estructuras donde la innovación es básica. En las compañías dedicadas a esa disciplina, se favorece todo aquello que pueda contribuir a la innovación y se convive con una cultura de colaboración y de objetivos comunes. En la actualidad es imposible el desarrollo científico de una forma autodidacta e individualista. No nos olvidamos de las valiosísimas contribuciones individuales de investigadores de la talla de Pasteur, Ramón y Cajal, etc., sin embargo, las excepciones no son nunca las reglas.

Finalmente, dos ideas básicas para impulsar los avances y resultados. En primer lugar, hay que profesionalizar la infraestructura y servicios técnicos de apoyo a la investigación. La atomización de grupos, con técnicos generalmente en períodos de formación, hace que los rendimientos suelen ser bajos y, asimismo que la calidad no sea la deseable. Por tanto, dentro de las propuestas de financiación, pedimos que en estos equipos transversales se contemple la financiación de técnicos cualificados y profesionales para la eficiente realización de las técnicas, tanto moleculares, como de biología celular y de secuenciación. Esta profesionalización debe caminar en paralelo a la ya existente de los patólogos y los oncólogos en el ámbito clínico. En segundo lugar hay que apoyar la financiación de proyectos de investigación, de alto riesgo, que puedan suponer un cambio de paradigma o descubrimientos «rompedores» de la ortodoxia. Esta idea es semejante a la que ya se implementa en grandes empresas tecnológicas norteamericanas, en las que por ejemplo, el 70% de la investigación se destina a financiar las líneas tradicionales de la empresa, un 10% a proyectos que se consideran de muy alto riesgo y un 20% se deja para la creatividad individual de los miembros y componentes del equipo de trabajo o de investigación.

Todas estas propuestas e iniciativas se complementan muy bien con la declaración de San Francisco sobre la evaluación de la investigación, del 16 de diciembre del año 2012. Las recomendaciones de esa declaración se concretaron básicamente en una significativa: «No usar solo las métricas basadas en las revistas de investigación, tales como los factores impacto, como una medida de la calidad de los trabajos individuales de investigación, o para evaluar las contribuciones de científicos individuales, o a los que haya que promover o financiar». La recomendación es de alcance, si pensamos en un contexto en el que, la aceptación de los trabajos individuales, no está necesariamente relacionada con su calidad técnica y científica, sino con las posibilidades de difusión de la publicación y los intereses de los grupos científicos

de presión, creados ad hoc. La política de los factores de impacto ha sido criticada por su falta de trasparencia y también por el sesgo de especialidades. Asimismo, las agencias de financiación recomiendan ser muy explícitos en relación con los criterios usados en la evaluación de la productividad científica de los proyectos solicitados y subrayan claramente, especialmente para los investigadores más jóvenes, que el contenido científico de un trabajo es mucho más importante que las métricas de la publicación o la identidad de la revista en la que ha sido publicado. En esta línea, yo añadiría la importancia de que los investigadores jóvenes sean los primeros o últimos firmantes de los trabajos que han desarrollado e ideado. La figura clásica del jefe, siempre de último y de autor senior impide muchas veces que dichos investigadores jóvenes puedan «volar» y optar a mayor desarrollo y proyección personales.

No pasa desapercibido que los resultados de una investigación muchas veces tienen que ser valorados posteriormente, por su repercusión social, científica y clínica. Se entiende así, perfectamente, la postura de Don Santiago Ramón y Cajal, que a finales del siglo XIX optó por financiar su propia revista de investigación para no ser sometido a manipulaciones, o bloqueo de editores extranjeros. Él intuyó que lo importante es la difusión de la investigación y que la valoración final tiene que ser refrendada por los demás investigadores, y no sólo por un grupo editorial en concreto.

Quiero terminar mi discurso con estas declaraciones y este planteamiento porque uno de los puntos esenciales de la disertación presentada, se traduce en impulsar nuevas líneas de investigación oncológica y promover a aquellos investigadores con ideas brillantes y revolucionarias que puedan favorecer un salto cualitativo relevante. Ese perfil de investigador se encuentra con una enorme dificultad para conseguir financiación, publicar sus resultados y seguir avanzando en caminos que no están en la línea ortodoxa de la inmensa mayoría de los canales académicos y editoriales de la actualidad.

XVI. EPILOGO: REFLEXIONES SOBRE «LAS REGLAS Y CONSEJOS EN INVESTIGACIÓN «DE CAJAL EN EL SIGLO XXI

Como epílogo de esta monografía, pienso que puede ser de interés comparar los valores de los investigadores y los «líderes» que propugnamos actualmente, con una estructura basada en equipos y personas, con los que describió Cajal hace más de 100 años. Obviamente, defendemos el talento individual y el brillo de los grandes científicos, pero pensamos que en el siglo XXI es imposible avanzar en un contexto individualista y sin el apoyo de grandes estructuras, tanto técnicas como humanas. Por ello, en la misión y valores que reflejamos en nuestra propuesta, insistimos mucho en la importancia de las personas, de los equipos, de generar confianza, de transmitir transparencia...

Lo que podríamos llamar la misión y valores que propugnaba D. Santiago Ramón y Cajal, los escribió y enumeró en su discurso de investidura en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, el día 5 de diciembre de 1897, y en las sucesivas ediciones del libro «Reglas y Consejos sobre Investigación Científica» (Los tónicos de la voluntad).

Si analizamos el discurso y el libro de Cajal, al que todos consideramos el mayor referente de la historia científica, al menos española, podemos visualizar cómo ha ido evolucionando la mentalidad científica a finales del siglo XIX y durante casi todo el siglo XX, y contrastarlo con lo que estamos proponiendo en la actualidad.

Por ejemplo, si empezamos por lo que describe como «cualidades de orden moral que debe poseer el investigador», que podrían ser equivalente a los «valores» considerados en la actualidad, el D. Santiago Ramón y Cajal destaca las siguientes cualidades morales:

Independencia de juicio. En este sentido, incide claramente en la necesidad de que el investigador sea ecuánime y no se deje seducir totalmente por lo que lee en los libros... y dice: «Desgraciado el que en presencia de un libro queda mudo y absorto». Respecto a este punto, no-

sotros coincidimos en la necesidad de la objetividad, en la necesidad de ser crítico con todo lo descrito anteriormente, en la necesidad de revisar, al fin, la bibliografía de forma exhaustiva ante el comienzo de cualquier estudio,... Asimismo destaca que muchos talentos que han tenido la desgracia de ser discípulos de un «gran hombre» y han sido abducidos por su estela, impidiendo así el desarrollo de su propio talento. Estamos totalmente de acuerdo en que en muchos grupos de investigación todavía la figura del líder oscurece y bloquea el desarrollo de grandes talentos de su equipo o grupo de investigación. Este es uno de los capítulos que vemos más difíciles de solventar dada la idiosincrasia de muchos líderes de investigación. No obstante, es nuestra responsabilidad promover los canales para que los talentos no queden bloqueados, sin darles alternativas para que disfruten de una mayor autonomía.

Perseverancia en el estudio. Para Cajal era fundamental la perseverancia, la constancia y el trabajo continuo. Él era un incansable y constante trabajador y siempre defendió que gran parte de los triunfos y el éxito, así como la suerte, la encuentra el que está trabajando.

Nosotros estamos totalmente de acuerdo con este valor, que pensamos es indiscutible. Coincidimos con don Santiago, en la afirmación de que la casualidad ayuda muchas veces en los grandes avances científicos, pero el investigador debe poseer un fondo científico y de formación óptimos para obtener el máximo provecho de aquel descubrimiento inesperado.

Pasión por la gloria. Para Cajal es un valor importante de los investigadores. Nosotros no nos identificamos al completo. Tanto en el siglo XIX como en el XX, los investigadores muchas veces anhelaban el logro de grandes descubrimientos, pero asimismo mostraban una gran soberbia y una gran necesidad de estima social.... Nosotros pensamos que es de legítima justicia que se reconozcan los méritos y avances, pero entendemos también que lo que él denomina «la gloria» no tiene que ser un objetivo individual. Es más, somos defensores de que, lo realmente importante, son los avances con repercusión social y clínica que aporten un beneficio para los pacientes. En este sentido, es de destacar lo que escribió uno de los fundadores de la ciencia moderna, Francis Bacon, a comienzos del siglo XVII. «Entre los errores que tienen penalizado el avance de las ciencias y las artes, el peor de todos es la vanidad y personalismos de los sabios, que les mantienen disgregados a ellos y a las distintas ramas del conocimiento» El avance y repercusión social, pienso, es lo más importante y justifica el enorme esfuerzo que realizan los científicos y su reconocimiento.

Patriotismo. Otro de los valores más clásicos de Cajal, que muchos admiramos; ampliamente debatido y altamente politizado. Todos necesitamos identificarnos con una familia y una patria. No obstante, hoy en día, la ciencia es internacional. Muchos hemos tenido que salir a formarnos al extranjero; gran parte de los trabajos se desarrollan en colaboración con grupos de otros países y, se presentan en congresos internacionales. Por ello, somos de la opinión que para la ciencia, la patria es «el mundo», y cuando pensamos en la patria como referente personal, muchas veces lo que estamos ansiando es ayuda y reconocimiento a nuestro ego.

El gusto por la originalidad científica. Este sí es un valor que compartimos completamente. Es imprescindible ir más allá de lo conocido y establecido en tu área de conocimiento; aventurar nuevas hipótesis y alternativas, siempre desde un exhaustivo análisis bibliográfico y una habilitación técnica adecuada.

Lo que debe saber el aficionado a la investigación biológica». Cajal propone:

- Una buena y profunda cultura general
- Una especialización en un área científica concreta y posteriormente en un tema lo más delimitado posible, subrayando la máxima de que «quien mucho abarca, poco aprieta».
- Debe tener una formación bibliográfica y técnica exquisitas y profundas y subraya cómo se deben estudiar las monografías.
- Resalta la necesidad absoluta de buscar la inspiración en la naturaleza. En este sentido cita su propia experiencia cuando en su época de estudiante de medicina pudo observar en unas prácticas la circulación mesentérica y la salida de células inflamatorias en el mesenterio. Como él mismo afirma, dicha observación le abrió los ojos para los estudios de biología celular y para intentar entender los mecanismos de la inflamación.
- Dominar los métodos.
- Buscar «hechos nuevos», no descritos anteriormente.

La forma de pensar de Santiago Ramón y Cajal gira siempre en torno a grandes talentos o líderes y en relación con grandes descubrimientos. Fue un gran impulsor de la formación científica, lo más excelente posible. Él abogaba por enviar a los pensionados al extranjero, la importación de profesores y la creación de colegios españoles en las principales ciudades universitarias de Europa. Pienso que la formación de lo que él proponía en su último capítulo: «órganos sociales encargados de nuestra reconstrucción» resultó útil y positiva, como todo el trabajo impulsado

desde la presidencia de la Junta de Ampliación de Estudios.

Si bien las iniciativas descritas, resultaron de relevancia para la ciencia española, en todas sus vertientes, resulta evidente que giraban fundamentalmente entorno a su principal misión, el «escoger la flor y nata de nuestra juventud intelectual obrera, para educarla y sostenerla en los grandes focos de producción científica e industrial de Europa y América».

Hoy en día parece ser que nuestras instituciones y administraciones públicas han asumido la importancia de la formación y selección de los mejores talentos. El siguiente paso es la consolidación de equipos, optimizando al máximo los recursos; las sinergias entre los investigadores.

Proponemos una estructura de equipos que permita el desarrollo de ideas arriesgadas, brindar una oportunidad de crecimiento, a no pocos talentos que forman parte de nuestros grupos de investigación, oscurecidos por la figura del líder, y que no obstante, transmiten ideas que puedan ser revulsivas fuera de criterios excesivamente ortodoxos

Por ello, hemos propuesto seguir las líneas y estrategia de grandes empresas tecnológicas, muy innovadoras, conoedoras a la perfección que su avance depende en muchísimas ocasiones del talento de personas que están en segundo o tercer nivel. Descubrirlos y potenciarlos es clave y crítico para avanzar de una forma significativa. Encajar esta estructura en un sistema público es una ardua labor. El debate actual pasa por intentar implementar un sistema privado o mixto donde sea más factible trabajar en equipos.

Como apuntaba Cajal, hay que reflexionar sobre los grandes talentos oscurecidos por sus líderes sin dejarles volar ni desarrollarse. En definitiva, «tenemos que buscar el ser lo más trascendentes posibles», en el sentido de dejar nuestra impronta en los demás; ser altruistas, porque al final, es la forma más rápida de avanzar y de sumar las máximas sinergias intelectuales. Entendemos perfectamente los sentimientos de autosatisfacción, el sentimiento «de gloria», así como la necesidad de conseguir recursos económicos para llevar una vida digna, pero sin que sean estos valores intrínsecos o personalistas o extrínsecos o economicistas, los que guíen la priorización y valoración del esfuerzo.

Por último, en el resto de capítulos de la monografía de Reglas y Consejos sobre Investigación Científica, aparecen reflexiones y consejos sobre cómo redactar un trabajo científico; el papel del investigador como maestro; la investigación científica y las condiciones sociales favorables a la obra científica y las enfermedades de la voluntad, que no vamos a abordar en este epílogo. Cuestiones no obstante de gran transcendencia y que se comparten en todas las épocas.

XVII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abal M, Llauradó M, Doll A, Monge M, Colas E, González M, et al. Molecular determinants of invasion in endometrial cancer. *Clin Transl Oncol.* mayo de 2007;9(5):272-7.
2. Abal M, Planaguma J, Gil-Moreno A, Monge M, Gonzalez M, Baro T, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: transcriptional signature in endometrioid tumors. *Histol Histopathol.* febrero de 2006;21(2):197-204.
3. Akcakanat A, Sahin A, Shaye AN, Velasco MA, Meric-Bernstam F. Comparison of Akt/mTOR signaling in primary breast tumors and matched distant metastases. *Cancer.* junio de 2008;112(11):2352-8.
4. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol.* junio de 2009;11(6):363-75.
5. Alemany Bonastre R, Barquinero Máñez J, Ramón y Cajal Agueras S. [Gene therapy: current situation and expectations]. *Rev Clin Esp.* abril de 2005;205(4):178-88.
6. Almendro V, Cheng Y-K, Randles A, Itzkovitz S, Marusyk A, Ametller E, et al. Inference of tumor evolution during chemotherapy by computational modeling and *in situ* analysis of genetic and phenotypic cellular diversity. *Cell Rep.* 13 de febrero de 2014;6(3):514-27.
7. Almendro V, Kim HJ, Cheng Y-K, Gönen M, Itzkovitz S, Argani P, et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res.* 1 de marzo de 2014;74(5):1338-48.
8. Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol.* 24 de enero de 2013;8:277-302.
9. Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell.* 1 de diciembre de 2006;127:905-15.
10. Anderson P, Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage. *Trends Biochem Sci.* marzo de 2008;33(3):141-50.
11. Andrés R, Pajares I, Balmaña J, Llort G, Ramón Y Cajal T, Chirivella I, et al. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC). *Clin Transl Oncol.* marzo de 2014;16(3):280-4.
12. Andrés R, Mayordomo JI, Ramón y Cajal S, Tres A. Paraneoplastic Cushing's syndrome associated to locally advanced thymic carcinoid tumor. *Tumori.* febrero de 2002;88(1):65-7.

13. Arden KC. FoxOs in tumor suppression and stem cell maintenance. *Cell.* 26 de enero de 2007;128:235-7.
14. Armengol G, Rojo F, Castellví J, Iglesias C, Cuatrecasas M, Pons B, et al. 4E-binding protein 1: a key molecular «funnel factor» in human cancer with clinical implications. *Cancer Res.* 15 de agosto de 2007;67(16):7551-5.
15. Artero-Castro A, Kondoh H, Fernández-Marcos PJ, Serrano M, Ramón y Cajal S, Lleonart ME. Rplp1 bypasses replicative senescence and contributes to transformation. *Exp Cell Res.* 1 de mayo de 2009;315(8):1372-83.
16. Artero-Castro A, Callejas FB, Castellví J, Kondoh H, Carnero A, Fernández-Marcos PJ, et al. Cold-inducible RNA-binding protein bypasses replicative senescence in primary cells through extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 activation. *Mol Cell Biol.* abril de 2009;29(7):1855-68.
17. Artero-Castro A, Castellví J, García A, Hernández J, Ramón y Cajal S, Lleonart ME. Expression of the ribosomal proteins Rplp0, Rplp1, and Rplp2 in gynecologic tumors. *Hum Pathol.* febrero de 2011;42(2):194-203.
18. Avdulov S, Li S, Michalek V, Burrichter D, Peterson M, Perlman DM, et al. Activation of translation complex eIF4F is essential for the genesis and maintenance of the malignant phenotype in human mammary epithelial cells. *Cancer Cell.* junio de 2004;5(6):553-63.
19. Averous J, Fonseca BD, Proud CG. Regulation of cyclin D1 expression by mTORC1 signaling requires eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1. *Oncogene.* 14 de febrero de 2008;27:1106-13.
20. Bain J, Plater L, Elliott M, Shpiro N, Hastie CJ, McLauchlan H, et al. The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update. *Biochem J.* 15 de diciembre de 2007;408(3):297-315.
21. Baird SD, Turcotte M, Korneluk RG, Holcik M. Searching for IRES. *Rna.* octubre de 2006;12:1755-85.
22. Bambury RM, Power DG, O'Reilly S. Intratumor heterogeneity and branched evolution. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2132; author reply 2133.
23. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, Decarolis PL, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet.* agosto de 2010;42(8):715-21.
24. Bauer C, Diesinger I, Brass N, Steinhart H, Iro H, Meese EU. Translation initiation factor eIF-4G is immunogenic, overexpressed, and amplified in patients with squamous cell lung carcinoma. *Cancer.* 15 de agosto de 2001;92(4):822-9.
25. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature.* 19 de septiembre de 2013;501(7467):355-64.
26. Benavente S, Vergés R, Hermosilla E, Fumanal V, Casanova N, García A, et al. Overexpression of phosphorylated 4E-BP1 predicts for tumor recurrence and reduced survival in cervical carcinoma treated with postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de diciembre de 2009;75(5):1316-22.
27. Bettogowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 19 de febrero de 2014;6(224):224ra24.
28. Bianchini A, Loiarro M, Bielli P, Busà R, Paronetto MP, Loreni F, et al. Phosphorylation of eIF4E by MNKs supports protein synthesis, cell cycle progression and proliferation in prostate cancer cells. *Carcinogenesis.* diciembre de 2008;29(12):2279-88.

29. Bielanska J, Hernández-Losa J, Pérez-Verdaguer M, Moline T, Somoza R, Ramón Y Cajal S, et al. Voltage-dependent potassium channels Kv1.3 and Kv1.5 in human cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* diciembre de 2009;9(8):904-14.
30. Bielanska J, Hernández-Losa J, Moline T, Somoza R, Ramón y Cajal S, Condom E, et al. Differential expression of Kv1.3 and Kv1.5 voltage-dependent K⁺ channels in human skeletal muscle sarcomas. *Cancer Invest.* marzo de 2012;30(3):203-8.
31. Bielanska J, Hernández-Losa J, Moline T, Somoza R, Ramón Y Cajal S, Condom E, et al. Voltage-dependent potassium channels Kv1.3 and Kv1.5 in human fetus. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26(2):219-26.
32. Bilanges B, Stokoe D. Mechanisms of translational deregulation in human tumors and therapeutic intervention strategies. *Oncogene.* 6 de septiembre de 2007;26(41):5973-90.
33. Bjornsti M-A, Houghton PJ. Lost in translation: dysregulation of cap-dependent translation and cancer. *Cancer Cell.* junio de 2004;5(6):519-23.
34. Bordeleau ME, Matthews J, Wojnar JM, Lindqvist L, Novac O, Jankowsky E, et al. Stimulation of mammalian translation initiation factor eIF4A activity by a small molecule inhibitor of eukaryotic translation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 de julio de 2005;102:10460-5.
35. Borden KLB. Tissue targeting in cancer: eIF4E's tale. *Clin Cancer Res.* 1 de julio de 2009;15(13):4254-5.
36. Braunstein S, Karpisheva K, Pola C, Goldberg J, Hochman T, Yee H, et al. A hypoxia-controlled cap-dependent to cap-independent translation switch in breast cancer. *Mol Cell.* 9 de noviembre de 2007;28(3):501-12.
37. Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity--a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet.* mayo de 2009;10(5):336-42.
38. Buchan JR, Parker R. Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Mol Cell.* 25 de diciembre de 2009;36(6):932-41.
39. Buxadé M, Parra JL, Rousseau S, Shpiro N, Marquez R, Morrice N, et al. The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1. *Immunity.* agosto de 2005;23(2):177-89.
40. Caldés T, Godino J, Sanchez A, Corbacho C, De la Hoya M, Lopez Asenjo J, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability testing for selecting MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Oncol Rep.* septiembre de 2004;12(3):621-9.
41. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res.* 1 de agosto de 2006;66(15):7390-4.
42. Callejas-Valera JL, Guinea-Viniegra J, Ramírez-Castillejo C, Recio JA, Galan-Moya E, Martínez N, et al. E1a gene expression blocks the ERK1/2 signalling pathway by promoting nuclear localization and MKP up-regulation: implication in v-H-Ras-induced senescence. *J Biol Chem.* 9 de mayo de 2008;283(19):13450-8.
43. Cargnello M, Tcherkezian J, Dorn JF, Huttlin EL, Maddox PS, Gygi SP, et al. Phosphorylation of the eukaryotic translation initiation factor 4E-transporter (4E-T) by c-Jun N-terminal kinase promotes stress-dependent P-body assembly. *Mol Cell Biol.* noviembre de 2012;32(22):4572-84.

44. Carmo-Fonseca M, Rino J. RNA seeds nuclear bodies. *Nat Cell Biol.* febrero de 2011;13(2):110-2.
45. Carreño V, Porres JC, Mora I, Gutiez J, Quiroga JA, Ramón y Cajal S, et al. A controlled study of treatment with recombinant interferon alpha in chronic hepatitis B virus infection: induction and maintenance schedules. *Antiviral Res.* octubre de 1987;8(3):125-37.
46. Carreras J, Villamor N, Colomo L, Moreno C, Ramón y Cajal S, Crespo M, et al. Immunohistochemical analysis of ZAP-70 expression in B-cell lymphoid neoplasms. *J Pathol.* marzo de 2005;205(4):507-13.
47. Carroll M, Borden KLB. The oncogene eIF4E: using biochemical insights to target cancer. *J Interferon Cytokine Res.* mayo de 2013;33(5):227-38.
48. Castellvi J, Lloreta J, Huguet P, Plaza JA, Ramon y Cajal S. A meningiomatous perineurial tumour located in the mesentery. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Histopathology.* febrero de 2006;48(3):311-2.
49. Castellvi J, Garcia A, de la Torre J, Hernandez J, Gil A, Xercavins J, et al. Ephrin B expression in epithelial ovarian neoplasms correlates with tumor differentiation and angiogenesis. *Hum Pathol.* julio de 2006;37(7):883-9.
50. Castellvi J, Garcia A, Rojo F, Ruiz-Marcellan C, Gil A, Baselga J, et al. Phosphorylated 4E binding protein 1: a hallmark of cell signaling that correlates with survival in ovarian cancer. *Cancer.* 15 de octubre de 2006;107(8):1801-11.
51. Castellvi J, Garcia A, Ruiz-Marcellan C, Hernández-Losa J, Peg V, Salcedo M, et al. Cell signaling in endometrial carcinoma: phosphorylated 4E-binding protein-1 expression in endometrial cancer correlates with aggressive tumors and prognosis. *Hum Pathol.* octubre de 2009;40(10):1418-26.
52. Castro ME, Ferrer I, Cascón A, Guijarro MV, Lleonart M, Ramón y Cajal S, et al. PPP1CA contributes to the senescence program induced by oncogenic Ras. *Carcinogenesis.* marzo de 2008;29(3):491-9.
53. Castro ME, Leal JFM, Lleonart ME, Ramon Y Cajal S, Carnero A. Loss-of-function genetic screening identifies a cluster of ribosomal proteins regulating p. 53 function. *Carcinogenesis.* julio de 2008;29(7):1343-50.
54. Cedrés S, Montero MA, Martínez P, Martínez A, Rodríguez-Freixinós V, Torrejon D, et al. Exploratory analysis of activation of PTEN-PI3K pathway and downstream proteins in malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer.* julio de 2012;77(1):192-8.
55. Cedrés S, Montero MA, Zamora E, Martínez A, Martínez P, Fariñas L, et al. Expression of Wilms' tumor gene (WT1) is associated with survival in malignant pleural mesothelioma. *Clin Transl Oncol.* 10 de diciembre de 2013;
56. Celadrán Uriarte A, Romeo Martínez JM, Aís Conde JG, Ramón y Cajal S, Vivanco Calderón F, Moreno González-Bueno C. [Degenerated villous adenoma of the duodenum]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* febrero de 1988;73(2):211-3.
57. Cencic R, Hall DR, Robert F, Du Y, Min J, Li L, et al. Reversing chemoresistance by small molecule inhibition of the translation initiation complex eIF4F. *Proc Natl Acad Sci USA.* 18 de enero de 2011;108(3):1046-51.
58. Chabner BA, Roberts TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer.* enero de 2005;5(1):65-72.
59. Chen Y-J, Tan BC-M, Cheng Y-Y, Chen J-S, Lee S-C. Differential regulation of CHOP translation by phosphorylated eIF4E under stress conditions. *Nucleic Acids Res.* enero de 2010;38(3):764-77.

60. Chometon G, Jendrossek V. Targeting the tumour stroma to increase efficacy of chemo- and radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* febrero de 2009;11:75-81.
61. Choo AY, Yoon S-O, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Rapamycin differentially inhibits S6Ks and 4E-BP1 to mediate cell-type-specific repression of mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 11 de noviembre de 2008;105(45):17414-9.
62. Chrestensen CA, Eschenroeder A, Ross WG, Ueda T, Watanabe-Fukunaga R, Fukunaga R, et al. Loss of MNK function sensitizes fibroblasts to serum-withdrawal induced apoptosis. *Genes Cells.* octubre de 2007;12(10):1133-40.
63. Church D, Kerr R, Domingo E, Rosmarin D, Palles C, Maskell K, et al. «Toxgnostics»: an unmet need in cancer medicine. *Nat Rev Cancer.* junio de 2014;14(6):440-5.
64. Clemens MJ. Targets and mechanisms for the regulation of translation in malignant transformation. *Oncogene.* 19 de abril de 2004;23(18):3180-8.
65. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 30 de octubre de 2013;5(209):209ra153.
66. Colas E, Pedrola N, Devis L, Ertekin T, Campoy I, Martínez E, et al. The EMT signaling pathways in endometrial carcinoma. *Clin Transl Oncol.* octubre de 2012;14(10):715-20.
67. Coleman LJ, Peter MB, Teall TJ, Brannan RA, Hanby AM, Honarpisheh H, et al. Combined analysis of eIF4E and 4E-binding protein expression predicts breast cancer survival and estimates eIF4E activity. *Br J Cancer.* 5 de mayo de 2009;100(9):1393-9.
68. Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene-induced senescence markers. *Nat Rev Cancer.* junio de 2006;6:472-6.
69. Comes N, Bielanska J, Vallejo-Gracia A, Serrano-Albarrás A, Marruecos L, Gómez D, et al. The voltage-dependent K(+) channels Kv1.3 and Kv1.5 in human cancer. *Front Physiol.* 2013;4:283.
70. Connolly E, Braunstein S, Formenti S, Schneider RJ. Hypoxia inhibits protein synthesis through a 4E-BP1 and elongation factor 2 kinase pathway controlled by mTOR and uncoupled in breast cancer cells. *Mol Cell Biol.* mayo de 2006;26(10):3955-65.
71. Constantinou C, Clemens MJ. Regulation of the phosphorylation and integrity of protein synthesis initiation factor eIF4GI and the translational repressor 4E-BP1 by p53. *Oncogene.* 14 de julio de 2005;24(30):4839-50.
72. Cuadros T, Trilla E, Sarró E, Vilà MR, Vilardell J, de Torres I, et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res.* 1 de marzo de 2014;74(5):1416-28.
73. Cuadros T, Trilla E, Vilà MR, de Torres I, Vilardell J, Messaoud NB, et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer.* mayo de 2013;49(8):2034-47.
74. Culjkovic B, Topisirovic I, Borden KL. Controlling gene expression through RNA regulons: the role of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E. *Cell Cycle.* 1 de enero de 2007;6:65-9.
75. Culjkovic B, Borden KL. Understanding and Targeting the Eukaryotic Translation Initiation Factor eIF4E in Head and Neck Cancer. *J Oncol.* 2009;2009:981679.

76. Culjkovic B, Tan K, Orolicki S, Amri A, Meloche S, Borden KLB. The eIF4E RNA regulon promotes the Akt signaling pathway. *J Cell Biol.* 7 de abril de 2008;181(1):51-63.
77. Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, Ruiz-Gutierrez M, Borden KLB. eIF4E promotes nuclear export of cyclin D1 mRNAs via an element in the 3'UTR. *J Cell Biol.* 25 de abril de 2005;169(2):245-56.
78. Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, Ruiz-Gutierrez M, Borden KLB. eIF4E is a central node of an RNA regulon that governs cellular proliferation. *J Cell Biol.* 6 de noviembre de 2006;175(3):415-26.
79. De Alava E, Sanchez-Prieto R, Ramon Y Cajal S. Adenovirus E1A and Ewing tumors. *Nat Med.* enero de 2000;6(1):4.
80. De la Torre FJ, García A, Gil-Moreno A, Planaguma J, Reventos J, Ramón y Cajal S, et al. Apoptosis in epithelial ovarian tumours Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* enero de 2007;130(1):121-8.
81. De la Torre J, Sabadell MD, Rojo F, Lirola JL, Salicru S, Reventos J, et al. Cyclo-oxygenase type 2 is dysregulated in breast ductal carcinoma in situ and correlates with poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* julio de 2010;151(1):72-6.
82. De la Torre Fernández de Vega J, Huguet P, Santana A, de Miguel CR, Rojo F, Ramón y Cajal S, et al. Apocrine carcinoma of the anogenital region. A case report including immunohistochemical and molecular study, discussion of differential diagnosis and a review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* enero de 2008;23(1):121-3.
83. De Benedetti A, Harris AL. eIF4E expression in tumors: its possible role in progression of malignancies. *Int J Biochem Cell Biol.* enero de 1999;31(1):59-72.
84. De Benedetti A, Graff JR. eIF-4E expression and its role in malignancies and metastases. *Oncogene.* 19 de abril de 2004;23(18):3189-99.
85. De Mattos-Arruda L, Cortes J, Santarpia L, Vivancos A, Tabernero J, Reis-Filho JS, et al. Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* julio de 2013;10(7):377-89.
86. DeFatta RJ, Turbat-Herrera EA, Li BD, Anderson W, De Benedetti A. Elevated expression of eIF4E in confined early breast cancer lesions: possible role of hypoxia. *Int J Cancer.* 9 de febrero de 1999;80(4):516-22.
87. Dever TE. Gene-specific regulation by general translation factors. *Cell.* 22 de febrero de 2002;108(4):545-56.
88. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1 de noviembre de 2008;68(21):8643-53.
89. Dhanasekaran DN, Johnson GL. MAPKs: function, regulation, role in cancer and therapeutic targeting. *Oncogene.* 14 de mayo de 2007;26:3097-9.
90. Diaz R, Quiles MT, Guillem-Martí J, Lopez-Cano M, Huguet P, Ramon-Y-Cajal S, et al. Apoptosis-like cell death induction and aberrant fibroblast properties in human incisional hernia fascia. *Am J Pathol.* junio de 2011;178(6):2641-53.
91. Dobrikov M, Dobrikova E, Shveygert M, Gromeier M. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4G1 (eIF4G1) by protein kinase C[alpha] regulates eIF4G1 binding to Mnk1. *Mol Cell Biol.* julio de 2011;31(14):2947-59.
92. Dolgin E. Cancer's true breakthroughs. *Nat Med.* junio de 2013;19(6):660-3.

93. Dong R, Lu J-G, Wang Q, He X-L, Chu Y-K, Ma Q-J. Stabilization of Snail by HuR in the process of hydrogen peroxide induced cell migration. *Biochem Biophys Res Commun.* 27 de abril de 2007;356(1):318-21.
94. Dopeso H, Mateo-Lozano S, Elez E, Landolfi S, Ramos Pascual FJ, Hernández-Losa J, et al. Aprataxin tumor levels predict response of colorectal cancer patients to irinotecan-based treatment. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2010;16(8):2375-82.
95. Dopeso H, Mateo-Lozano S, Mazzolini R, Rodrigues P, Lagares-Tena L, Ceron J, et al. The receptor tyrosine kinase EPHB4 has tumor suppressor activities in intestinal tumorigenesis. *Cancer Res.* 15 de septiembre de 2009;69(18):7430-8.
96. Dostie J, Ferraiuolo M, Pause A, Adam SA, Sonenberg N. A novel shuttling protein, 4E-T, mediates the nuclear import of the mRNA 5' cap-binding protein, eIF4E. *EMBO J.* 15 de junio de 2000;19(12):3142-56.
97. Drummond DA, Wilke CO. The evolutionary consequences of erroneous protein synthesis. *Nat Rev Genet.* octubre de 2009;10(10):715-24.
98. Dubois L, Magagnin MG, Cleven AHG, Weppler SA, Grenacher B, Landuyt W, et al. Inhibition of 4E-BP1 sensitizes U87 glioblastoma xenograft tumors to irradiation by decreasing hypoxia tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de marzo de 2009;73(4):1219-27.
99. Duque PM, Alonso C, Sanchez-Prieto R, Quintanilla M, Ramón S, Ramon y Cajal S. Antitumoral effect of E1B defective adenoviruses in human malignant cells. *Gene Ther.* febrero de 1998;5(2):286-7.
100. Duque PM, Alonso C, Sánchez-Prieto R, Leonart M, Martínez C, de Buitrago GG, et al. Adenovirus lacking the 19-kDa and 55-kDa E1B genes exerts a marked cytotoxic effect in human malignant cells. *Cancer Gene Ther.* diciembre de 1999;6(6):554-63.
101. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* marzo de 2006;175(3 Pt 1):820-34.
102. Fabra A, Parada C, Vinyals A, Martín Duque P, Fernandez V, Sanchez-Prieto R, et al. Intravascular injections of a conditional replicative adenovirus (adl118) prevent metastatic disease in human breast carcinoma xenografts. *Gene Ther.* noviembre de 2001;8(21):1627-34.
103. Feigenblum D, Schneider RJ. Cap-binding protein (eukaryotic initiation factor 4E) and 4E-inactivating protein BP-1 independently regulate cap-dependent translation. *Mol Cell Biol.* octubre de 1996;16(10):5450-7.
104. Feliciano A, Castellvi J, Artero-Castro A, Leal JA, Romagosa C, Hernández-Losa J, et al. miR-125b acts as a tumor suppressor in breast tumorigenesis via its novel direct targets ENPEP, CK2-, CCNJ, and MEGF9. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76247.
105. Felipe A, Bielanska J, Comes N, Vallejo A, Roig S, Ramón Y Cajal S, et al. Targeting the voltage-dependent K(+) channels Kv1.3 and Kv1.5 as tumor biomarkers for cancer detection and prevention. *Curr Med Chem.* 2012;19(5):661-74.
106. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 de junio de 2005;102:8204-9.
107. Fernández S, Mosquera JL, Alaña L, Sanchez-Pla A, Morote J, Ramón Y Cajal S, et al. PTOV1 is overexpressed in human high-grade malignant tumors. *Virchows Arch.* marzo de 2011;458(3):323-30.

108. Fernandez-Soria V, Bornstein R, Forteza J, Parada C, Sanchez-Prieto R, Ramón y Cajal S. Inconclusive presence of adenovirus sequences in human leukemias and lymphomas. *Oncol Rep.* agosto de 2002;9(4):897-902.
109. Fernández-Soria V, Lleonart ME, Diaz-Fuertes M, Villuendas R, Sánchez-Prieto R, Fabra A, et al. Adenovirus E1A orchestrates the urokinase-plasminogen activator system and upregulates PAI-2 expression, supporting a tumor suppressor effect. *Int J Oncol.* enero de 2006;28(1):143-8.
110. Ferraiuolo MA, Basak S, Dostie J, Murray EL, Schoenberg DR, Sonenberg N. A role for the eIF4E-binding protein 4E-T in P-body formation and mRNA decay. *J Cell Biol.* 12 de septiembre de 2005;170(6):913-24.
111. Ferrandiz-Pulido C, Masferrer E, Toll A, Hernandez-Losa J, Mojáil S, Pujol RM, et al. mTOR signaling pathway in penile squamous cell carcinoma: p_mTOR and p_eIF4E over expression correlate with aggressive tumor behavior. *J Urol.* diciembre de 2013;190(6):2288-95.
112. Ferrández-Pulido C, Masferrer E, de Torres I, Lloveras B, Hernandez-Losa J, Mojáil S, et al. Identification and genotyping of human papillomavirus in a Spanish cohort of penile squamous cell carcinomas: correlation with pathologic subtypes, p16(INK4a) expression, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2013;68(1):73-82.
113. Ferrer I, Blanco-Aparicio C, Peregrina S, Cañamero M, Fominaya J, Cecilia Y, et al. Spinophilin acts as a tumor suppressor by regulating Rb phosphorylation. *Cell Cycle.* 15 de agosto de 2011;10(16):2751-62.
114. Ferrero PV, Layana C, Paulucci E, Gutiérrez P, Hernández G, Rivera-Pomar RV. Cap binding-independent recruitment of eIF4E to cytoplasmic foci. *Biochim Biophys Acta.* julio de 2012;1823(7):1217-24.
115. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer.* 19 de febrero de 2013;108(3):479-85.
116. Florin-Christensen M, Missero C, Florin-Christensen J, Tranque P, Ramon y Cajal S, Dotto GP. Counteracting effects of E1a transformation on cAMP growth inhibition. *Exp Cell Res.* julio de 1993;207(1):57-61.
117. Fournier M-J, Coudert L, Mellaoui S, Adjibade P, Gareau C, Côté M-F, et al. Inactivation of the mTORC1-eukaryotic translation initiation factor 4E pathway alters stress granule formation. *Mol Cell Biol.* junio de 2013;33(11):2285-301.
118. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol.* abril de 1991;113(1):173-85.
119. Furic L, Rong L, Larsson O, Koumakpayi IH, Yoshida K, Brueschke A, et al. eIF4E phosphorylation promotes tumorigenesis and is associated with prostate cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 10 de agosto de 2010;107(32):14134-9.
120. Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer.* marzo de 2004;4(3):177-83.
121. Galan-Moya EM, de la Cruz-Morcillo MA, Llanos Valero M, Callejas-Valera JL, Melgar-Rojas P, Hernandez Losa J, et al. Balance between MKK6 and MKK3 mediates p38 MAPK associated resistance to cisplatin in NSCLC. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e28406.
122. Galan-Moya EM, Hernandez-Losa J, Aceves Luquero CI, de la Cruz-Morcillo MA, Ramírez-Castillejo C, Callejas-Valera JL, et al. c-Abl activates p38 MAPK

- independently of its tyrosine kinase activity: Implications in cisplatin-based therapy. *Int J Cancer.* 15 de enero de 2008;122(2):289-97.
123. Ganesh S, Agarwala KL, Amano K, Suzuki T, gado-Escueta AV, Yamakawa K. Regional and developmental expression of Epm2a gene and its evolutionary conservation. *BiochemBiophysResCommun.* 25 de mayo de 2001;283:1046-53.
124. García A, Castellví J, López M, Gil A, de la Torre J, Ramón y Cajal S. Malignant struma ovarii mimic clear cell carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2005;271(3):251-5.
125. García Jiménez A, Castellví J, Pérez Benavente A, Díaz de Corcuera Frutos I, Ramón Y Cajal S. Ovarian Fibrosarcoma: Clinicopathologic Considerations about the Intraoperative and Post-Surgical Procedures. *Case Rep Med.* 2009;2009:802817.
126. García-Alfonso P, Salazar R, García-Foncillas J, Musulén E, García-Carbonero R, Payá A, et al. Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol.* octubre de 2012;14(10):726-39.
127. Garcia-Patiño E, Gomendio B, Lleonart M, Silva JM, Garcia JM, Provencio M, et al. Loss of heterozygosity in the region including the BRCA1 gene on 17q in colon cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 15 de julio de 1998;104(2):119-23.
128. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 8 de marzo de 2012;366(10):883-92.
129. Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* junio de 2014;14(6):430-9.
130. Gingras AC, Gygi SP, Raught B, Polakiewicz RD, Abraham RT, Hoekstra MF, et al. Regulation of 4E-BP1 phosphorylation: a novel two-step mechanism. *Genes Dev.* 1 de junio de 1999;13(11):1422-37.
131. Gingras AC, Kennedy SG, O'Leary MA, Sonenberg N, Hay N. 4E-BP1, a repressor of mRNA translation, is phosphorylated and inactivated by the Akt(PKB) signaling pathway. *Genes Dev.* 15 de febrero de 1998;12(4):502-13.
132. Gingras AC, Raught B, Gygi SP, Niedzwiecka A, Miron M, Burley SK, et al. Hierarchical phosphorylation of the translation inhibitor 4E-BP1. *Genes Dev.* 1 de noviembre de 2001;15(21):2852-64.
133. Gingras AC, Raught B, Sonenberg N. eIF4 initiation factors: effectors of mRNA recruitment to ribosomes and regulators of translation. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:913-63.
134. Giralt J, Navalpotro B, Hermosilla E, de Torres I, Espin E, Reyes V, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Oncology.* 2006;71(5-6):312-9.
135. Goldson TM, Vielhauer G, Staub E, Miller S, Shim H, Hagedorn CH. Eukaryotic initiation factor 4E variants alter the morphology, proliferation, and colony-formation properties of MDA-MB-435 cancer cells. *Mol Carcinog.* enero de 2007;46:71-84.
136. Goldstein DB, Allen A, Keebler J, Margulies EH, Petrou S, Petrovski S, et al. Sequencing studies in human genetics: design and interpretation. *Nat Rev Genet.* julio de 2013;14(7):460-70.

137. Gómez-Martín C, Concha A, Corominas JM, García-Caballero T, García-García E, Iglesias M, et al. Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and Spanish Society of Pathology (SEAP) for HER2 testing in gastric carcinoma. *Clin Transl Oncol.* septiembre de 2011;13(9):636-51.
138. Goonewardene TI, Sowter HM, Harris AL. Hypoxia-induced pathways in breast cancer. *Microsc Res Tech.* 1 de octubre de 2002;59:41-8.
139. Graff JR, Konicek BW, Carter JH, Marcusson EG. Targeting the eukaryotic translation initiation factor 4E for cancer therapy. *Cancer Res.* 1 de febrero de 2008;68(3):631-4.
140. Graff JR, Zimmer SG. Translational control and metastatic progression: enhanced activity of the mRNA cap-binding protein eIF-4E selectively enhances translation of metastasis-related mRNAs. *Clin Exp Metastasis.* 2003;20(3):265-73.
141. Greenberg VL, Zimmer SG. Paclitaxel induces the phosphorylation of the eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1 through a Cdk1-dependent mechanism. *Oncogene.* 14 de julio de 2005;24(30):4851-60.
142. Grzmil M, Hemmings BA. Translation regulation as a therapeutic target in cancer. *Cancer Res.* 15 de agosto de 2012;72(16):3891-900.
143. Guijarro MV, Leal JFM, Blanco-Aparicio C, Alonso S, Fominaya J, Lleonart M, et al. MAP17 enhances the malignant behavior of tumor cells through ROS increase. *Carcinogenesis.* octubre de 2007;28(10):2096-104.
144. Guijarro MV, Leal JFM, Fominaya J, Blanco-Aparicio C, Alonso S, Lleonart M, et al. MAP17 overexpression is a common characteristic of carcinomas. *Carcinogenesis.* agosto de 2007;28(8):1646-52.
145. Guijarro MV, Vergel M, Marin JJ, Muñoz-Galván S, Ferrer I, Ramón y Cajal S, et al. p38 limits the contribution of MAP17 to cancer progression in breast tumors. *Oncogene.* 11 de octubre de 2012;31(41):4447-59.
146. Guillen-Martí J, Diaz R, Quiles MT, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Huguet P, et al. MMPs/TIMPs and inflammatory signalling de-regulation in human incisional hernia tissues. *J Cell Mol Med.* diciembre de 2009;13(11-12):4432-43.
147. Guinea Viniegra J, Hernández Losa J, Sánchez-Arévalo VJ, Parada Cobo C, Fernández Soria VM, Ramón y Cajal S, et al. Modulation of PI3K/Akt pathway by E1a mediates sensitivity to cisplatin. *Oncogene.* 10 de octubre de 2002;21(46):7131-6.
148. Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, et al. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer.* 1 de julio de 1998;83:34-40.
149. Haghigiat A, Sonenberg N. eIF4G dramatically enhances the binding of eIF4E to the mRNA 5'-cap structure. *J Biol Chem.* 29 de agosto de 1997;272:21677-80.
150. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2002;2(5):331-41.
151. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 7 de enero de 2000;100(1):57-70.
152. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 de marzo de 2011;144(5):646-74.
153. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* octubre de 2007;8(10):774-85.

154. Hay N. Mnk earmarks eIF4E for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 10 de agosto de 2010;107(32):13975-6.
155. Hayman TJ, Williams ES, Jamal M, Shankavaram UT, Camphausen K, Tofilon PJ. Translation initiation factor eIF4E is a target for tumor cell radiosensitization. *Cancer Res*. 1 de mayo de 2012;72(9):2362-72.
156. Heesom KJ, Gampel A, Mellor H, Denton RM. Cell cycle-dependent phosphorylation of the translational repressor eIF-4E binding protein-1 (4E-BP1). *Curr Biol*. 4 de septiembre de 2001;11(17):1374-9.
157. Herbert TP, Tee AR, Proud CG. The extracellular signal-regulated kinase pathway regulates the phosphorylation of 4E-BP1 at multiple sites. *J Biol Chem*. 29 de marzo de 2002;277(13):11591-6.
158. Herdy B, Jaramillo M, Svitkin YV, Rosenfeld AB, Kobayashi M, Walsh D, et al. Translational control of the activation of transcription factor NF- B and production of type I interferon by phosphorylation of the translation factor eIF4E. *Nat Immunol*. junio de 2012;13(6):543-50.
159. Hernández Losa J, Fernandez-Soria V, Parada C, Sanchez-Prieto R, Ramón Y Cajal S, Fedele CG, et al. JC virus and human colon carcinoma: an intriguing and inconclusive association. *Gastroenterology*. enero de 2003;124(1):268-269; author reply 269-270.
160. Hernández Losa J, Parada Cobo C, Guinea Viniegra J, Sánchez-Arevalo Lobo VJ, Ramón y Cajal S, Sánchez-Prieto R. Role of the p38 MAPK pathway in cisplatin-based therapy. *Oncogene*. 26 de junio de 2003;22(26):3998-4006.
161. Hernández-Losa J, Fedele CG, Pozo F, Tenorio A, Fernández V, Castellví J, et al. Lack of association of polyomavirus and herpesvirus types 6 and 7 in human lymphomas. *Cancer*. 15 de enero de 2005;103(2):293-8.
162. Hershey JWB, Sonenberg N, Mathews MB. Principles of translational control: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. diciembre de 2012;4(12).
163. Hipkiss AR. On why decreasing protein synthesis can increase lifespan. *Mech Ageing Dev*. junio de 2007;128:412-4.
164. Hou J, Lam F, Proud C, Wang S. Targeting Mnks for cancer therapy. *Oncotarget*. febrero de 2012;3(2):118-31.
165. Hsieh AC, Costa M, Zollo O, Davis C, Feldman ME, Testa JR, et al. Genetic dissection of the oncogenic mTOR pathway reveals druggable addiction to translational control via 4EBP-eIF4E. *Cancer Cell*. 16 de marzo de 2010;17(3):249-61.
166. Hsieh AC, Liu Y, Edlind MP, Ingolia NT, Janes MR, Sher A, et al. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*. 3 de mayo de 2012;485(7396):55-61.
167. Huang BPH, Wang Y, Wang X, Wang Z, Proud CG. Blocking eukaryotic initiation factor 4F complex formation does not inhibit the mTORC1-dependent activation of protein synthesis in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. febrero de 2009;296(2):H505-514.
168. Jacobson BA, Alter MD, Kratzke MG, Frizelle SP, Zhang Y, Peterson MS, et al. Repression of cap-dependent translation attenuates the transformed phenotype in non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 15 de abril de 2006;66(8):4256-62.
169. Jia Y, Polunovsky V, Bitterman PB, Wagner CR. Cap-dependent translation initiation factor eIF4E: an emerging anticancer drug target. *Med Res Rev*. julio de 2012;32(4):786-814.

170. Jiménez B, Arends M, Esteve P, Perona R, Sánchez R, Ramón y Cajal S, et al. Induction of apoptosis in NIH3T3 cells after serum deprivation by overexpression of rho-p21, a GTPase protein of the ras superfamily. *Oncogene*. 2 de marzo de 1995;10(5):811-6.
171. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell*. 25 de enero de 2002;108(2):153-64.
172. José Ramón García Menéndez. El canon de Albert Hirschman (1915-2012) en ciencias sociales. *Boletín Económico de ICE* N° 3036. 1 de febrero de 2013;43-52.
173. Kamenska A, Lu W-T, Kubacka D, Broomhead H, Minshall N, Bushell M, et al. Human 4E-T represses translation of bound mRNAs and enhances microRNA-mediated silencing. *Nucleic Acids Res*. marzo de 2014;42(5):3298-313.
174. Kandoth C, McLellan MD, Vandine F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 17 de octubre de 2013;502(7471):333-9.
175. Kessler T, Hache H, Wierling C. Integrative analysis of cancer-related signaling pathways. *Front Physiol*. 2013;4:124.
176. Kleijn M, Scheper GC, Wilson ML, Tee AR, Proud CG. Localisation and regulation of the eIF4E-binding protein 4E-BP3. *FEBS Lett*. 18 de diciembre de 2002;532(3):319-23.
177. Kleiner HE, Krishnan P, Tubbs J, Smith M, Meschonat C, Shi R, et al. Tissue microarray analysis of eIF4E and its downstream effector proteins in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:5.
178. Kleppe M, Levine RL. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: assessing the implications. *Nat Med*. abril de 2014;20(4):342-4.
179. Kohn AD, Barthel A, Kovacina KS, Boge A, Wallach B, Summers SA, et al. Construction and characterization of a conditionally active version of the serine/threonine kinase Akt. *J Biol Chem*. 8 de mayo de 1998;273(19):11937-43.
180. Korolev KS, Xavier JB, Gore J. Turning ecology and evolution against cancer. *Nat Rev Cancer*. mayo de 2014;14(5):371-80.
181. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, Sivridis E. Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer Res*. 15 de enero de 2006;66:632-7.
182. Koumenis C, Bi M, Ye J, Feldman D, Koong AC. Hypoxia and the unfolded protein response. *Methods Enzymol*. 2007;435:275-93.
183. Kozak M. How do eucaryotic ribosomes select initiation regions in messenger RNA? *Cell*. diciembre de 1978;15(4):1109-23.
184. Kozak M. The scanning model for translation: an update. *J Cell Biol*. febrero de 1989;108(2):229-41.
185. Kremer CL, Klein RR, Mendelson J, Browne W, Samadzadeh LK, Vanpatten K, et al. Expression of mTOR signaling pathway markers in prostate cancer progression. *Prostate*. 1 de agosto de 2006;66(11):1203-12.
186. Kristensen VN, Lingjærde OC, Russnes HG, Vollan HKM, Frigessi A, Børresen-Dale A-L. Principles and methods of integrative genomic analyses in cancer. *Nat Rev Cancer*. mayo de 2014;14(5):299-313.
187. Kuilman T, Peepo DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer*. febrero de 2009;9:81-94.
188. Lambert DW, Wood IS, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Molecular changes in the expression of human colonic nutrient transporters during the tran-

- sition from normality to malignancy. *BrJ Cancer*. 22 de abril de 2002;86:1 262-9.
189. Larson PS, Schlechter BL, King CL, Yang Q, Glass CN, Mack C, et al. CDKN1C/p57kip2 is a candidate tumor suppressor gene in human breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:68.
190. Larsson O, Li S, Issaenko OA, Avdulov S, Peterson M, Smith K, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4E induced progression of primary human mammary epithelial cells along the cancer pathway is associated with targeted translational deregulation of oncogenic drivers and inhibitors. *Cancer Res*. 15 de julio de 2007;67(14):6814-24.
191. Lasko P, Cho P, Poulin F, Sonenberg N. Contrasting mechanisms of regulating translation of specific Drosophila germline mRNAs at the level of 5'-cap structure binding. *Biochem Soc Trans*. diciembre de 2005;33:1544-6.
192. Leal JF, Ferrer I, Blanco-Aparicio C, Hernández-Losa J, Ramón Y Cajal S, Carnero A, et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase downregulation contributes to tumorigenesis. *Carcinogenesis*. noviembre de 2008;29(11): 2089-95.
193. Leal JFM, Fominaya J, Cascón A, Guijarro MV, Blanco-Aparicio C, Lleonart M, et al. Cellular senescence bypass screen identifies new putative tumor suppressor genes. *Oncogene*. 27 de marzo de 2008;27(14):1961-70.
194. Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer*. abril de 2014;14(4):263-76.
195. Lee VH, Healy T, Fonseca BD, Hayashi A, Proud CG. Analysis of the regulatory motifs in eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1. *Febs J*. mayo de 2008;275:2185-99.
196. Leptak C, Ramon y Cajal S, Kulke R, Horwitz BH, Riese DJ, Dotto GP, et al. Tumorigenic transformation of murine keratinocytes by the E5 genes of bovine papillomavirus type 1 and human papillomavirus type 16. *J Virol*. diciembre de 1991;65(12):7078-83.
197. Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics*. 2002;18:1427-31.
198. Li LC. Designing PCR primer for DNA methylation mapping. *Methods MolBiol*. 2007;402:371-84.
199. Lin C-J, Malina A, Pelletier J. c-Myc and eIF4F constitute a feedforward loop that regulates cell growth: implications for anticancer therapy. *Cancer Res*. 1 de octubre de 2009;69(19):7491-4.
200. Lin TA, Kong X, Haystead TA, Pause A, Belsham G, Sonenberg N, et al. PHAS-I as a link between mitogen-activated protein kinase and translation initiation. *Science*. 28 de octubre de 1994;266(5185):653-6.
201. Lleonart ME, Ramón y Cajal S, Groopman JD, Friesen MD. Sensitive and specific detection of K-ras mutations in colon tumors by short oligonucleotide mass analysis. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(5):e53.
202. Lleonart ME, García-Foncillas J, Sánchez-Prieto R, Martín P, Moreno A, Salas C, et al. Microsatellite instability and p53 mutations in sporadic right and left colon carcinoma: different clinical and molecular implications. *Cancer*. 1 de septiembre de 1998;83(5):889-95.
203. Lleonart ME, Martin-Duque P, Sanchez-Prieto R, Moreno A, Ramon y Cajal S. Tumor heterogeneity: morphological, molecular and clinical implications. *Histol Histopathol*. julio de 2000;15(3):881-98.

204. LLeonart ME, Vidal F, Gallardo D, Diaz-Fuertes M, Rojo F, Cuatrecasas M, et al. New p53 related genes in human tumors: significant downregulation in colon and lung carcinomas. *Oncol Rep.* septiembre de 2006;16(3):603-8.
205. López-Vicente L, Armengol G, Pons B, Coch L, Argelaguet E, Lleonart M, et al. Regulation of replicative and stress-induced senescence by RSK4, which is down-regulated in human tumors. *Clin Cancer Res.* 15 de julio de 2009;15(14):4546-53.
206. López-Vicente L, Pons B, Coch L, Teixidó C, Hernández-Losa J, Armengol G, et al. RSK4 inhibition results in bypass of stress-induced and oncogene-induced senescence. *Carcinogenesis.* abril de 2011;32(4):470-6.
207. Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* mayo de 2009;10(5):307-18.
208. Magagnin MG, van den Beucken T, Sergeant K, Lambin P, Koritzinsky M, Devreese B, et al. The mTOR target 4E-BP1 contributes to differential protein expression during normoxia and hypoxia through changes in mRNA translation efficiency. *Proteomics.* marzo de 2008;8(5):1019-28.
209. Mamane Y, Petroulakis E, LeBacquer O, Sonenberg N. mTOR, translation initiation and cancer. *Oncogene.* 16 de octubre de 2006;25(48):6416-22.
210. Mamane Y, Petroulakis E, Martineau Y, Sato T-A, Larsson O, Rajasekhar VK, et al. Epigenetic activation of a subset of mRNAs by eIF4E explains its effects on cell proliferation. *PLoS ONE.* 2007;2(2):e242.
211. Mamane Y, Petroulakis E, Rong L, Yoshida K, Ler LW, Sonenberg N. eIF4E--from translation to transformation. *Oncogene.* 19 de abril de 2004;23(18):3172-9.
212. Marchetti E, Romero J, Sanchez R, Vargas J, Dominguez C, Lacal J, et al. Oncogenes and cellular-sensitivity to radiotherapy - a study on murine keratinocytes transformed by v-h-ras, v-myc, v-Neu, adenovirus e1a and mutant p53. *Int J Oncol.* septiembre de 1994;5(3):611-8.
213. Marco P, Sola RG, Ramón y Cajal S, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res Bull.* 1997;44(1):47-66.
214. Marqués N, Sesé M, Cánovas V, Valente F, Bermudo R, de Torres I, et al. Regulation of protein translation and c-Jun expression by prostate tumor overexpressed 1. *Oncogene.* 27 de febrero de 2014;33(9):1124-34.
215. Martin de las Mulas J, Ordás J, Millán Y, Fernández-Soria V, Ramón y Cajal S. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Breast Cancer Res Treat.* agosto de 2003;80(3):363-7.
216. Martin Duque MP, Sánchez-Prieto R, Lleonart M, Ramón y Cajal S. Perspectives in gene therapy. *Histol Histopathol.* enero de 1998;13(1):231-42.
217. Martin Duque P, Parada C, Guinea J, Sanchez-Prieto R, Ramon Y Cajal S. Selective effects of E1B-defective adenoviruses and adenovirus E1A mutants in deficient mouse primary embryonic fibroblasts. *Int J Oncol.* junio de 2001;18(6):1163-7.
218. Martín ME, Muñoz FM, Salinas M, Fando JL. Ischaemia induces changes in the association of the binding protein 4E-BP1 and eukaryotic initiation factor (eIF) 4G to eIF4E in differentiated PC12 cells. *Biochem J.* 15 de octubre de 2000;351 Pt 2:327-34.

219. Martín ME, Pérez MI, Redondo C, Alvarez MI, Salinas M, Fando JL. 4E binding protein 1 expression is inversely correlated to the progression of gastrointestinal cancers. *Int J Biochem Cell Biol.* junio de 2000;32(6):633-42.
220. Martín Duque P, Alonso C, Sánchez-Prieto R, Leonart M, Ramón y Cajal S. Antitumor effect of E1B defective adenoviruses in human malignant cells. *Adv Exp Med Biol.* 1998;451:87-9.
221. Martin-Duque P, Sánchez-Prieto R, Romero J, Martinez-Lamparero A, Cebrian-Sagarriga S, Guinea-Viniegra J, et al. In vivo radiosensitizing effect of the adenovirus E1A gene in murine and human malignant tumors. *Int J Oncol.* diciembre de 1999;15(6):1163-8.
222. Martín-Duque P, Quintanilla M, McNeish I, Lopes R, Romero J, Romero D, et al. Caspase-1 as a radio- and chemo-sensitiser in vitro and in vivo. *Int J Mol Med.* mayo de 2006;17(5):841-7.
223. Martineau Y, Azar R, Bousquet C, Pyronnet S. Anti-oncogenic potential of the eIF4E-binding proteins. *Oncogene.* 7 de febrero de 2013;32(6):671-7.
224. Martinez P, Hernández-Losa J, Montero MÁ, Cedrés S, Castellví J, Martinez-Martí A, et al. Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry as diagnostic methods for ALK positive non-small cell lung cancer patients. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e52261.
225. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer.* mayo de 2012;12(5):323-34.
226. Marusyk A, Polyak K. Cancer. Cancer cell phenotypes, in fifty shades of grey. *Science.* 1 de febrero de 2013;339(6119):528-9.
227. Matsuda N. [Overview: hereditary disorders caused by dysfunction of ubiquitylation]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 2006;51:1402-7.
228. McCarthy DJ, Humburg P, Kanapin A, Rivas MA, Gaulton K, Cazier J-B, et al. Choice of transcripts and software has a large effect on variant annotation. *Genome Med.* 2014;6(3):26.
229. McK Kendrick L, Morley SJ, Pain VM, Jagus R, Joshi B. Phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) at Ser209 is not required for protein synthesis in vitro and in vivo. *Eur J Biochem.* octubre de 2001;268:5375-85.
230. Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene.* 29 de septiembre de 2003;22(42):6570-8.
231. Meric F, Hunt KK. Translation initiation in cancer: a novel target for therapy. *Mol Cancer Ther.* septiembre de 2002;1(11):971-9.
232. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet.* enero de 2010;11(1):31-46.
233. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* junio de 2010;15(2):117-34.
234. Miriam Cuatrecasas,, Federico Rojo, Santiago Ramón y Cajal. Carcinogénesis humana.
235. Missero C, Ramon y Cajal S, Dotto GP. Escape from transforming growth factor beta control and oncogene cooperation in skin tumor development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1 de noviembre de 1991;88(21):9613-7.
236. Moerke NJ, Aktas H, Chen H, Cantel S, Reibarkh MY, Fahmy A, et al. Small-molecule inhibition of the interaction between the translation initiation factors eIF4E and eIF4G. *Cell.* 26 de enero de 2007;128(2):257-67.

237. Molina-Pinelo S, Ferrer I, Blanco-Aparicio C, Peregrino S, Pastor MD, Alvarez-Vega J, et al. Down-regulation of spinophilin in lung tumours contributes to tumourigenesis. *J Pathol.* septiembre de 2011;225(1):73-82.
238. Mollinedo F, Gajate C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis.* octubre de 2003;8(5):413-50.
239. Montero A, Allende H, Tallada N, Ramon y Cajal S, Margarit C, Viladomiu L. Fine needle aspiration cytology of massive bilateral ovarian metastasis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol.* agosto de 2007;51(4):682-3.
240. Morán A, Iniesta P, de Juan C, González-Quevedo R, Sánchez-Pernaute A, Díaz-Rubio E, et al. Stromelysin-1 promoter mutations impair gelatinase B activation in high microsatellite instability sporadic colorectal tumors. *Cancer Res.* 1 de julio de 2002;62(13):3855-60.
241. Moreno A, de Felipe J, García Sola R, Navarro A, Ramón y Cajal S. Neuronal and mixed neuronal glial tumors associated to epilepsy. A heterogeneous and related group of tumors. *Histol Histopathol.* abril de 2001;16(2):613-22.
242. Moreno A, Ramón y Cajal S, Marazuela M, Carreño V, Milicua JM, Cerezo E, et al. Sanded nuclei in delta patients. *Liver.* diciembre de 1989;9(6):367-71.
243. Morino S, Imataka H, Svitkin YV, Pestova TV, Sonenberg N. Eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) binding site and the middle one-third of eIF4GI constitute the core domain for cap-dependent translation, and the C-terminal one-third functions as a modulatory region. *Mol Cell Biol.* enero de 2000;20:468-77.
244. Morote J, Fernández S, Alaña L, Iglesias C, Planas J, Reventós J, et al. PTOV1 expression predicts prostate cancer in men with isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy. *Clin Cancer Res.* 1 de mayo de 2008;14(9):2617-22.
245. Murphy LO, Blenis J. MAPK signal specificity: the right place at the right time. *Trends Biochem Sci.* mayo de 2006;31(5):268-75.
246. Nasr Z, Robert F, Porco JA, Muller WJ, Pelletier J. eIF4F suppression in breast cancer affects maintenance and progression. *Oncogene.* 14 de febrero de 2013;32(7):861-71.
247. Natarajan M, Lin K-M, Hsueh RC, Sternweis PC, Ranganathan R. A global analysis of cross-talk in a mammalian cellular signalling network. *Nat Cell Biol.* junio de 2006;8(6):571-80.
248. Neidle S, Thurston DE. Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* abril de 2005;5(4):285-96.
249. Nero TL, Morton CJ, Holien JK, Wielens J, Parker MW. Oncogenic protein interfaces: small molecules, big challenges. *Nat Rev Cancer.* abril de 2014;14(4):248-62.
250. Newburger DE, Kashef-Haghghi D, Weng Z, Salari R, Sweeney RT, Brunner AL, et al. Genome evolution during progression to breast cancer. *Genome Res.* julio de 2013;23(7):1097-108.
251. Ng CKY, Pemberton HN, Reis-Filho JS. Breast cancer intratumor genetic heterogeneity: causes and implications. *Expert Rev Anticancer Ther.* agosto de 2012;12(8):1021-32.
252. Ng CKY, Weigelt B, A'Hern R, Bidard F-C, Lemetre C, Swanton C, et al. Predictive performance of microarray gene signatures: impact of tumor heterogeneity and multiple mechanisms of drug resistance. *Cancer Res.* 1 de junio de 2014;74(11):2946-61.

253. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell*. 25 de mayo de 2012;149(5):979-93.
254. Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC, Alexandrov LB, Greenman CD, Lau KW, et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell*. 25 de mayo de 2012;149(5):994-1007.
255. O'Connor DS, Wall NR, Porter ACG, Altieri DC. A p34(cdc2) survival checkpoint in cancer. *Cancer Cell*. julio de 2002;2(1):43-54.
256. Oridate N, Kim H-J, Xu X, Lotan R. Growth inhibition of head and neck squamous carcinoma cells by small interfering RNAs targeting eIF4E or cyclin D1 alone or combined with cisplatin. *Cancer Biol Ther*. marzo de 2005;4(3):318-23.
257. Pacini A, Quattrone A, Denegri M, Fiorillo C, Nediani C, Ramon y Cajal S, et al. Transcriptional down-regulation of poly(ADP-ribose) polymerase gene expression by E1A binding to pRb proteins protects murine keratinocytes from radiation-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 3 de diciembre de 1999;274(49):35107-12.
258. Page T, Hodgkinson AD, Ollerenshaw M, Hammonds JC, Demaine AG. Glucose transporter polymorphisms are associated with clear-cell renal carcinoma. *Cancer GenetCytogenet*. 2005;163:151-5.
259. Parada C, Hernández Losa J, Guinea J, Sánchez-Arévalo V, Fernández Soria V, Alvarez-Vallina L, et al. Adenovirus E1a protein enhances the cytotoxic effects of the herpes thymidine kinase-ganciclovir system. *Cancer Gene Ther*. febrero de 2003;10(2):152-60.
260. Parra-Palau JL, Pedersen K, Peg V, Scaltriti M, Angelini PD, Escorihuela M, et al. A major role of p95/611-CTF, a carboxy-terminal fragment of HER2, in the down-modulation of the estrogen receptor in HER2-positive breast cancers. *Cancer Res*. 1 de noviembre de 2010;70(21):8537-46.
261. Pedersen K, Angelini P-D, Laos S, Bach-Faig A, Cunningham MP, Ferrer-Ramón C, et al. A naturally occurring HER2 carboxy-terminal fragment promotes mammary tumor growth and metastasis. *Mol Cell Biol*. junio de 2009;29(12):3319-31.
262. Perona R, Esteve P, Jiménez B, Ballesteros RP, Ramón y Cajal S, Lacal JC. Tumorigenic activity of rho genes from *Aplysia californica*. *Oncogene*. mayo de 1993;8(5):1285-92.
263. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
264. Petroulakis E, Mamane Y, Le Bacquer O, Shahbazian D, Sonenberg N. mTOR signaling: implications for cancer and anticancer therapy. *Br J Cancer*. 30 de enero de 2006;94(2):195-9.
265. Pettersson F, Yau C, Dobocan MC, Culjkovic-Kraljacic B, Retrouvey H, Retrouvey H, et al. Ribavirin treatment effects on breast cancers overexpressing eIF4E, a biomarker with prognostic specificity for luminal B-type breast cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de mayo de 2011;17(9):2874-84.
266. Polyak K, Marusyk A. Cancer: Clonal cooperation. *Nature*. 3 de abril de 2014;508(7494):52-3.
267. Polyak K. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: a case for Darwinian tumor evolution. *Nat Med*. abril de 2014;20(4):344-6.

268. Pons B, Armengol G, Livingstone M, López L, Coch L, Sonenberg N, et al. Association between LRRK2 and 4E-BP1 protein levels in normal and malignant cells. *Oncol Rep.* enero de 2012;27(1):225-31.
269. Pons B, Peg V, Vázquez-Sánchez MA, López-Vicente L, Argelaguet E, Coch L, et al. The effect of p-4E-BP1 and p-eIF4E on cell proliferation in a breast cancer model. *Int J Oncol.* noviembre de 2011;39(5):1337-45.
270. Porres JC, Carreño V, Mora I, Gutiez J, Moreno A, Ramon y Cajal S, et al. Different doses of recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus. *Hepatogastroenterology.* diciembre de 1988;35(6):300-3.
271. Pros E, Lantuejoul S, Sanchez-Verde L, Castillo SD, Bonastre E, Suarez-Gauthier A, et al. Determining the profiles and parameters for gene amplification testing of growth factor receptors in lung cancer. *Int J Cancer.* 15 de agosto de 2013;133(4):898-907.
272. Proud CG. Control of the translational machinery in mammalian cells. *Eur J Biochem.* noviembre de 2002;269:5337.
273. Proud CG. Regulation of mammalian translation factors by nutrients. *Eur J Biochem.* noviembre de 2002;269:5338-49.
274. Proud CG. mTOR-mediated regulation of translation factors by amino acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 de enero de 2004;313(2):429-36.
275. Proud CG. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem J.* 15 de abril de 2007;403(2):217-34.
276. Provencio M, Corbacho C, Salas C, Millan I, Espana P, Bonilla F, et al. The topoisomerase IIalpha expression correlates with survival in patients with advanced Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res.* abril de 2003;9(4):1406-11.
277. Pyronnet S, Imataka H, Gingras AC, Fukunaga R, Hunter T, Sonenberg N. Human eukaryotic translation initiation factor 4G (eIF4G) recruits mnk1 to phosphorylate eIF4E. *EMBO J.* 4 de enero de 1999;18(1):270-9.
278. Ramalingam S, Gediya L, Kwegyir-Afful AK, Ramamurthy VP, Purushottamachar P, Mbatia H, et al. First MNKs degrading agents block phosphorylation of eIF4E, induce apoptosis, inhibit cell growth, migration and invasion in triple negative and Her2-overexpressing breast cancer cell lines. *Oncotarget.* 30 de enero de 2014;5(2):530-43.
279. Ramírez-Camacho R, Vicente J, García Berrocal JR, Ramón y Cajal S. Fibro-osseous lesions of the external auditory canal. *Laryngoscope.* marzo de 1999;109(3):488-91.
280. Ramírez-Valle F, Braunstein S, Zavadil J, Formenti SC, Schneider RJ. eIF4GI links nutrient sensing by mTOR to cell proliferation and inhibition of autophagy. *J Cell Biol.* 21 de abril de 2008;181(2):293-307.
281. Ramón y Cajal S, Suster S, Halaban R, Filvaroff E, Dotto GP. Induction of different morphologic features of malignant melanoma and pigmented lesions after transformation of murine melanocytes with bFGF-cDNA and H-ras, myc, neu, and E1a oncogenes. *Am J Pathol.* febrero de 1991;138(2):349-58.
282. Ramón y Cajal S, Suster S. Primary thymic epithelial neoplasms in children. *Am J Surg Pathol.* mayo de 1991;15(5):466-74.
283. Ramón y Cajal S, Missero C, Marchetti E, Dotto GP. Dermal fibroblasts tumor suppression of ras-transformed keratinocytes is associated with induction of squamous cell differentiation. *Am J Pathol.* octubre de 1994;145(4): 846-55.

284. Ramón y Cajal S, Piñango L, Barat A, Moldenhauer F, Oliva H. Metastatic pure choriocarcinoma of the testis in an elderly man. *J Urol.* marzo de 1987;137(3):516-9.
285. Ramón y Cajal S, Sánchez-Prieto R, Anaya A. A genetic model for undifferentiated cell tumor formation: similar tumors formed by different cell lines transformed by the E1A oncogene. *Histol Histopathol.* octubre de 1995;10(4):811-20.
286. Ramón y Cajal-Agüeras S, Contamina P, Parra P, Martínez-Millán L, De Carlos JA, Ramo C. The distribution of somatostatin-immunoreactive neurons in the visual cortex of adult rabbits and during postnatal development. *Brain Res.* 16 de diciembre de 1985;359(1-2):379-82.
287. Raught B, Gingras AC, Sonenberg N. The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 19 de junio de 2001;98(13):7037-44.
288. Raught B, Gingras AC. eIF4E activity is regulated at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol.* enero de 1999;31(1):43-57.
289. Rhoads RE. Signal transduction pathways that regulate eukaryotic protein synthesis. *J Biol Chem.* 22 de octubre de 1999;274(43):30337-40.
290. Robichaud N, Del Rincon SV, Huor B, Alain T, Petruccielli LA, Hearnden J, et al. Phosphorylation of eIF4E promotes EMT and metastasis via translational control of SNAIL and MMP-3. *Oncogene.* 9 de junio de 2014;
291. Rodón J, Saura C, Dienstmann R, Vivancos A, Ramón y Cajal S, Baselga J, et al. Molecular prescreening to select patient population in early clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* junio de 2012;9(6):359-66.
292. Rojo F, Najera L, Lirola J, Jiménez J, Guzmán M, Sabadell MD, et al. 4E-binding protein 1, a cell signaling hallmark in breast cancer that correlates with pathologic grade and prognosis. *Clin Cancer Res.* 1 de enero de 2007;13(1):81-9.
293. Rojo F, Tabernero J, Albanell J, Van Cutsem E, Ohtsu A, Doi T, et al. Pharmacodynamic studies of gefitinib in tumor biopsy specimens from patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 de septiembre de 2006;24(26):4309-16.
294. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Leonart ME, Castellvi J, et al. p16(INK4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene.* 5 de mayo de 2011;30(18):2087-97.
295. Rousseau D, Gingras AC, Pause A, Sonenberg N. The eIF4E-binding proteins 1 and 2 are negative regulators of cell growth. *Oncogene.* 5 de diciembre de 1996;13(11):2415-20.
296. Ruggero D, Montanaro L, Ma L, Xu W, Londei P, Cordon-Cardo C, et al. The translation factor eIF-4E promotes tumor formation and cooperates with c-Myc in lymphomagenesis. *Nat Med.* mayo de 2004;10(5):484-6.
297. Ruiz-Moreno M, Otero M, Millán A, Castillo I, Cabrerozo M, Jiménez FJ, et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology.* febrero de 1999;29(2):572-5.
298. Salat-Canela C, Sesé M, Peula C, Ramón y Cajal S, Aasen T. Internal translation of the connexin 43 transcript. *Cell Commun Signal.* 2014;12:31.
299. Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective ac-

- tivation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 1 de agosto de 2001;61(15):5784-9.
300. Sánchez-Arévalo Lobo VJ, Aceves Luquero CI, Alvarez-Vallina L, Tipping AJ, Viniegra JG, Hernández Losa J, et al. Modulation of the p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway through Bcr/Abl: implications in the cellular response to Ara-C. *Biochem J.* 1 de abril de 2005;387(Pt 1):231-8.
301. Sanchezprieto R, Vargas J, Durantez A, Anaya A, Cajal S. Selective cytotoxic effect of tamoxifen on epithelial and fibroblastic cells transformed by different oncogenes. *Oncol Rep.* mayo de 1995;2(3):457-9.
302. Sanchez-Prieto R, de Alava E, Palomino T, Guinea J, Fernandez V, Cebrian S, et al. An association between viral genes and human oncogenic alterations: the adenovirus E1A induces the Ewing tumor fusion transcript EWS-FLI1. *Nat Med.* septiembre de 1999;5(9):1076-9.
303. Sanchez-Prieto R, Lleonart M, Ramón y Cajal S. Lack of correlation between p53 protein level and sensitivity of DNA-damaging agents in keratinocytes carrying adenovirus E1a mutants. *Oncogene.* 17 de agosto de 1995;11(4):675-82.
304. Sanchez-Prieto R, Vargas JA, Carnero A, Marchetti E, Romero J, Durantez A, et al. Modulation of cellular chemoresistance in keratinocytes by activation of different oncogenes. *Int J Cancer.* 17 de enero de 1995;60(2):235-43.
305. Sánchez-Prieto R, Quintanilla M, Cano A, Leonart ML, Martin P, Anaya A, et al. Carcinoma cell lines become sensitive to DNA-damaging agents by the expression of the adenovirus E1A gene. *Oncogene.* 5 de septiembre de 1996;13(5):1083-92.
306. Sánchez-Prieto R, Quintanilla M, Martín P, Lleonart M, Cano A, Dotto GP, et al. In vivo antitumor effect of retrovirus-mediated gene transfer of the adenovirus E1a gene. *Cancer Gene Ther.* agosto de 1998;5(4):215-24.
307. Santos M, Montagut C, Mellado B, García A, Ramón y Cajal S, Cardesa A, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* julio de 2004;23(3):206-14.
308. Santos S, López-García E, Ríos C, Espada-Oliván F, Iñiguez-Martínez C, Mostacero E, et al. [Cerebral gliomatosis. A report of three cases and review of the literature]. *Rev Neurol.* 1 de febrero de 2002;34(3):248-52.
309. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra JL, Pedersen K, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene.* 12 de febrero de 2009;28(6):803-14.
310. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 18 de abril de 2007;99(8):628-38.
311. Scheper GC, Proud CG. Does phosphorylation of the cap-binding protein eIF4E play a role in translation initiation? *Eur J Biochem.* noviembre de 2002;269(22):5350-9.
312. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell.* 13 de octubre de 2000;103(2):253-62.
313. Seki N, Takasu T, Sawada S, Nakata M, Nishimura R, Segawa Y, et al. Prognostic significance of expression of eukaryotic initiation factor 4E and

- 4E binding protein 1 in patients with pathological stage I invasive lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. diciembre de 2010;70(3):329-34.
314. Serrano C, Simonetti S, Hernández-Losa J, Valverde C, Carrato C, Bagué S, et al. BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours. *Histopathology*. febrero de 2013;62(3):499-504.
315. Seton-Rogers S. Tumour heterogeneity: A cooperative tumour cell community. *Nat Rev Cancer*. mayo de 2014;14(5):294.
316. Shenberger JS, Zhang L, Hughlock MK, Ueda T, Watanabe-Fukunaga R, Fukunaga R. Roles of mitogen-activated protein kinase signal-integrating kinases 1 and 2 in oxidant-mediated eIF4E phosphorylation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(10):1828-42.
317. Siddiqui N, Borden KLB. mRNA export and cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. febrero de 2012;3(1):13-25.
318. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. enero de 2013;63(1):11-30.
319. Silvera D, Formenti SC, Schneider RJ. Translational control in cancer. *Nat Rev Cancer*. abril de 2010;10(4):254-66.
320. Simonetti S, Serrano C, Hernández-Losa J, Bagué S, Orellana R, Valverde C, et al. Schwannomas, benign tumors with a senescent phenotype. *Histol Histopathol*. junio de 2014;29(6):721-30.
321. Simonetti S, Molina MA, Queralt C, de Aguirre I, Mayo C, Bertran-Alamillo J, et al. Detection of EGFR mutations with mutation-specific antibodies in stage IV non-small-cell lung cancer. *J Transl Med*. 2010;8:135.
322. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 13 de octubre de 2006;314(5797):268-74.
323. Slepnev SV, Darzynkiewicz E, Rhoads RE. Stopped-flow kinetic analysis of eIF4E and phosphorylated eIF4E binding to cap analogs and capped oligoribonucleotides: evidence for a one-step binding mechanism. *J Biol Chem*. 26 de mayo de 2006;281(21):14927-38.
324. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell*. 20 de febrero de 2009;136(4):731-45.
325. Sonenberg N. eIF4E, the mRNA cap-binding protein: from basic discovery to translational research. *Biochem Cell Biol*. abril de 2008;86(2):178-83.
326. Soni A, Akcakanat A, Singh G, Luyimbazi D, Zheng Y, Kim D, et al. eIF4E knockdown decreases breast cancer cell growth without activating Akt signalling. *Mol Cancer Ther*. julio de 2008;7(7):1782-8.
327. Southgate RJ, Neill B, Prelovsek O, El-Osta A, Kamei Y, Miura S, et al. FOXO1 regulates the expression of 4E-BP1 and inhibits mTOR signaling in mammalian skeletal muscle. *J Biol Chem*. 20 de julio de 2007;282:21176-86.
328. Stephens M, Balding DJ. Bayesian statistical methods for genetic association studies. *Nat Rev Genet*. octubre de 2009;10(10):681-90.
329. Sukarieh R, Sonenberg N, Pelletier J. The eIF4E-binding proteins are modifiers of cytoplasmic eIF4E relocalization during the heat shock response. *Am J Physiol, Cell Physiol*. mayo de 2009;296(5):C1207-1217.
330. Suster S, Ramon y Cajal S. Myoepithelial differentiation in basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. agosto de 1991;13(4):350-7.
331. Svensson S, Nilsson K, Ringberg A, Landberg G. Invade or proliferate? Two contrasting events in malignant behavior governed by p16(INK4a) and

- an intact Rb pathway illustrated by a model system of basal cell carcinoma. *Cancer Res.* 15 de abril de 2003;63:1737-42.
332. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res.* 1 de octubre de 2012;72(19):4875-82.
333. Syntichaki P, Troulinaki K, Tavernarakis N. eIF4E function in somatic cells modulates ageing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 22 de febrero de 2007;445:922-6.
334. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 1 de abril de 2008;26(10):1603-10.
335. Tabuenca MJ, Vargas JA, Castejón R, Varela A, Salas C, Ramón Y Cajal S, et al. [Study of pulmonary lesions with (99m)Tc-Tetrafosmin and chest spect. Determination of uptake related factors, diagnostic value and prognosis]. *Rev Esp Med Nucl.* abril de 2002;21(2):99-108.
336. Tavernarakis N. Protein synthesis and aging: eIF4E and the soma vs. germline distinction. *Cell Cycle.* 15 de mayo de 2007;6:1168-71.
337. Taylor RC, Berendzen KM, Dillin A. Systemic stress signalling: understanding the cell non-autonomous control of proteostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* marzo de 2014;15(3):211-7.
338. Teixidó C, Arguelaguet E, Pons B, Aracil M, Jimeno J, Somoza R, et al. ErbB3 expression predicts sensitivity to elisidepsin treatment: in vitro synergism with cisplatin, paclitaxel and gemcitabine in lung, breast and colon cancer cell lines. *Int J Oncol.* julio de 2012;41(1):317-24.
339. Teixidó C, Marés R, Aracil M, Ramón y Cajal S, Hernández-Losa J. Epithelial-mesenchymal transition markers and HER3 expression are predictors of elisidepsin treatment response in breast and pancreatic cancer cell lines. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53645.
340. Tenbaum SP, Ordóñez-Morán P, Puig I, Chicote I, Arqués O, Landolfi S, et al. β-catenin confers resistance to PI3K and AKT inhibitors and subverts FOXO3a to promote metastasis in colon cancer. *Nat Med.* junio de 2012;18(6):892-901.
341. Topisirovic I, Culjkovic B, Cohen N, Perez JM, Skrabaneck L, Borden KL. The proline-rich homeodomain protein, PRH, is a tissue-specific inhibitor of eIF4E-dependent cyclin D1 mRNA transport and growth. *Embo J.* 3 de febrero de 2003;22:689-703.
342. Topisirovic I, Ruiz-Gutierrez M, Borden KLB. Phosphorylation of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E contributes to its transformation and mRNA transport activities. *Cancer Res.* 1 de diciembre de 2004;64(23):8639-42.
343. Topisirovic I, Siddiqui N, Lapointe VL, Trost M, Thibault P, Bangeranye C, et al. Molecular dissection of the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) export-competent RNP. *EMBO J.* 22 de abril de 2009;28(8):1087-98.
344. Topisirovic I, Siddiqui N, Orollicki S, Skrabaneck LA, Tremblay M, Hoang T, et al. Stability of eukaryotic translation initiation factor 4E mRNA is regulated by HuR, and this activity is dysregulated in cancer. *Mol Cell Biol.* marzo de 2009;29(5):1152-62.
345. Tsukiyama-Kohara K, Vidal SM, Gingras AC, Glover TW, Hanash SM, Heng H, et al. Tissue distribution, genomic structure, and chromosome mapping of mouse and human eukaryotic initiation factor 4E-binding proteins 1 and 2. *Genomics.* 15 de diciembre de 1996;38:353-63.

346. Tuhackova Z, Sovova V, Sloncova E, Proud CG. Rapamycin-resistant phosphorylation of the initiation factor-4E-binding protein (4E-BP1) in v-SRC-transformed hamster fibroblasts. *Int J Cancer*. 11 de junio de 1999;81:963-9.
347. Turjanski AG, Vaqué JP, Gutkind JS. MAP kinases and the control of nuclear events. *Oncogene*. 14 de mayo de 2007;26(22):3240-53.
348. Turner NC, Reis-Filho JS. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol*. abril de 2012;13(4):e178-185.
349. Ueda T, Sasaki M, Elia AJ, Chio IIC, Hamada K, Fukunaga R, et al. Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 10 de agosto de 2010;107(32):13984-90.
350. Ueda T, Watanabe-Fukunaga R, Fukuyama H, Nagata S, Fukunaga R. Mnk2 and Mnk1 are essential for constitutive and inducible phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E but not for cell growth or development. *Mol Cell Biol*. agosto de 2004;24(15):6539-49.
351. Vallejo-Gracia A, Bielanska J, Hernández-Losa J, Castellví J, Ruiz-Marcellan MC, Ramón y Cajal S, et al. Emerging role for the voltage-dependent K⁺ channel Kv1.5 in B-lymphocyte physiology: expression associated with human lymphoma malignancy. *J Leukoc Biol*. octubre de 2013;94(4):779-89.
352. Varmus H. The new era in cancer research. *Science*. 26 de mayo de 2006;312:1162-5.
353. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev*. junio de 2007;26:225-39.
354. Vega A, Barros F, Lleonart ME, Ramon y Cajal S, Carracedo A. HRAS1 minisatellite alleles in colorectal carcinoma: relationship to microsatellite instability. *Anticancer Res*. agosto de 2001;21(4A):2855-60.
355. Viniegra JG, Martínez N, Modirassari P, Hernández Losa J, Parada Cobo C, Sánchez-Arévalo Lobo VJ, et al. Full activation of PKB/Akt in response to insulin or ionizing radiation is mediated through ATM. *J Biol Chem*. 11 de febrero de 2005;280(6):4029-36.
356. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*. julio de 2002;2(7):489-501.
357. Volpon L, Osborne MJ, Capul AA, de la Torre JC, Borden KLB. Structural characterization of the Z RING-eIF4E complex reveals a distinct mode of control for eIF4E. *Proc Natl Acad Sci USA*. 23 de marzo de 2010;107(12):5441-6.
358. Von Der Haar T, Ball PD, McCarthy JE. Stabilization of eukaryotic initiation factor 4E binding to the mRNA 5'-Cap by domains of eIF4G. *J Biol Chem*. 29 de septiembre de 2000;275:30551-5.
359. Wendel H-G, Silva RLA, Malina A, Mills JR, Zhu H, Ueda T, et al. Dissecting eIF4E action in tumorigenesis. *Genes Dev*. 15 de diciembre de 2007;21(24):3232-7.
360. Wheater MJ, Johnson PW, Blaydes JP. The role of MNK proteins and eIF4E phosphorylation in breast cancer cell proliferation and survival. *Cancer Biol Ther*. 1 de octubre de 2010;10(7):728-35.
361. Whittaker S, Martin M, Marais R. All roads lead to the ribosome. *Cancer Cell*. 13 de julio de 2010;18(1):5-6.
362. Wouters BG, Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer*. noviembre de 2008;8(11):851-64.

363. Yanagiya A, Suyama E, Adachi H, Svitkin YV, Aza-Blanc P, Imataka H, et al. Translational homeostasis via the mRNA cap-binding protein, eIF4E. *Mol Cell*. 29 de junio de 2012;46(6):847-58.
364. Yang DQ, Kastan MB. Participation of ATM in insulin signalling through phosphorylation of eIF-4E-binding protein 1. *Nat Cell Biol*. diciembre de 2000;2(12):893-8.
365. Yano K, Ohshima S, Shimizu Y, Moriguchi T, Katayama H. Evaluation of glycogen level in human lung carcinoma tissues by an infrared spectroscopic method. *Cancer Lett*. 20 de diciembre de 1996;110:29-34.
366. Yoshizawa A, Fukuoka J, Shimizu S, Shilo K, Franks TJ, Hewitt SM, et al. Overexpression of phospho-eIF4E is associated with survival through AKT pathway in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de enero de 2010;16(1):240-8.
367. Zafon C, Obiols G, Castellví J, Ramon y Cajal S, Baena JA, Mesa J. Expression of p21cip1, p27kip1, and p16INK4a cyclin-dependent kinase inhibitors in papillary thyroid carcinoma: correlation with clinicopathological factors. *Endocr Pathol*. 2008;19(3):184-9.
368. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res*. 15 de noviembre de 1999;59(22):5830-5.
369. Zhou F, Yan M, Guo G, Wang F, Qiu H, Zheng F, et al. Knockdown of eIF4E suppresses cell growth and migration, enhances chemosensitivity and correlates with increase in Bax/Bcl-2 ratio in triple-negative breast cancer cells. *Med Oncol*. diciembre de 2011;28(4):1302-7.
370. Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, Klos KS, Lan K-H, Yang Y, et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. *Clin Cancer Res*. 15 de octubre de 2004;10(20):6779-88.
371. Zimmer SG, DeBenedetti A, Graff JR. Translational control of malignancy: the mRNA cap-binding protein, eIF-4E, as a central regulator of tumor formation, growth, invasion and metastasis. *Anticancer Res*. junio de 2000;20(3A):1343-51.
372. Zou MR, Cao J, Liu Z, Huh SJ, Polyak K, Yan Q. Histone Demethylase Jumonji AT-rich Interactive Domain 1B (JARID1B) Controls Mammary Gland Development by Regulating Key Developmental and Lineage Specification Genes. *J Biol Chem*. 20 de junio de 2014;289(25):17620-33.
373. Zuberek J, Wyslouch-Cieszynska A, Niedzwiecka A, Dadlez M, Stepinski J, Augustyniak W, et al. Phosphorylation of eIF4E attenuates its interaction with mRNA 5' cap analogs by electrostatic repulsion: intein-mediated protein ligation strategy to obtain phosphorylated protein. *RNA*. enero de 2003;9(1):52-61.

REFERENCIAS SOBRE ESTRATEGIA Y DIRECCIÓN PERSONAS

374. Llopis Casellas, Jaume; Ricart Costa, Joan Enric. *Qué hace un buen director? 15 historias de éxito* Editorial: Pearson, 2012.
375. Ricart Costa, Joan Enric ,La estrategia de negocio. Capítulos de libro bige36.2 dirección estratégica, liderazgo y dirección de personas. IESE Business School Univesity of Navarra.

376. Ricart Costa, Joan Enric. Strategy in the 21st Century: Business Models in Action. Nota técnica SMN-685-E IESE Business School Univesity of Navarra.
377. Ricart Costa, Joan Enric. Estrategia en el siglo XXI. Nota técnica SMN-685, IESE Business School Univesity of Navarra.
378. Prats, María; Elvira Rojo, Marta; Chinchilla Albiol, Nuria. Microsoft Spain: La nueva dirección del talento en recursos humanos; caso DPO-195. IESE Business School Univesity of Navarra.
379. Cruz, Hugo; Chinchilla Albiol, Nuria. Diversidad y paradigmas de empresa: un nuevo enfoque. Nota técnica DPON-93. IESE Business School Univesity of Navarra.
380. Cardona P Chinchilla N. Evaluación y desarollo de las competencias directivas. Nota técnica FHN-320. IESE Business School Univesity of Navarra
381. Porte ME. Que es la Estrategia? Nota técnica DGC 636. IESE Business School Univesity of Navarra-S07.
382. Nohria N. Sobre la estructura organizativa. Nota técnica 405 IESE Business School Univesity of Navarra.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA**

Excmo. Sr. Presidente; Excmo. Sr. Vicepresidente; Excmo. Sr. Secretario; Excmas. e Ilustrísimas Autoridades; Excmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores.

INTRODUCCIÓN

Hoy es uno de esos días que se encuentran marcados con letras de oro para la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), y ello debido a que se incorpora un nuevo miembro de número a esta ilustre corporación, lo que es sinónimo de vida, ilusión, renovación y progreso.

La RANM es una institución que comenzó su andadura en el primer tercio del siglo XVIII y que tras diferentes vicisitudes se consolidó en 1861 al pasar a ser Real Academia Nacional de Medicina. Tras ocupar diferentes edificios que albergaron su sede, en 1914 (ahora hace 100 años) por fin la RANM tuvo su emplazamiento definitivo en este señorial palacete en el que hoy nos encontramos. Constituida por cincuenta sillones de académicos numerarios, además de correspondientes y de honor, se trata de una institución científica y académica de la medicina española del máximo prestigio y abolengo, y santo y seña de la excelencia.

El júbilo de la RANM como institución por la entrada de un nuevo académico de número es sin duda compartido por todas las Sras y Sres Académicos que lo integran y desde luego, en mi caso más si cabe, por haber confiado la Junta Directiva de la RANM en mi persona para contestar formalmente al discurso de recepción que acabamos de escuchar, presentado por el nuevo académico de número Don Santiago Ramón y Cajal Agüeras. Para mí es un honor, un placer y una enorme responsabilidad recibirle en representación de la RANM.

El sillón que va a ocupar Santiago Ramón y Cajal Agüeras es el número 40 y está dedicado a la Anatomía Patológica ya que como no

podía ser de otra forma la junta de gobierno de la RANM decidió en su día tras la muerte del Prof. Julián Sanz Esponera acontecida en enero de 2013, que dicho sillón continuara estando asignado a una de las ramas más clásica y prestigiosa de la Medicina. Quisiera aquí recordar en estos momentos la enorme figura del Prof. Julián Sanz Esponera, así como sus dotes de gran maestro, sin olvidar su gran humanidad.

La historia de este sillón, el número 40, dedicado a la histopatología, es un claro reflejo de los avances de la investigación biomédica en España durante el siglo XX habiendo sido ocupado por algunos de los histólogos e histopatólogos de mayor resonancia en nuestro país. Entre ellos destacan los profesores Julián Sanz Ibañez, Fernando de Castro, Agustín Bullón Ramírez y el propio Julián Sanz Esponera. La Anatomía Patológica es sin duda alguna uno de los pilares de la medicina moderna. La palabra patología procede del griego, y corresponde al estudio (*logos*) del sufrimiento (*pathos*) y es la base de la anatomía patológica, la cual estudia los aspectos de la enfermedad a nivel celular morfológico, y para ello utiliza diversos métodos que comprende desde la patología molecular hasta la macroscópica; con análisis de los cambios observados en la microscopía (óptica y electrónica), y la macroscopía; y utilizando técnicas que van desde la histoquímica e inmunohistoquímica hasta la ultraestructura y todas las técnicas de patología molecular como el FISH y la PCR.

Para comprender la Anatomía Patológica es preciso saber que su desarrollo ha ido paralelo a los descubrimientos de las disciplinas más cercanas como la Anatomía, Fisiología, Física, Química, Inmunología, Microbiología, Patología Médica, Patología Quirúrgica y más recientemente de la Genética y de la Biología Celular y Molecular.

Más allá de Hipócrates, Galeno, Leonardo da Vinci y Vesalio, las verdaderas raíces de la anatomía patológica comienzan con el renacimiento cuando se empezaron a realizar las primeras autopsias en los teatros anatómicos de Basilea, Padua y Leiden a finales del siglo XVI, aunque la revolución conceptual llegaría en el siguiente siglo. En 1761 Giovanni Battista Morgagni (1682-1777) habla por primera vez en la historia de la medicina de la patología orgánica en su libro sobre «la sede y las causas de las enfermedades averiguadas mediante el arte de la anatomía», y establece así la correlación de la observación con el estudio de las alteraciones morfológicas para comprender las enfermedades. En 1801 Marie Francois Xavier Bichat (1771-1802), introduce el concepto de tejido en su libro «Anatomie Générale». Matthew Baillie (1761-1823) fue autor del primer libro sistemático dedicado a la anatomía patológi-

ca, publicado en Gran Bretaña y titulado «*Morbid Anatomy of some of the Most important Parts of the Human Body*» y que fue el inicio de la Escuela Británica de Patología del siglo XIX que continuó con Thomas Hodgkin, Thomas Addison, James Pager y Joseph Lister entre otros. Esta época se completa con Carl von Rokitansky (1804-1878) en Viena que llevó a cabo más de 30.000 autopsias durante su vida científica.

Sin duda alguna el microscopio fue el argumento de más peso para la creación de la Anatomía Patológica. Sus orígenes se remontan a 1665 cuando Robert Hooke publicó sus estudios sobre los tejidos vegetales utilizando un microscopio de 50 aumentos diseñado y construido por él mismo y con el que describió las primeras células vegetales. Más tarde Anton van Leeuwenhoek en 1670 observó ya células eucariotas y procariotas. En 1830 Theodor Schwann estudió la célula animal junto a Matthias Schleiden, a lo que siguió en 1831 la descripción del núcleo celular por Robert Brown; el citoplasma por Purkinje en 1839 y las mitocondrias por Kölliker en 1857. Ya en 1858 Rudolf Virchow postuló que todas las células provienen de otras células: «*omnis cellula e cellula*» lo que realmente fue una de las grandes revoluciones científicas de la historia de la medicina. Por todo ello Rudolf Virchow es considerado como el padre de la patología moderna. El último eslabón en la teoría celular fue la aportación de Santiago Ramón y Cajal que logró unificar todos los tejidos del cuerpo humano con la teoría celular, demostrando que el tejido nervioso está formado por células.

ANTECESORES Y GENÉTICA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Sin duda alguna toda la vida y trayectoria de Santiago Ramón y Cajal Agüeras está marcada por sus antecesores y por tanto por una huella genética de gigantes proporciones. Entre sus antecedentes familiares destaca obviamente Don Santiago Ramón y Cajal, tío bisabuelo, y figura que le ha marcado enormemente desde los primeros años de su vida, tanto por su apellido, como por su nombre, y por supuesto por la enorme tradición y concienciación familiar que había en su padre y en su familia más directa en Zaragoza.

Al sillón número 38 de la RANM le cabe el honor de ser el único ocupado por un Premio Nobel. Efectivamente en 1907 Don Santiago Ramón y Cajal entró en esta real casa a la que dio brillo y esplendor. El ha sido sin duda alguna el científico más significativo que ha dado España y uno de los más importantes de todos los tiempos. Sus apor-

taciones más relevantes fueron: primero, la terminación libre del axón de la neurona y las conexiones entre ellas, dando paso a la teoría de la neurona; segundo, la descripción de los circuitos neuronales de los centros nerviosos; y tercero, sus trabajos de investigación sobre la regeneración del tejido nervioso. En 1906 recibió el Premio Nobel de Medicina y en 1928 fue elegido Presidente de Honor de esta Corporación. Hoy este sillón lo ocupa desde febrero del 2004 y con todo merecimiento y esplendor el Prof. Antonio Campos Muñoz, Catedrático de Histología de la Universidad de Granada.

Para Santiago Ramón y Cajal Agüeras ha sido siempre un ejemplo la figura de Don Justo, el padre de Don Santiago y el padre de su bisabuelo Pedro, y que con tesón y esfuerzo, impulsó, motivó y moduló la carrera profesional de sus dos hijos. Su bisabuelo Pedro contribuyó de forma muy notable al estudio del sistema nervioso, especialmente a nivel de vertebrados inferiores, corroborando los descubrimientos de su hermano Santiago, con el cual trabajaba estrechamente. Durante muchos años estudió también con técnicas argénticas el sistema nervioso y pudo proporcionarle a su hermano imágenes y dibujos a nivel de anfibios y peces teleósteos donde se podía visualizar de forma muy clara la independencia de las células neuronales entre sí. Don Santiago en muchas ocasiones apuntó que la colaboración y apoyo de su hermano habían sido inigualables. Ambos compartieron algunos premios nacionales e internacionales. Su bisabuelo, Don Pedro, se dedicó posteriormente más a la actividad clínica y quirúrgica. Es importante destacar de él su enorme versatilidad, con una gran formación en obstetricia y ginecología, donde escribió diversos trabajos de investigación histológica en ovario y endometrio, con trabajos pioneros sobre los efectos de la radioterapia o el «radium» en los tumores malignos, habiendo sido un impulsor de su introducción en España. Llegó a tratar personalmente cientos de pacientes, a nivel de la patología ginecológica al comienzo del siglo XX. Además desde un punto de vista clínico, fue un médico completo e incluso describió por primera vez la fiebre de malta en la comunidad aragonesa.

Su abuelo Pedro fue también catedrático, primero de Anatomía Patológica, y posteriormente de Patología General. Hizo la tesis doctoral con su tío, Don Santiago, en Madrid, en estudios histológicos del bazo, y se dedicó fundamentalmente a la investigación oncológica, tanto clínica como histopatológica. Tuvo notables contribuciones y en su momento, fue pionero en el estudio de la implicación de virus y cáncer, con modelos experimentales que tenía en su propia casa en un

laboratorio particular. También estudió la relación entre el estroma y los tumores, y la importancia de determinar sus diversos tipos en el pronóstico y evolución de los mismos.

Posteriormente en la siguiente generación, destaca su tío Santiago Ramón y Cajal Junquera, que fue catedrático de Anatomía Patológica, y con el cual Santiago Ramón y Cajal Agüeras prácticamente no ha coincidido ni en su vida familiar ni en la profesional.

Finalmente su padre, Pedro Ramón y Cajal Abelló, ginecólogo de profesión que aunque no se dedicó a la investigación ni a la histopatología, siempre defendió enormemente todo el trabajo y labor de su padre, abuelo, bisabuelo y tío abuelo. El supo trasladar a nuestro nuevo académico desde muy pequeño una gran ilusión y entusiasmo por la importancia de la investigación en medicina, y sobre todo por la trascendencia del esfuerzo personal que habían realizado sus familiares, sabiendo transmitir con una pasión extraordinaria y con auténtica admiración todo lo realizado por su padre, abuelo, bisabuelo y tío abuelo. Para Santiago Ramón y Cajal Agüeras ha sido siempre una gran responsabilidad, que incluso a veces ha llegado a sentir como una losa, intentar hacer algo mínimamente parecido a lo que ellos hicieron, en el contexto de su generación con todos los nuevos avances moleculares.

Es importante e interesante señalar que por vía materna los antecedentes son totalmente diferentes, con una familia de empresarios dedicados al mundo de la joyería, y con unos principios humanos y personales distintos. Aunque el ambiente siempre fue de humanidad, amistad y cariño, todo ello generaba un contraste entre dos familias que vivían realidades diferentes: el mundo empresarial por un lado y el mundo académico y científico por otro.

BIOGRAFÍA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Santiago Ramón y Cajal Agüeras nació en Zaragoza el año 1959, un 1 de mayo, curiosamente el mismo día en el que nació su tío bisabuelo, solo que 107 años más tarde. Nace el mismo año en que a Severo Ochoa le dan el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por haber sido capaz de sintetizar el ARN, tras el descubrimiento de la enzima polinucleótido fosforilasa. Santiago es el cuarto de cinco hermanos. Toda su infancia y juventud transcurrieron en su ciudad natal, donde cursó el bachillerato y la carrera de medicina. Desde muy pequeño estuvo muy motivado con el tema de la responsabilidad personal a la hora de

sacar las mejores notas en el colegio de los jesuitas donde estuvo desde los 5 hasta los 17 años. Quería estar a la altura de las circunstancias y al punto eso le presionaba que si no sacaba un nueve o un diez en los exámenes Santiago se echaba a llorar. Posteriormente tuvo un periodo de adolescencia un tanto movido que se rompió abruptamente con un accidente de coche muy grave a los 17 años, justo un mes antes de empezar la universidad. Estuvo una semana ingresado en la UCI, en coma, después de haber perdido el bazo, haber tenido una fractura hepática, neumotórax traumático, y fisura de órbita. Para Santiago fue un «shock» físico y emocional enorme que le hizo mirar de nuevo a la infancia y centrarse a partir de entonces casi exclusivamente en el estudio y en la vida académica.

Empezó su carrera universitaria en la Facultad de Medicina de Zaragoza, donde se licenció con premio extraordinario en 1982 y donde ya estuvo vinculado a diversos laboratorios durante toda la carrera. Entre las personas que más han influido en él es necesario destacar la figura del profesor Grande Covián, que daba clases de bioquímica en la Facultad de Químicas, y que para Santiago fue un auténtico referente y mentor. Recuerda perfectamente tener a los 19 años dudas (que todavía mantiene en el momento actual), de si dedicarse sólo a la actividad científica, a la actividad asistencial o mantener ambas. El profesor Grande Covián, después de un año, le dijo: «Santiago, lo que tienes que hacer es Medicina, sacar las mejores notas posibles, y luego ya tendrás tiempo de hacer Bioquímica o irte a Estados Unidos y hacer investigación». Le recomendó que, en primer lugar, hiciese Medicina lo mejor que pudiese. Y eso fue lo que hizo. Con toda la admiración que el tenía al profesor Grande Covián, estas palabras fueron auténticos referentes y a partir de ahí se centró en estudiar lo máximo posible. Durante 2 años estuvo en el Departamento de Bioquímica con el profesor Andrés Pie y Armando Giner y, posteriormente, 4 años como alumno interno pensionado en Anatomía Patológica, con el profesor Sanz Esponera, que, desde aquel momento hasta su fallecimiento, ha sido siempre su gran mentor, amigo y referente en el mundo científico y académico de Santiago.

FORMACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

Al terminar la carrera y antes de empezar el servicio militar, Santiago se examina del MIR, siendo preciso destacar que la primera vez que

se presenta obtuvo el número 1 en el examen, en una convocatoria de más de 20.000 compañeros, y el número 2 en la valoración final, cuando se tenían en cuenta también las notas medias de cada uno. Al estar en la «mili» Santiago no puede tomar posesión de su plaza y al año siguiente se tiene que volver a presentar, y ya teniendo en consideración la puntuación extra del premio extraordinario de carrera, así como las notas de doctorado, obtuvo el número uno final de la evaluación MIR del año 1983. Eligió para formarse la Fundación Jiménez Díaz, con el profesor Oliva, ya que en aquellos momentos pensaba era el lugar más completo de formación en la especialidad de Anatomía Patológica. De aquellos años de la residencia Santiago destaca al propio profesor Oliva, que fue una persona humana y entrañable, y que siempre le motivó, animó e impulsó a que desarrollara sus inquietudes personales, que él conocía perfectamente. De los compañeros de aquella época, Santiago recuerda con cariño al profesor Sarasa, al profesor Antonio Barat, y a la Dra. Renedo, entre otros. Durante la residencia pudo hacer una estancia de dos meses en el Sloan Kettering de Nueva York para empezar a familiarizarse con el mundo norteamericano, al cual admira profundamente, y donde conoció al profesor Carlos Cordón y a otros patólogos de aquella época. Santiago recuerda con cariño y entusiasmo a la profesora Pilar Garín, que estaba en esos momentos en el Sloan Kettering de Nueva York y que también supuso una gran ayuda y apoyo, convirtiéndose en un referente para su vida personal y profesional. También en aquella estancia conoció a varios investigadores de cáncer, algunos de ellos españoles, con los cuales sigue manteniendo una gran relación, como los doctores Paco Real, Jaume Reventós, Anna Messeguer y José Baselga.

A Santiago le gusta destacar los dos grupos que para él han sido de especial relevancia personal y profesional. El primero es el profesor Nahum Sonnenberg de Canadá, de la Universidad de McGill, con el que mantiene una muy buena relación que data ya de varios años, desde que comenzó a trabajar en el mundo de la señalización celular, y que ha sido y es un gran apoyo profesional, y una persona que le sirve de ejemplo científico y de dedicación continua. El segundo corresponde a los miembros del IESE (Instituto de Estudios Superiores de la Empresa), con los que ha compartido durante 7 meses un programa de desarrollo de directivos que le han transmitido una forma de gestión, relación y motivación francamente increíbles para él. De ellos Santiago destaca su enorme personalidad, talento y humanidad.

Posteriormente, al terminar el periodo de la residencia, Santiago trabajó como patólogo general en el Hospital General de Móstoles

durante el año 1988, un periodo que él considera de formación y que le resultó muy útil para tener contacto con la realidad y adquirir experiencia. Pero inmediatamente se traslada a EEUU, a la Universidad de Yale, donde hizo un post-doctoral en los años 1989 y 1990 gracias a una beca FIS del Instituto Carlos III con el profesor Juan Rosai y el Dr. Paolo Dotto. Estos casi dos años en la Universidad de Yale fueron extraordinarios para Santiago, tanto desde un punto de vista humano como profesional. Se introdujo así en el mundo de la Biología Molecular y de la Biología Celular, y ahí es donde se da cuenta de la gran heterogeneidad e importancia de la integración de todas las técnicas posibles para llegar al mejor diagnóstico histopatológico y clínico. Ambos fueron mentores de Santiago, a nivel profesional y científico, destacando las enseñanzas diarias del profesor Juan Rosai a nivel de la patología diagnóstica, y del Dr. Dotto a nivel de investigación, fundamentalmente.

Durante su etapa de formación Santiago toma una decisión importantísima, ya que además de querer ser un anatomopatólogo en toda su extensión, está decidido a convertirse en un experto de la patología molecular.

Y es que efectivamente en el siglo XX la Biología Molecular va a revolucionar la Anatomía Patológica. El ADN había sido descrito por primera vez por Friedrich Miescher en 1869 en la Universidad de Tübinga quien le llamó nucleina, pero fue en 1919 cuando Phoebus Levene identificó que un nucleótido estaba formado por una base nitrogenada, un azúcar y un fosfato. En 1928 Frederick Griffith describió la función biológica del ADN, lo que fue complementado en 1944 por Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty, y en 1952 por Alfred Hershey y Martha Chase que mostraron el papel exclusivo del ADN en la herencia. En 1953 James Watson y Francis Crick propusieron el modelo de la doble hélice del ADN lo que fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en 1962. Todo ello había sido completado por Severo Ochoa con la síntesis del ARN y por Arthur Kornberg con la del ADN, trabajos por los que ambos recibieron el Premio Nobel en 1959.

El concepto de gen es clave en la patología molecular moderna por sus implicaciones genéticas y en particular en el cáncer. A partir de las teorías de Gregor Johann Mendel desarrolladas en 1866, George Beadle fue el primero en proponer en 1945 la hipótesis de «un gen, una proteína». Previamente en 1910 Francis Peyton Rous en el Instituto Rockefeller había conseguido transmitir el sarcoma de pollo mediante la inyección a gallinas de un extracto de cultivo celular tumoral, ponien-

do de esa manera la primera piedra en la historia de los oncogenes y sus relaciones con los virus. Por estos trabajos recibió el Premio Nobel en 1966. Sin embargo no será hasta los años 80 del siglo XX cuando se establece de manera definitiva que el cáncer es una enfermedad relacionada con los genes gracias a los trabajos de Robert A. Weinberg, Geoffrey M. Cooper, Michel Wigler y Mariano Barbacid. Comienza así la Patología Molecular moderna y la descripción de los genes reguladores (protooncogenes y genes supresores), y a conocerse la importancia de las vías de señalización (factores de crecimiento, receptores, señalización intracelular e intranuclear).

Más unido a lo anterior y desde luego no menos importante, durante el último tercio del siglo XX y en los primeros años del siglo XXI, se produce un gran desarrollo tecnológico: PCR, tecnologías de ADN recombinante, secuenciación Sanger, chips de ADN, microarrays y más recientemente la secuenciación masiva paralela. En este progreso hay que destacar la figura de Kary Mullis que desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 1986 y por el que le dieron el Premio Nobel en 1993. Finalmente en el año 2011 se describe el genoma humano.

Conozco personalmente a Santiago Ramón y Cajal Agüeras desde hace muchos años, pero cuando hemos comenzado a tener un contacto más estrecho ha sido en los últimos años en que nuestras respectivas especialidades (la Oncología Médica en mi caso, y la Anatomía Patológica en el suyo) se han encontrado en este nuevo campo de la medicina molecular. Es verdad que la colaboración entre estas especialidades data de muchos años atrás, dado que el diagnóstico histopatológico de los tumores es una necesidad en la clínica. Nuestras especialidades son básicas para un correcto enfoque del paciente con cáncer y en su virtud la medicina multidisciplinaria y el trabajo conjunto en los comités de tumores. El papel de la Anatomía Patológica ha sido esencial fundamentalmente en el campo del diagnóstico y por tanto como juez supremo de todas las decisiones clínicas. Siempre se ha dicho que los pilares del enfoque del paciente con cáncer se ha basado en los tres mosqueteros que en realidad eran cuatro: la cirugía, la radioterapia, la oncología médica y la anatomía patológica. Siendo todo ello verdad no es menos cierto que la sublimación de la oncología médica y de la anatomía patológica convergen a partir de la entrada en el presente siglo de la medicina molecular. El oncólogo precisa algo más que el diagnóstico, necesita una medicina en la que las técnicas moleculares puedan establecer en el tumor la existencia de mutaciones o sobreex-

presiones de genes que no solo son determinantes para el diagnóstico, sino que en muchos casos son claves para predecir la respuesta a los nuevos fármacos basados en las dianas moleculares. Se hace preciso conocer el estado de ciertos genes, como la sobreexpresión del Her2 en el cáncer de mama y estómago, las mutaciones del c-Kit y del PDGFR en los GIST, la presencia de mutaciones del EGFR y la translocación ALK en el cáncer de pulmón, las mutaciones en BRAF en el melanoma, las mutaciones del RAS en el cáncer de colon, etc. Ha nacido la medicina predictiva y por ende la medicina personalizada. Sin embargo en el año 2.000 los hospitales no estaban preparados para este gran salto: ni el clínico ni el patólogo tenían suficientes conocimientos moleculares y las técnicas necesarias para esta nueva medicina no estaban implementadas. De esta necesidad, se genera la virtud, y así, el clínico, el oncólogo médico se convierte en un oncólogo clínico molecular y el anatomicopatólogo en patólogo molecular. Se precisa para ello un esfuerzo descomunal, de gigantes, para no solo atender a las necesidades de esta nueva medicina del siglo XXI sino para preparar las generaciones venideras. Este esfuerzo en el conocimiento es seguido por una ingente inversión en las técnicas moleculares, muy caras al principio y más baratas en el momento actual. Lógicamente el desarrollo de esta nueva medicina ha sido desigual y asimétrico en los hospitales españoles y gracias al impulso de los líderes se va instaurando esta nueva forma de hacer medicina, ya en los servicios de oncología médica, mediante la generación de laboratorios de oncología molecular traslacionales, o directamente en los servicios de anatomicía patológica. Al principio ha habido que desarrollar centros de referencia, ya que no todos los hospitales estaban preparados para dar una respuesta inmediata. En este esfuerzo de buscar recursos para la investigación, en la organización de programas de formación, en la realización de consensos, en distintos comités de trabajos, y de asesoramiento, Santiago y yo hemos coincidido en un sinfín de ocasiones. Diría más y es que hemos sido afortunados de poder actuar como pioneros de esta nueva medicina en España que no ha hecho sino comenzar. Por lo tanto nuestras especialidades se han aproximado enormemente y con ello nuestros lazos personales de admiración, respeto y amistad.

De esta manera el anatomicopatólogo de hoy se ha convertido a la par en patólogo molecular e incluso clínico ya que participa activamente en las decisiones que afectan directamente a los pacientes.

En el momento actual la anatomicía patológica es una de las especialidades médicas reconocida por Ley con una duración para la forma-

ción vía MIR de 4 años y que de acuerdo al BOE del 10 de octubre de 2006 se define como «la rama de la Medicina que se ocupa a través del estudio de muestras biológicas, de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades, por medio de técnicas morfológicas y en su caso de otras que las complementen. El fin primordial es el diagnóstico correcto de autopsias, biopsias, piezas quirúrgicas y citologías.

Santiago ha hecho un gran esfuerzo para adaptarse a estos cambios y convertirse en un líder en el campo de la patología molecular, haciendo buena la famosa frase de Charles Darwin cuando dice «no sobreviven las especies más fuertes, ni las más inteligentes, sino las que mejor se adaptan al cambio».

ACTIVIDAD ASISTENCIAL

La verdadera actividad asistencial de Santiago comienza a su vuelta de Estados Unidos. Obtiene una plaza de médico adjunto de anatomía patológica en la Clínica Puerta de Hierro, donde estuvo desde el año 1990 hasta 1998 cuando pasa a ser jefe clínico, cargo en el que permanece hasta el año 2003. Allí dirigió la Unidad de Patología Molecular encargándose de los estudios de inmunohistoquímica y moleculares del departamento. Para Santiago aquellos años fueron una época que recuerda con una sensación mixta. Los primeros años fueron duros, con un enorme contraste de medios entre los que había tenido en Estados Unidos y con los que se encontró en el nuevo departamento. Tuvo que empezar prácticamente de cero, pidiendo proyectos FIS al Instituto Carlos III, y ayudas externas para realizar sus trabajos. En este sentido fue fundamental la ayuda que recibió del profesor Ricoy y de todos los que estaban en esos momentos en el FIS, que confiaron en él y que le apoyaron desde el primer momento. También contó con el apoyo del profesor Segovia Arana, director gerente de Puerta de Hierro por entonces, y con el que siempre ha tenido una estrecha relación. Santiago comenta con frecuencia que el Prof. Segovia confió en él y que le ayudó en todo lo que pudo.

Durante su estancia en el Hospital Puerta de Hierro a Santiago Ramón y Cajal Agüeras le conceden el Premio Nacional de Investigación en Oncología para jóvenes investigadores que otorgaba la diputación de Soria, y ello le obliga a dar una conferencia para recoger el premio. Después de la conferencia, habló con el Sr. Núñez Feijoo, por entonces Director General del Insalud, transmitiéndole sus sinsabores de aque-

lla época en Puerta de Hierro y sus inquietudes por volver a Estados Unidos o cambiarse de hospital. Nuñez Feijó no solo le apoyó para que siguiera en Madrid, en la Clínica Puerta de Hierro, sino que impulsó que remodelaran y rehabilitaran mejor el laboratorio donde estaba trabajando y que tuviera una jefatura clínica desde la que pudiera dirigir una Unidad de Patología Molecular.

A pesar de los sinsabores que tuvo Santiago, de esta etapa, guarda un recuerdo entrañable del grupo de investigación que montó en Puerta de Hierro, destacando Ricardo Sánchez Prieto con el que trabajó codo con codo durante más de 10 años, así como sus primeros estudiantes de doctorado, con los que mantiene una estrecha relación, como Juan Guinea, Javier Hernández, Matilde Leonart, Pilar Martín, Víctor Sánchez, etc. De aquella época, Santiago también tiene un recuerdo imborrable de la relación que tuvo con el Dr. Juan Carlos Lacal durante varios años, y con la Dra. Clara Salas del servicio de Anatomía Patológica, que siempre fue un gran apoyo humano y profesional. También Santiago contó a nivel clínico con la complicidad de un gerente del que guarda un extraordinario recuerdo en Madrid, el Dr. José Luis de Sancho, con el cual tuvo una muy buena relación.

Posteriormente, en el año 2003, y fruto de sus inquietudes y de la búsqueda siempre de nuevos horizontes aterriza en Barcelona. En un principio su destino era el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo con el profesor Jaime Prat, con el cual ya había firmado prácticamente la plaza. Pero Santiago fue tentado por el Hospital Valle de Hebrón, comenzando por el Dr. José Baselga, y el propio gerente; y así, en el mismo avión que le llevaba a Barcelona cambió su idea y su rumbo hacia otro hospital, pasando de irse del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, al Hospital Valle de Hebrón como Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, plaza que finalmente obtiene por concurso-oposición en el año 2005.

En el Hospital Valle de Hebrón lleva ya Santiago once años. Los primeros también fueron duros, ya que tuvo que impulsar diversas áreas, atraer residentes, implementar el nuevo laboratorio de Patología Molecular, crear el grupo de investigación, en fin, empezarlo todo de nuevo. No obstante, allí Santiago sintió el gran apoyo y confianza de sus compañeros del Hospital Valle de Hebrón, a todos los niveles, tanto clínicos, de laboratorio como a nivel administrativo. Fruto de todo ello consiguió generar uno de los servicios más punteros y activos del país, con una gran actividad asistencial así como un enorme desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares. Su servicio es hoy centro

de referencia y excelencia de diversas compañías multinacionales, como Merck, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Amgen, Qiagen, etc.

En esta etapa de su vida en Barcelona, donde continúa su quehacer diario, Santiago no ha estado solo. Sin duda alguna es preciso destacar la ayuda y amistad de Javier Hernández, que se fue con él de Madrid a Barcelona y que le ayudó muchísimo a montar el laboratorio de Biología Molecular en las primeras etapas, y que actualmente sigue siendo un auténtico apoyo. También coincidió en Barcelona durante varios años con Juan Emilio Feliu, que estuvo en Puerta de Hierro durante 20 años, y que, como director del Instituto de Investigación del Valle de Hebrón, también tenía una buena sintonía. Del resto de su servicio, a nivel clínico, es preciso destacar el apoyo de la Dra. Allende, la Dra. Torán y la Dra. Tallada como jefes clínicos, y en general de todo su equipo del que se siente sumamente agradecido.

ACTIVIDAD DOCENTE

Santiago, durante los últimos casi 30 años, ha intentado siempre en su vida profesional compaginar el trabajo asistencial, el trabajo científico y el trabajo académico. Fruto de ello ha tenido diversos premios y consideraciones, como así constan en su currículum, pero conseguir llegar a ser catedrático fue difícil y tedioso. Desde que terminó la carrera y leyó la tesis doctoral a los 25 años, siempre quiso hacer carrera universitaria, fundamentalmente porque pensaba que eso era lo que tenía que hacer y además le tocaba (la historia familiar era un contundente argumento). Pero las cosas, por diversas circunstancias, fueron torciéndose tanto en Madrid, a nivel de promoción dentro del departamento de la Universidad Autónoma de Madrid, como luego en Barcelona. Santiago obtuvo la propuesta de promoción a Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Madrid en el año 2001, y fue habilitado por la Agencia por la Calidad del Sistema Universitario de Cataluña con la acreditación de «Recerca Avancada», equivalente a Catedrático en el 2004. En 1997 había logrado que se le concediera la exención de requisitos para concursar a plazas de catedrático por acuerdo del Consejo de Universidades. Y llegaron las oposiciones: en total tres intentos para finalmente habilitarse de Catedrático. Santiago compara aquella experiencia de las oposiciones como «la mili» en algún sentido, experiencia dura, pero que deja un poso y un recuerdo que puede servir para fortalecerse a sí mismo. La sensación de injusticia

que vivió, los síntomas de favoritismos, amiguismos o «lobbies» que percibió produjeron una sensación frustrante en su persona. Finalmente, y gracias a un tribunal en el que estaban entre otros el profesor José Jerónimo Navas, el profesor Hugo Galera, y el profesor Ortega, pudo obtener la cátedra hace más de 7 años, en el año, 2007 y así dedicarse más intensamente a sus actividades.

Lo mismo le pasó a su tío bisabuelo (Don Santiago) que también sufrió los amargores de la derrota por dos veces antes de ser triunfador. Así se refleja en el discurso de Federico Oloriz en su contestación al pronunciado por Don Santiago Ramón y Cajal al ingresar en esta RANM el 30 de junio de 1907. Literalmente decía que «éste había sido vencido en las dos jornadas, sin que la historia haya justificado después el éxito de los vencedores».

Estas frustraciones que Santiago al igual que su tío-bisabuelo vivieron con las oposiciones resultan cuando menos familiares para las últimas generaciones de profesores de universidad y más aún para aquellos que se quedaron en el camino de una trayectoria universitaria que en definitiva determinaba el ser o el no ser.

Cuando uno mira hacia el primer tercio del siglo XX y analiza el sistema de acceso a Catedrático comprende la dureza de aquellas pruebas, en un sistema eso sí transparente y público, pero que sin duda no siempre fue justo, y ello, no solo por parte de los miembros de los tribunales sino incluso entre los propios opositores con las famosas «trincas». La influencia de las escuelas, de la misma política y de la singularidad de la época, convirtieron estas oposiciones en un calvario para muchos, y desde luego más en una meta que en un medio en sí mismo para una carrera docente, asistencial e investigadora. Se libraba una batalla con triunfadores y vencidos.

En 1965 se publica la Ley 83/1965 de 17 de julio sobre Estructura de las Facultades Universitarias y su Profesorado. Su misión fundamental era aumentar el número de profesores que se había quedado pequeño frente al incremento de los alumnos. Aparecen dos nuevas figuras: la del Profesor Agregado y los Departamentos. Los Profesores Agregados se sitúan como una categoría intermedia entre el Catedrático ordinario y el Profesor Adjunto, el cual se sigue nombrando a través del informe oportuno del Catedrático, y por un periodo limitado de entre los doctores que fueran Prof. Ayudantes de Clases Prácticas.

Con todo ello se consiguió efectivamente dotar a la Universidad de un mayor número de profesorado, si bien pronto comenzaron a surgir problemas derivados de la falta de definición del cometido y el con-

tenido de los Prof.Agregados, y del propio Departamento así como de la temporalidad de los Prof.Adjuntos que hacía difícil una proyección científica y académica de futuro.

Con esta situación en 1970 se promulga la Ley General de Educación (Ley 14/1970 de 4 de Agosto), y a través del Decreto 1907/1971 de 15 de julio, se crea el Cuerpo de Profesores Adjuntos de Universidad, al que se accede por concurso restringido de entre los Profesores Adjuntos de Universidad que en ese momento existían, y una vez resuelto este, por concurso-oposición restringido entre los profesores no numerarios que reunieran una serie de requisitos y siempre que hubiera plazas vacantes. El destino de todos estos Prof.Adjuntos será el de la propia Universidad en la que trabajaban previamente.

Este periodo duró poco ya que en definitiva eran procedimientos muy restrictivos en el que se trataba de crear un cuerpo de Profesores Adjuntos, pero que no daba opciones reales de participación abierta. En esa situación en 1975, se promulga el Decreto 2212/1975 de 23 de agosto, seguido de la orden de 23 de agosto de 1976, por los que se regulaba el procedimiento para la provisión ordinaria de Prof.Adjuntos. Se establece un concurso-oposición a nivel nacional y el acceso a Catedráticos se haría entre Profesores Adjuntos y sus plazas convocadas por las propias universidades.

Llega el periodo democrático y con ello la Constitución Española de 1978 lo que indudablemente produce un gran impacto a todos los niveles en la universidad. Aumenta el número de estudiantes, la cultura se extiende y la propia Constitución habla en el número 10 de su artículo 27 de la autonomía de las Universidades, lo que obliga a un nuevo reparto de competencias. En esa situación se promulga en 1983 la LRU (Ley de Reforma Universitaria) de 11/1983 de 25 de agosto. En definitiva dicha Ley viene a potenciar la estructura departamental, a crear cuatro cuerpos de funcionarios docentes (Catedrático de Universidad, Profesor Titular de Universidad, Catedrático de Escuela Universitaria y Profesor Titular de Escuela Universitaria), y a desarrollar la carrera docente. En esencia las partes que más nos interesan aquí es que se transforman en Catedráticos de Universidad los Profesores Agregados existentes y además se quedan en sus propias plazas, lo que generaría problemas de competencia en no pocos lugares y la división de la enseñanza en muchos otros. Por otro lado la convocatoria de Profesores Titulares sería competencia de cada universidad. La endogamia fue el peor efecto secundario de este nuevo sistema, de modo que se puso en peligro el respeto a los principios de méritos y por supuesto la movilidad del profesorado. Cada quien debía

prepararse su terreno «ad hoc» en su propia casa en la que trabajaba desde hacía años, sin ninguna posibilidad de que alguien venido de otra universidad pudiera obtener una plaza que estaba juzgada por una comisión constituida por dos miembros de la propia universidad. En este situación los localismos, el provincianismo, y el caciquismo se hicieron presentes en las Universidades Españolas y por ende en las Facultades de Medicina. Por otro lado comenzaron a crearse nuevas Facultades a las que se incorporaron profesores no siempre suficientemente preparados para la vida docente, académica, asistencial y de investigación. El peligro de la mediocridad se hacía latente.

En el año 2001 se intenta paliar el deterioro creado mediante la promulgación de la LOU (Ley de Ordenación Universitaria de 6/2001 de 21 diciembre). Su objetivo era mejorar la calidad de la actividad docente, de investigación y de gestión, y desde luego favorecer la movilidad del profesorado. Para ello se crea la habilitación nacional como procedimiento de acceso al primer nivel del profesorado numerario (Prof.Titular) mediante un concurso-oposición. Conseguida la habilitación será necesario posteriormente ganar la plaza por concurso de acceso en la universidad correspondiente en un plazo de dos años para pasar a ser Prof.Titular Numerario. El sistema será muy similar para la habilitación de Catedráticos.

Sin embargo el sistema de oposiciones está definitivamente tocado del ala y desprestigiado, siendo globalmente rechazado por la sociedad, lo que hace que las autoridades miren modelos instaurados en otros países que son menos traumáticos y que atiendan fundamentalmente al principio de méritos y que sea totalmente transparente. Es el año 2007 y se promulga la Ley Orgánica 2/2007 de 12 de abril. Se legisla que el acceso a Profesores Titulares y Catedráticos se hará mediante una acreditación nacional, para lo que se crean comisiones específicas que analizarán la documentación que remitan los interesados. La competencia de dicha acreditación recae en el Ministerio de Educación que a su vez delega en la ANECA (Agencia Nacional de Acreditación). Se establece un baremo de méritos docentes, de investigación, asistenciales y de gestión, y las comisiones que lo juzgan pertenecen al área correspondiente. No hay ninguna prueba de presencia física. Tras esta primera fase de acreditación para obtener plaza de Profesor Titular o de Catedrático será preciso ganar el concurso correspondiente que cada universidad convoque.

Podemos decir que este sistema en su fase de acreditación es transparente, de ámbito nacional y público, que son tres requisitos absolu-

tamente indispensables. Dado que se basa en un sistema de méritos, el interesado que conoce las reglas del juego prepara su «curriculum vitae» en bases a las correspondientes exigencias, siendo una de las más importantes las publicaciones. Uno de los defectos del sistema es que en las publicaciones se tiene en cuenta fundamentalmente el factor de impacto de la revista y no tanto el trabajo realizado por cada uno de los firmantes. Siendo consciente de ello el meritorio se dedicará a buscar alianzas con grupos de trabajo potentes que le asegure ese impacto. Lamentablemente no se debate cual es su verdadera implicación y contribución en un trabajo de investigación al no haber discusión sobre la materia con él. Quizás lo más objetivo es la participación como investigador en proyectos de investigación, si bien en caso de que este tema sea insuficiente puede ser compensado simplemente con otros apartados. Los concernientes a gestión, comisiones, etc, pueden ser logrados con facilidad. En definitiva esta primera fase de acreditación se basa en indicios secundarios de tipo cuantitativo sin entrar en el contenido.

La segunda fase, la de acceso-concurso a la universidad correspondiente por parte de los acreditados es más peligrosa. Por un lado la crisis económica está llevando a una situación en la que raramente se convocan plazas, lo que está generando una desertización en la enseñanza, y desde luego un acúmulo muy importante de profesores titulares y catedráticos acreditados. Lo anterior podría ser una ventaja ya que supuestamente se podrían presentar varios concursantes a cada una de las plazas y así poder ser más competitivos y elegir al mejor. Sin embargo la presión local del sistema, del propio acreditado, los compromisos de las autoridades universitarias, etc, está llevando a que cada plaza a convocar tenga nombre y apellidos, a que los nombramientos de las personas que componen los tribunales estén dirigidos, y que la denominación de la plaza se ajuste a los perfiles de los acreditados y no a las necesidades docentes. Se duplican así plazas, se pierden las necesarias y el concurso libre se convierte en un coto cerrado donde de nuevo aparece la endogamia.

En definitiva el sistema de acceso al profesorado en la universidad sigue adoleciendo de defectos muy importantes que pone en peligro flagrante la incorporación de la excelencia, y habiéndose creado un sistema de entrada a través de baremos y de años que está más cerca de la meta en la vida de una persona que del inicio de su carrera asistencial, docente e investigadora. Nuestros jóvenes por tanto llegarán tarde y a destiempo al profesorado lo que compromete seriamente el futuro de las instituciones universitarias.

De la actividad docente de Santiago Ramón y Cajal Agüeras cabe destacar que desde 1980 hasta la actualidad fue Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de Zaragoza; Profesor de Histología y Anatomía de la Escuela Universitaria de Enfermería de Zaragoza; ya en Madrid en la Universidad Autónoma fue Profesor Honorario del Departamento de Anatomía Patológica; Profesor Asociado; Coordinador del Doctorado y de Investigación; y Secretario del Departamento de Anatomía Patológica. Por último en la Universidad Autónoma de Barcelona ha sido Profesor Titular Interino de Anatomía Patológica; Coordinador del Tercer Ciclo del Departamento de Ciencias Morfológicas; Coordinador del Curso de Anatomía Patológica y finalmente Catedrático de Anatomía Patológica. Desde 2004 es el coordinador de la asignatura de Anatomía Patológica de la unidad docente del Hospital del Valle de Hebrón con más de 110 alumnos en la Universidad Autónoma de Barcelona.

Su preocupación por la transmisión del saber y por iniciar a los médicos más jóvenes en la investigación le ha llevado a dirigir 10 tesinas y un total de 13 tesis doctorales además de estar implicado en el momento actual en dirigir otras 6. Como profesor organizador ha dirigido 8 cursos de doctorado, diversos cursos de formación y 4 cursos de verano.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA E INVESTIGADORA

Es a destacar que, ya desde sexto de carrera se introdujo en la investigación, especialmente a nivel del sistema nervioso, con objeto de hacer la tesis doctoral lo antes posible. Dicha tesis la empezó con el doctor Luis Martínez Millán y fue codirector el profesor Vicente Calatayud. De esa manera obtiene el grado de Doctor con Sobresaliente «cum laude» en 1985, con el trabajo titulado «Desarrollo postnatal de neuronas con somatostatina y péptido intestinal vasoactivo. Estudio inmunohistoquímico y ultraestructural». Se introduce así en el mundo de la investigación experimental, a nivel murino, y en conejos, donde estudió el desarrollo postnatal y de neuronas peptidérgicas a nivel de la corteza cerebral durante el desarrollo embrionario en dichos modelos experimentales. Dicho trabajo lo terminó durante la realización de su periodo militar y pudo leer la tesis cuando era residente de segundo año de Anatomía Patológica en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

A nivel de investigación, en Barcelona comenzó una nueva línea de trabajo, ya más relacionada con el estudio de tumores humanos

y especialmente de factores de señalización. Santiago se da cuenta, después de muchos años trabajando a nivel más básico, en modelos murinos, y modelos «*in vitro*», que el paso del laboratorio a la clínica era complicado y muchas veces frustrante, dado que en muchas ocasiones es difícil extrapolar o demostrar en patología clínica humana lo que a nivel murino parece evidente. Por ello decidió ir al revés, ir desde la clínica a lo básico y, por tanto, desde las hipótesis planteadas primero en tumores humanos, llevar los datos más relevantes a nivel básico, para intentar descubrir o investigar su mecanismo de acción. En este sentido, tras estudiar varios años factores de señalización en tumores humanos, vió cómo dos de ellos, fundamentalmente el 4EBP1 y el EIF4E, estaban sobreexpresados de una forma más difusa, que homogenizaban muchos tumores y que se asociaban a peor pronóstico. Por ello empezó a trabajar con dichos factores a nivel «*in vitro*», nidos celulares y en modelos murinos, para intentar ver el papel oncológico de dichos factores. Dicha línea de trabajo es la que sigue en la actualidad y la está complementando con la heterogeneidad molecular que ha comentado en el discurso.

A nivel de las aportaciones científicas, es necesario destacar 3 grandes grupos de estudios: En primer lugar, los estudios en patología diagnóstica y molecular, con diversas contribuciones de series clínicas, de tumores tímicos, de alteraciones genéticas en tumores de colon, de la asociación de virus y cáncer, así como los libros en los que ha contribuido y el que ha editado hace escasamente 2 años, sobre biomarcadores y cáncer.

En segundo lugar, la línea de investigación de terapia génica, que enlaza con los estudios que inició en su post-doctoral en la Universidad de Yale, donde encontró una gran heterogeneidad morfológica en función de oncogenes que introducía en las células. Posteriormente en Madrid, dicha heterogeneidad la demostró también a nivel de respuesta a quimioterápicos y pudo observar cómo un gen adenoviral, el gen E1A, inducía una gran sensibilidad a quimio y radioterapia. En esa línea trabajó durante muchos años, y ello le llevó a proponer incluso ensayos clínicos donde se puede introducir el gen adenoviral E1A como gen desensibilizador para quimioterapia y radioterapia, e incluso en modelos murinos observó que se podía evitar el desarrollo de metástasis y eliminar células malignas circulantes. Dichos trabajos los continúa hasta el año 2003, en el que, dada la situación en aquel momento de los adenovirus, los problemas clínicos que había y su traslado a Barcelona, decidió cambiar de rumbo. En sus estudios sobre la señalización celular,

es preciso destacar fundamentalmente la propuesta que ha hecho de los denominados factores embudo o «funnel factors», que son factores que están sobreexpresados en muchos tumores malignos y sobre los que se canaliza la señal oncogénica y proliferativa. Por tanto y tal como el está demostrando, pueden ser a su vez buenas dianas terapéuticas, comunes a muchos tumores e independiente de muchas alteraciones genéticas que pueden estar activadas por encima de ellos. En la actualidad está ya proponiendo tratamientos antitumorales en este sentido, inhibiendo la fosforilización de algunos de estos factores, lo que se encuentra en fase de validación de nuevas dianas terapéuticas, tras estudios de secuenciación masiva en modelos de estrés celular fundamentalmente. En este sentido Santiago está altamente esperanzado en conseguir dianas terapéuticas que puedan ser más globales y en más tipos de tumores, que no inhibiciones puntuales de alteraciones genéticas únicas.

APORTACIONES CIENTÍFICAS

Santiago Ramón y Cajal es un hombre prolífico con una clara vocación científica e investigadora que ha sabido plasmar a través de libros, ponencias, mesas redondas y publicaciones.

Ha contribuido a la publicación de 34 libros abordando temas como las bases moleculares del cáncer y sus aplicaciones clínicas; la patología molecular; las bases genéticas de la enfermedad; terapia génica; cáncer de mama; cáncer colorrectal; tumores del ángulo pontocerebeloso; adenovirus; clonación y transplantes; carcinoma renal; carcinogenesis humana; tumores de histogénesis desconocidos; perfiles moleculares del cáncer de endometrio; virus y tumores; medicina personalizada; y sarcomas de partes blandas entre otros. Es a destacar que en estos libros en los que ha participado en la mayoría de los casos se trata de libros de orientación multidisciplinar lo que ha permitido a Santiago estar muy cerca de los clínicos, y ser por tanto determinante en su quehacer diario de anatomico-patólogo. Es además editor de los tomos I y II del libro «Anatomía Patológica en Oncología», obra de la que siente especialmente orgulloso.

Ha publicado un total de 227 trabajos, de los cuales 167 han sido en revistas internacionales de alto impacto como: Am J Pathol; Int Journal of Cancer; Oncogene; Nature; Medicine Gene Therapy; Cancer; Clinical Cancer Research; Cancer Research; Carcinogenesis; Int J of Oncology; Nat Rev Clin Oncol; Proc Natl Acad Sci USA, etc.

Su participación en congresos es impresionante con un total de 598, de las cuales 267 lo fueron en congresos internacionales. Por otro lado ha dictado 174 conferencias, ha participado en 63 cursos de doctorado, y en 167 seminarios. De entre sus conferencias destacan las dictadas en Boston, Paris, Los Angeles, Guatemala, San Diego, Buenos Aires, Monreal, Wisconsin y Méjico entre otras.

Es revisor de numerosas revistas como: Oncología, Revista Clínica Española, Yonsei Medical Journal, International Journal of Cancer, Cancer, Gene Therapy, Oncogene, Molecular Cancer Therapeutics y Cancer Research.

Fruto de su interés por los aspectos científicos ha conseguido numerosos proyectos de investigación, siendo investigador principal de un total de 27. Destaca de entre ellos haber obtenido 6 proyectos FIS desde 1991 hasta la actualidad, siendo considerado como investigador estable por el Instituto de Salud Carlos III. Ha tenido proyectos de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología durante el periodo 2002-2005; un proyecto Europeo Bio-Image entre 2002 y 2005; proyectos de la Comunidad de Madrid durante los años 1996, 1997, 1998 y 2000; proyecto de investigación de la Red Temática de Cáncer (RETICC) del Instituto Carlos III entre 2007-2010; proyecto financiado por la Fundación La Maratón de TV entre 2006-2008 y proyectos de la Mutua Madrileña desde el 2008 hasta el 2012.

A Santiago le han concedido números premios científicos, destacando de todos ellos el Premio Ernesto Seco de la Real Academia Nacional de Medicina en 1996; el Premio Nacional de Investigación para investigadores jóvenes concedido por la Diputación Provincial de Soria en 1977; el Premio Rhone-Poulenc-Rourer de la Asociación de Investigación sobre el Cáncer en 1996; el Premio a la mejor comunicación-poster en el XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica en 1997; Colegiado de honor del Colegio de Médicos de Zaragoza en el año 1997; y ser nombrado Eminente Científico del año 1999 con medalla de oro por la International Research Promotion Council por los estudios sobre el efecto del gen adenoviral E1A como gen supresor tumoral y como oncogen. En enero del 2001 fue nombrado Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina y en el 2006 Académico Honorífico de la Real Academia de Granada. En el año 2014, Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina de Cataluña.

Es inventor de 5 patentes. 1º) Patente de la invención nº 9900741 sobre «Procedimiento para la aplicación selectiva de adenovirus de-

fectivos en células tumorales». 2^a) Patente de invención nº 200201741 sobre «Procedimiento para el tratamiento de tumores malignos basado en la inducción de la expresión de los genes E1a y timidina quinasa en células tumorales». 3^a) Patente de invención «Procedimiento de detección en una sola prueba de anticuerpos anti-virus de la Hepatitis C (VHC), anticuerpos anti-virus de la inmunodeficiencia humana (VIH1 y VIH2) y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ags VHB), en suero de donantes de sangre, órganos y tejidos humanos». 4^a Patente de invención nº 200702757 titulada «Procedimiento de diagnóstico y tratamiento del cáncer basado en la laforina, (enzima que interviene en el proceso de desfóforilización de las fosfoproteínas)». 5^a Patente de invención nº EP 083800789 denominada «Improved antitumoral treatments». Además en estos últimos meses ha presentado una nueva patente de diagnóstico digital.

El Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras ha participado o participa de numerosos Comités Nacionales e Internacionales. Así fue asesor científico-técnico de la Dirección General de Investigación en la Consejería de Educación y Ciencia de la Comunidad de Madrid, en 1999; Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) desde 1993 a 1996; Presidente de la Subcomisión de Ingeniería Molecular de la Subdirección General de Investigación (FIS) en el 2001; Miembro de la Comisión Nacional de la especialidad de Anatomía Patológica en los años 1985-1986 como residente y posteriormente como vocal nombrado por el Ministerio de Sanidad entre 2004-2006; Miembro del Comité Científico de Aventis, desde Diciembre de 2002 al 2005; Revisor de la Agencia Nacional de Evaluación (ANEPE), del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, de la Comunidad de Madrid y miembro de los «European Advisory Boards» de QIAGEN, Merck, Amgen y Clovis.

Es miembro de diversas sociedades científicas como: la Sociedad Española de Anatomía Patológica; United States and Canadian Academy of Pathology; la Asociación Española de Investigación contra el Cáncer (ASEICA); la European Association for Cancer Research (EACR); la New York Academy of Sciences; la American Association of Cancer Research (AACR); la Sociedad Española de Terapia Génica; y es miembro numerario de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.

Santiago Ramón y Cajal Agüeras es además miembro fundador y activo del Arcady M. Rywlin International Seminar, desde 1990 hasta la actualidad, donde participan entre otros patólogos internacionales los

Dres. John Chan, Jerónimo Forteza, Gerald Berry, Markku Miettinen, Larry Weiss, Christopher Fletcher, Cesar Moran, Phil Allen, Tom Colby, Vincenzo Eusebi, Ira Bleiweiss, y William Tsang.

Para Santiago Ramón y Cajal Agüeras las colaboraciones científicas con otros grupos de investigación han sido y son muy importantes y un ejemplo de lo anterior son las que ha llevado o lleva cabo con: Juan Carlos Lacal, Miguel Quintanilla y Amparo Cano del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid; con Ramón Alemany del Instituto Catalán de Oncología en Barcelona; con Paolo Dotto, de la Universidad de Harvard en Estados Unidos; con Silvio Gutkind del Instituto Nacional del Cáncer, en Washington; con Rene Bernards (Netherlands Cancer Institute) en la búsqueda de genes relacionados con la senescencia, y en el análisis de varios de estos tipos de genes en diferentes patologías; y finalmente con Nahum Sonenberg de la McGill University, en Canadá, sobre el estudio de factores de señalización. Su grupo de investigación está acreditado por la Generalitat de Cataluña en los años 2005 a 2008.

Quisiera como resumen subrayar los aspectos siguientes de su vida académica:

Aspectos a destacar a nivel de la actividad asistencial y clínica:

1 Destaca la formación en las mejores universidades del mundo, sobre todo en la Autónoma de Madrid y la Universidad de Yale. **2** Haberse formado como «fellow» con el referente nº 1 mundial de la anatomía patológica, el Dr. Juan Rosai, de la Universidad de Yale, durante dos años. **3** Mantener una constante actividad clínica diagnóstica, especialmente en las áreas de tumores de partes blandas, neuropatología y linfomas, así como en tumores de origen desconocido. **4** Haber desarrollado un proyecto clínico y de investigación en el hospital Valle de Hebrón, como jefe de servicio, que ha impulsado los resultados clínicos, de complejidad a las primeras posiciones del estado Español. **5** Haber generado durante todos estos años una producción científica constante en las tres grandes líneas a las que se ha dedicado: neurociencias, patología quirúrgica y patología molecular.

En relación con el trabajo clínico y en las Sociedades de Anatomía Patológica y de Oncología Médica, destacar que puede considerarse como uno de los grandes líderes nacionales y europeos a nivel del estudio de biomarcadores en cáncer. En este sentido, subrayar especialmente la gran casuística que ha desarrollado en el estudio de alteraciones genéticas como el K-RAS en cáncer de colon, el EGFR en

cáncer de pulmón, el B-RAF en melanomas, etc. Dicha participación en el estudio de biomarcadores, es no sólo en el ámbito de su institución y de Cataluña, sino en el conjunto del estado Español; y asimismo su participación activa en los «advisory boards» internacionales de empresas como Merck, Qiagen, Amgen y Roche donde, en representación de los médicos anatomicopatólogos, lidera el estudio de dichos biomarcadores en el entorno europeo.

Aspectos Humanos

Como señalé anteriormente personalmente conozco a Santiago Ramón y Cajal Agüeras desde hace más de 20 años tanto en el ámbito hospitalario como en el de la docencia, investigación y divulgación. He coincidido con él en numerosas reuniones científicas y en comités relacionados con la aplicación de la biología molecular a la práctica clínica, yo como oncólogo y él como anatomicopatólogo. Santiago Ramón y Cajal es un patólogo moderno, y por tanto un patólogo molecular muy implicado en las decisiones frente a los pacientes. Además del gran desarrollo que ha generado de esta nueva era de la anatomía patológica en su hospital actual, en el Valle de Hebrón en Barcelona, donde ha creado un servicio único y modélico, se ha preocupado extensamente del desarrollo de esta patología molecular en la medicina española de la que es referencia en su especialidad. Santiago siempre ha intentado promover la formación de equipos mediante el esfuerzo, la innovación y la colaboración, y así poder avanzar conjuntamente para generar proyectos científicos y académicos. En el trabajo en grupo con su equipo, Santiago se muestra siempre accesible, acogedor y receptivo, pero al mismo tiempo altamente resolutivo y pensando que las cosas a realizar deben tener impacto en los avances científicos. Santiago hace honor a la frase de Ortega y Gasset cuando dice «los hombres no viven juntos porque sí, sino para acometer juntos grandes empresas». Su mente soñadora le convierte en un hombre que vuela por encima de los hechos científicos probados para plantearse nuevas hipótesis y objetivos, lo que ha sido su constante en su vida académica. Para ello siempre ha tratado de formarse lo mejor posible en todos los ámbitos de la patología tumoral y en el lugar que consideraba mejor en cada momento. Quizás por eso le gusta la pintura y la música, al punto que en sus ratos libres pinta cuadros figurativos que son muy solicitados y alabados por sus amigos. Para tener la mente abierta, volar, creer y soñar Santiago practica las travesías en montaña, y el senderismo. Le ayuda además a tener los pies en el suelo y saber medir donde está lo

real y lo imaginario. En este punto me parece oportuno recordar la frase de Ramón de Campoamor que dice «no rechaces tus sueños, ¿Sin la ilusión el mundo qué seria», o aquella otra de Albert Einstein que reza «lo más bello que podemos experimentar es el lado misterioso de la vida. Es el sentimiento profundo que se encuentra en la cuna del arte y de la ciencia verdadera».

Santiago, es una persona agradable, prudente, sencilla, muy trabajador, con una profundidad de conocimientos impresionante. Siempre me ha llamado la atención su humildad, y al mismo tiempo su capacidad de liderazgo. En el mundo en el que me mueve de la oncología clínica Santiago Ramón y Cajal Agüeras es muy querido y admirado: sin duda un líder. Para ello tiene varios faros que siempre le sirven de guía y que realmente son sus valores. En primer lugar siempre busca la excelencia científica y clínica, y para ello se empeña con ahínco para conseguir la máxima competencia profesional, y la máxima calidad, fiabilidad e innovación en los proyectos en que se embarca. En segundo lugar Santiago se comporta como un líder, tomando iniciativas, riesgos y fomentando y gestionando el cambio, pero al mismo tiempo confiando en los demás e intentando así mismo que los demás confíen en él. Por último intenta ser abierto en la comunicación y la información y disfruta compartiendo los conocimientos con los demás. Para Santiago los valores más importantes son los que él denomina «trascendentales» y que son los que giran en torno a una actitud altruista por encima de los que considera intrínsecos ligados al desarrollo personal o los extrínsecos que se mueven en torno al reconocimiento o al dinero. En suma su objetivo prioritario es el poder transmitir a otras personas, compañeros o colegas, su actitud, su conocimiento, su respeto, y sobre todo que sepan que es partícipe, copartícipe, y una persona en la que pueden confiar y delegar. Este es Santiago el hombre.

Santiago tiene un enorme reconocimiento para su padre (muerto hace dos años), que siempre entendió las vicisitudes suyas, sus viajes continuos y que se mostraba orgulloso por los resultados que iba obteniendo su hijo. Su madre, Pilar que por cierto nos acompaña en el día de hoy, siempre estuvo detrás, con un apoyo continuo en los malos momentos y con enorme alegría en los buenos, al igual que sus hermanos que para Santiago fueron su guardia pretoriana. Este apoyo lo vivió con gran intensidad con sus hermanos: Pedro abogado, Pilar psiquiatra, Juan ginecólogo y Belén abogado que animaban continuamente a Santiago apoyándole e impulsándole especialmente durante su etapa en Madrid.

Santiago está casado con Cristina Ramo Tello a la que conoció con 19 años en la Facultad de Medicina de Zaragoza. Cristina es neuróloga y especialista en esclerosis múltiple y sin duda el gran bastón en el que siempre se ha apoyado. Ella entendió perfectamente su personalidad y sus inquietudes y siempre le siguió a Madrid, a los Estados Unidos, a la vuelta posterior a Madrid y finalmente a Barcelona. Con ella Santiago ha tenido tres magníficos hijos, Santiago economista de 28 años, Gonzalo de 25 años que estudió Derecho y Empresas y Pedro de 17 años, y a los que se entrega con cariño constante e intentándoles transmitir su ejemplo personal.

Por último añadir que está muy implicado y es responsable legal de la conservación del legado de la familia Cajal en Zaragoza, con la colección de fotos de viajes de Don Santiago que enviaba a su madre y hermanas y de todos los recuerdos que se guardan en Zaragoza.

SU DISCURSO

Acabamos de escuchar el discurso de precepto para la entrada como nuevo académico de Santiago Ramón y Cajal Agüeras sobre un tema de una enorme complejidad y actualidad como es «El reto de la heterogeneidad patológica y molecular del cáncer. Reflexiones sobre nuevos paradigmas de investigación». En este discurso el Dr. Santiago Ramón y Cajal Agüeras nos ha mostrado su grandes conocimientos así como su habilidad y destreza para desmenuzar los avances producidos en los últimos años en el campo de la oncología desde su posición como anatomo-patólogo, tanto sobre la epidemiología del cáncer, como sobre la asociación virus y cáncer, las bases moleculares, la heterogeneidad tumoral y los nuevos paradigmas en relación con los apartados anteriores. Las grandes incógnitas sobre el cáncer las aborda con una elegancia y finura propias de un experto del más alto nivel, e incluso se atreve a analizar los retos estratégicos en el desarrollo de la investigación actual y futura, llegando a hacer propuestas en este campo que son dignas de estudio.

Siguiendo la normativa establecida para la contestación del discurso no es mi cometido entrar en profundidad en este debate, lo que con toda seguridad podremos hacer en los próximos años en las comunicaciones que nos traiga a esta corporación el Dr. Santiago Ramón y Cajal Agüeras. No obstante intentaré analizar, aunque sea someramente, los aspectos más relacionados con mi especialidad la Oncología Médica,

haciendo hincapié en aquellos que considero como clínico del mayor beneficio para el paciente. Son reflexiones formuladas a lo largo de muchos años y que he reflejado en los Anales de esta RANM a través de mis intervenciones y comunicaciones en sesiones públicas.

Santiago Ramón y Cajal Agüeras hace referencia a que el cáncer es sin lugar a dudas un importante problema epidemiológico de enorme resonancia social, lo que viene derivado de su frecuencia y de su impacto emocional. El cambio que se ha producido tanto en lo que se refiere a su incidencia como en la mortalidad y en curaciones en los últimos 100 años ha sido verdaderamente impresionante. Efectivamente a principios del siglo XX el cáncer ocupaba el séptimo lugar entre las causas de muerte de los españoles, si bien es verdad que la esperanza de vida era de tan sólo 34 años para los varones y de 36 años para las mujeres. En la medida en que se han resuelto las enfermedades infecciosas, y la salubridad ha sido un logro, la esperanza de vida de los españoles ha cambiado de manera tan radical que en el siglo XXI ésta era para los varones de 77 años y para las mujeres de 83 años. Indudablemente el costo ha sido el envejecimiento de la población y la aparición de más casos de enfermedades como el cáncer. Se estima así, que en el momento actual, uno de cada 3 españoles va a padecer un cáncer a lo largo de su vida, y que el cáncer es el determinante del 25% de las muertes. Eso hace que el cáncer se sitúe hoy en segundo lugar en fallecimientos de los españoles detrás de las enfermedades cardiovasculares.

La parte amable es que la supervivencia global (SG) a 5 años ha aumentado de manera evidente. Así según los datos de la American Cancer Society la supervivencia a 5 años en Estados Unidos ha pasado desde 1975 en que se situaba en el 50% al 66% en el año 2004, lo que supone un incremento de 16 puntos. Por lo que respecta a España según los datos disponibles del estudio EUROCARE 4 la supervivencia relativa a 5 años es del 61.5%, superior a la media Europea que es del 56%.

Estos datos deben ser tamizados en función del tipo de cáncer, de modo que según los datos de la American Cancer Society podríamos clasificarlos de la siguiente manera: 1) tumores en los que la SG relativa a 5 años es superior al 75% (próstata, tiroides, testículo, melanoma, mama, linfoma Hodgkin, endometrio y vejiga), 2) tumores en los que la SG a 5 años se encuentra entre el 50-75% (cervix, riñón, colon, recto, linfomas no-Hodgkin, laringe, cavidad oral y leucemias), 3) tumores en los que la SG a 5 años está entre 25-50% (ovario, cerebro, mieloma y estómago) y 4) tumores con SG a 5 años menor del 15% (esófago, pulmón, hígado y páncreas).

Por lo tanto el progreso ha sido muy diverso y aunque en algunos tumores el incremento de supervivencia ha sido verdaderamente importante en otros ha sido prácticamente ridículo. Este progreso en todo caso ha sido debido a múltiples motivos, y de entre los cuales cabe destacar los siguientes: 1) cambios epidemiológicos, como los producidos en el cáncer de estómago, donde el mayor control de la infección por el H.Pylori, y el abandono de conservantes como nitratos y aminas, conjuntamente con los frigoríficos domésticos, ha reducido de manera drástica su frecuencia, 2) hábitos, como el consumo del tabaco que ha dado lugar a un aumento exponencial de la frecuencia del cáncer de pulmón y otros relacionados. Un caso del mayor interés es la aparición de cánceres asociados a virus como el cérvix y el virus del papiloma humano (VPH), o el de hígado y la hepatitis B, 3) la prevención primaria, cuyo ejemplo más significativo puede centrarse en la educación para evitar el consumo del tabaco, lo que se ha traducido en una disminución esperanzadora de los casos de cáncer de pulmón en el varón, 4) el diagnóstico precoz y la puesta en marcha de programas de cribado tanto para el cáncer de mama como para el cáncer de colon y el de cérvix. El ejemplo del cáncer de mama es sin duda significativo ya que aunque se diagnostiquen más casos su mortalidad ha disminuido de manera asombrosa, 5) un diagnóstico más temprano, lo que es válido para prácticamente todos los tipos de tumores, y 6) un tratamiento más eficaz.

En el apartado terapéutico la cirugía sigue siendo el arma más eficaz y sin duda la base del tratamiento oncológico en la mayoría de los casos. También la radioterapia ha supuesto un avance extraordinario especialmente en los tumores localizados. Sin embargo en ambos casos no es esperable que se produzcan grandes avances en los próximos años. En cuanto a los tratamientos médicos el camino está empezando y se presenta con un extraordinario potencial de futuro gracias a la moderna quimioterapia y especialmente a los avances producidos en la generación de nuevas dianas terapéuticas debido al inmenso auge y empuje de la biología molecular. Esta era sin duda determinará cambios importantísimos en el tratamiento del cáncer. Como comenta Santiago Ramón y Cajal Agüeras es el momento de la oncofarmacogenómica y de la oncofarmacogenética.

En todo caso algo debe cambiar en el desarrollo de fármacos. Es preciso que se generen marcadores moleculares predictivos de eficacia y aproximarnos a un tratamiento si no individualizado al menos por grupos de pacientes. Un ejemplo demoledor lo tenemos con el trastuzumab

y el cáncer de mama, ya que si no se hubiera hecho una preselección con el oncogen HER-2 mediante el análisis de su sobreexpresión en los ensayos clínicos, se hubieran requerido más de 23.000 pacientes para demostrar un beneficio a un año del 2.4%, mientras que con la preselección utilizando la determinación del HER-2 se detectaron diferencias de 5 y 8.5 meses en estudios que tenían 469 y 192 pacientes respectivamente.

En razón de todo lo expuesto resulta complicado trasladar a la práctica clínica y al paciente diversas preguntas que surgen cuando se emplean los nuevos fármacos basados en dianas moleculares, que aunque sin duda representan por regla general un progreso impresionante desde un punto de vista científico, no obstante tienen un beneficio limitado con un elevado coste de utilización. Por añadidura en la mayoría de las ocasiones no hay un marcador predictivo lo que hace que tengan que ser tratados tanto los que se benefician como los que no, con lo que supone además en términos de toxicidad sin beneficio.

No puede faltar en este esbozo de la problemática del reto de la supervivencia, una mínima consideración cuando menos a los problemas económicos que se derivan y más en una época de crisis como la actual. A la pregunta de si se está haciendo la inversión económica adecuada, la respuesta es claramente no. La inversión en investigación, y en asistencia es totalmente insuficiente. No nos corresponde a nosotros aquí analizar modelos de financiación, pero indudablemente si no somos capaces de realizar las reformas necesarias nuestro sistema se colapsará, la insatisfacción de los pacientes y la sociedad será cada vez mayor, la investigación no podrá trasladar los conocimientos de los logros en la ciencia básica al paciente, y desde luego habrá una enorme desmotivación de los profesionales. En base a todo ello el esfuerzo debe ser colectivo: del estado, de las CCAA, de las administraciones locales, de los gestores, de los profesionales y de la propia sociedad.

Volviendo al principio es evidente que para progresar en la supervivencia del cáncer es preciso trabajar la prevención primaria y secundaria, el consejo genético, el diagnóstico precoz, el diagnóstico por imagen, y tener tratamientos más eficaces. También es verdad que aunque el cáncer es connatural con la división celular, se puede soñar con un mundo sin cáncer. El ejemplo del cáncer de cérvix y de otros tumores asociados al VPH con la introducción de vacunas, abre una ventana a la esperanza a un mundo idílico donde el cáncer estaría superado.

Hace referencia Santiago Ramón y Cajal Agüeras a la medicina personalizada. En 1892 Sir Williams Osler, considerado como el padre

de la medicina moderna, afirmaba que «si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina bien podría ser una ciencia y no un arte». Esta afirmación es una realidad clínica incuestionable, de modo que cuando llevamos a cabo un acto clínico terapéutico desconocemos cual será el efecto en un individuo determinado. Ello es debido a que en medicina no existen leyes universales. Por eso se hacen necesarios los ensayos clínicos prospectivos con un tamaño muestral adecuado que minimicen en lo posible los denominados errores alfa y beta. Sin embargo con la llegada de la medicina personalizada es posible afirmar que dicho paradigma está en crisis. La medicina clínica comienza a ser una ciencia gracias a esta variabilidad que está dando lugar a una medicina individualizada basada en la farmacogenómica y en la farmacogenética.

La época dorada de la generación de fármacos antineoplásicos se produce entre 1960 y el año 2000, durante la cual se desarrollan los modernos citotóxicos (alquilantes, platinos, antimetabolitos, inhibidores topoisomerasa, agentes antimicrotúbulos, etc), y los agentes antihormonales. Con la introducción de la poliquimioterapia en la enfermedad avanzada, en la adyuvancia y en la neoadyuvancia, se cambia la historia natural de muchas neoplasias, aumentándose de manera significativa la tasa de supervivencia a 5 años. La Oncología Médica gracias a este impulso se consolida y adquiere su máximo esplendor con la integración de la quimioterapia con la cirugía, con la radioterapia, y en general con todas las especialidades médicas y quirúrgicas, las técnicas de imagen y la moderna patología molecular. Esta es la verdadera medicina multidisciplinaria, que a través de los comités de tumores aprovecha las sinergias y conocimientos de todas las especialidades médicas y quirúrgicas en el beneficio del paciente, y que sin duda marca un camino sin retorno donde se hacen fuerte la experiencia, el intercambio de conocimiento, la toma de decisiones y finalmente la investigación clínica y aplicada.

Santiago Ramón y Cajal Agüeras analiza con gran acierto en su discurso las bases moleculares del cáncer. Con la llegada del siglo XXI se puede decir que entramos en la segunda era de la Oncología. Para que esto ocurra tres hechos son fundamentales: El primero es la descripción por Hanahan y Weinberg en el año 2.000 de las capacidades y características de la células cancerosa, que en un principio son definidas en 6 grupos: 1. La autosuficiencia de las señales de crecimiento, 2. la evasión de la apoptosis, 3. la insensibilidad a las señales anti-crecimiento, 4. la capacidad invasiva y de generar metástasis, 5. la capacidad de asegurar-

se la nutrición adecuada con el desarrollo de una angiogénesis, y 6. un potencial replicativo ilimitado. Estos principios han sido actualmente redefinidos, habiéndose añadido: 7. la desregulación energética celular, 8. la inestabilidad y las mutaciones genómicas, 9. el escape al sistema inmune, y 10. la inflamación promovida por el tumor. Todos estas capacidades de la célula tumoral son en el momento actual punto de desarrollo de fármacos antitumorales dirigidos. Muchos ya son motivo de éxito, otros están en la rampa de lanzamiento.

El segundo hecho trascendental fue la secuenciación del genoma humano en el año 2001 publicado en dos manuscritos históricos que salieron simultáneamente en la revista *Science* (Celera Genomics) y en *Nature* (Human Genome Project). Este enorme trabajo de investigación ha sido comparado con el descubrimiento de la rueda o la llegada del hombre a la luna. Sin embargo inmediatamente se comprendió que pasarían años hasta que en el campo del cáncer se pudiera llevar a cabo una verdadera terapia génica. Por eso fue trascendental un tercer hecho: en *Science* en 2002, Manning describió el quinoma humano, en el que se encuentran las quinasas (tirosina/quinasas, serinas y duales) que estaban relacionadas con el desarrollo del cáncer: aproximadamente unas 518 proteínas enzimáticas que juegan un papel determinante en la señalización celular del cáncer. Este fue el principio de la identificación de las dianas moleculares y que dio origen al desarrollo de fármacos basados en la existencia de mutaciones en el cáncer.

Este «iceberg» de fármacos comercializados no es sino la parte visible del gran desarrollo terapéutico de nuevos fármacos dirigidos frente a la dianas moleculares, ya sean factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, proteínas implicadas en la señalización intracelular o los fármacos dirigidos frente al ciclo celular.

La revista *Science* en su número del 26 de mayo de 2006, dedicaba su portada al tratamiento personalizado en cáncer. Esta modalidad es un nuevo modelo, donde las decisiones terapéuticas son guiadas por los atributos moleculares de cada paciente. Sin duda alguna sus beneficios son enormes: En primer lugar por lo que significa de impacto en la eficacia, ya que identificar a los pacientes que van a responder supone un aumento en la actividad terapéutica de incalculable alcance. En segundo lugar su trascendencia en términos de seguridad, ya que los pacientes que no van a responder al no recibir el tratamiento se ahorrarán un sinfín de toxicidades que limitarían su calidad de vida. Por último el impacto en la eficiencia, lo que significa una reducción de los costes directos (derivados del fármaco) e indirectos. Es preciso resaltar

que debido al fabuloso desarrollo que implica este tipo de fármacos su coste es enormemente elevado. En realidad la factura oncológica de farmacia está entre las primeras de nuestros hospitales.

Santiago Ramón y Cajal Agüeras se adentra en su discurso en las bases genéticas del cáncer. Es evidente que el cáncer es genético y que todos los tumores presentan mutaciones somáticas. Muy pocos son hereditarios con mutaciones en la línea germinal. Las mutaciones somáticas se pueden producir en los genes denominados «driver» (conductores) y en los genes «passengers» (pasajeros). Las mutaciones «driver» se caracterizan por estar implicadas en la oncogénesis y estar seleccionadas de manera positiva para el tumor. Estas mutaciones o en su caso sobre-expresiones confieren a las células tumorales ventajas en el crecimiento, una mayor resistencia a la apoptosis, y una adicción del tumor hacia ellas, de modo que son necesarias para el mantenimiento de éste. En general son poco numerosas (del orden de 1 a 10 mutaciones), siendo el número total de genes involucrados aproximadamente de alrededor 140 lo que afecta a 12 vías de señalización. Estas vías de señalización están relacionadas con la supervivencia celular (apoptosis, Ras, PI3K, STAT, MAPK, TGF- β); el destino celular (NOTCH, HH, APC, modificación de la cromatina, regulación transcripcional) y el mantenimiento del genoma (control del daño celular). Por el contrario las mutaciones «passenger» son inertes biológicamente, y en realidad tan solo la consecuencia del proceso de división celular, al punto de que un tumor puede haber más de 100.000 mutaciones.

Los más de 200 tipos de tumores existentes, representan en realidad un espectro muy amplio en cuanto a la complejidad de las mutaciones «driver». Algunos de ellos son muy simples («stupid cancer») y tan sólo presentan una única mutación. Un ejemplo es la leucemia mielóide crónica donde tan solo hay una translocación cromosómica que produce una proteína quimérica por la fusión de los genes BCR-ABL. En este caso un fármaco dirigido frente a esta proteína, el imatinib, produce no solo una alta tasa de respuestas, sino que además ésta es de larga duración. En todo caso si hay un fracaso al tratamiento se puede conseguir el control del tumor utilizando otro fármaco dirigido frente al mismo dominio de la quinasa. Por el contrario otros tumores presentan múltiples mutaciones «driver» («smart cáncer»). Un buen ejemplo es el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) inducido por el tabaco, donde se encuentran múltiples reordenamientos inter e intra cromosómicos, pérdidas de heterocigocidad, variaciones en el número de copias, y variantes de un solo nucleótido. Este es un buen ejemplo

para demostrar como el microambiente (la epigenética) multiplica exponencialmente las mutaciones que se pueden producir en el genoma. De hecho se ha probado que los pacientes con un CPCNP que son fumadores tienen una mutación por cada tres cigarrillos fumados, y que estos tumores son muy resistentes a las distintas terapias. No es casualidad además que los CPCNP con mutaciones en el EGFR o en ALK, donde hay pocas mutaciones «driver», se produzca fundamentalmente en individuos no fumadores. Finalmente los tumores «smart cancer» son tumores en los que aunque se identifiquen terapias frente a un determinado gen «driver», la respuesta obtenida suele ser de corta duración y generan muchas resistencias. Por lo tanto el cáncer es una enfermedad muy heterogénea, donde hay muchos perfiles de mutaciones que no solo varían entre los tumores, sino entre las personas.

Muy interesantes son los comentarios de Santiago Ramón y Cajal Agüeras sobre los biomarcadores. El paradigma actual del tratamiento del cáncer, un fármaco unido a un biomarcador, no es una medicina personalizada. En realidad tener un biomarcador es definir claramente un test de mutación que permita seleccionar un tratamiento dirigido frente a una diana determinada. Lo anterior solo ha ocurrido en el campo de la medicina en la Oncología Médica y es una realidad en al menos 6 tumores (GIST, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, melanoma). Pero eso no es una medicina personalizada; eso es una medicina que selecciona a los pacientes en base a la presencia de una mutación encontrada en el tumor, pero que no tiene en cuenta al individuo. Es por tanto un biomarcador que tiene papel predictivo para una determinada diana, y que en la mayoría de las ocasiones es la ley del todo o nada. O existe la mutación o no la hay.

Un paso más es conocer si todas las mutaciones son iguales a la hora de responder a los tratamientos dirigidos frente dianas moleculares. Por ejemplo en las mutaciones del EGFR en el cáncer de pulmón unas confieren sensibilidad y otras resistencia a los fármacos. Otro ejemplo son los GIST. Esta selección del fármaco en función del tipo de mutación, es una medicina más fina, con un análisis del tumor más exhaustivo, pero tampoco es una medicina personalizada.

La verdadera medicina personalizada está por llegar. Será una medicina que permitirá un tratamiento diferente en cada persona (hay 6.000 millones de personas en el mundo) y que estará basada en el análisis del genoma tumoral del paciente y además del genoma del huésped. Tecnologías tipo GWAS pueden permitir conocer la individualidad de cada persona frente a los distintos tratamientos: metabolismo, distri-

bución, tolerancia, etc. Es la oportunidad que tenemos con el desarrollo de todas las ómicas: transcriptómica, proteinómica, epigenómica, farmacogenómica, etc. En definitiva se trata de tener la firma genética tumoral y la firma genética del paciente. En función de estas firmas el tratamiento estará dirigido de manera individual. Esto que parece una quimera está ya siendo realizado a nivel de los ensayos clínicos con nuevos fármacos, donde el tratamiento es orientado en función de ambas firmas. Esta nueva forma de investigación obligará a la creación de consorcios internacionales entre los hospitales y al desarrollo de plataformas centralizadas que analicen el genoma tumoral y del paciente. Por supuesto la evaluación de la eficacia terapéutica obligará a realizar biopsias en tiempo real de manera consecutiva, además del desarrollo de técnicas de imagen más refinadas (nueva generación de PET-TAC y PET-RNM) y de la determinación de células tumorales circulantes utilizando marcadores correspondientes a los genes «driver».

Santiago Ramón y Cajal Agüeras diseña con mimo y esmero la problemática de la heterogeneidad tumoral, y es que a pesar de los enormes progresos realizados en el tratamiento del cáncer aún queda techo para la mejora. En todo caso si analizamos los ensayos clínicos realizados en los últimos años utilizando dianas moleculares, se llega a la conclusión que han sido más los fracasos que los éxitos. Lo anterior es debido a barreras biológicas que en muchos casos han sido insalvables y que además de las referidas a las múltiples capacidades de las células tumorales y la existencia de genes conductores («driver») y pasajeros («passenger»), se refieren a las interconexiones de las diferentes «pathways» y a la heterogeneidad celular en los tumores.

En los organismos unicelulares los fenómenos de señalización son claramente verticales con una clara diferenciación entre el estímulo inductor, la célula efectora, la célula diana y el efecto biológico. Cualquier interrupción en este circuito se traduce biológicamente de manera directa sin intermediación de otros genes. Sin embargo en los organismos pluricelulares la señalización es mucho más compleja de modo que hay interconexiones entre las diferentes «pathways», con fenómenos de «cross-talk» que provocan una redundancia que confieren una extraordinaria ventaja para evitar daños celulares irreparables. Esta ventaja evolutiva que se ha adquirido a través de numerosas mutaciones tiene no obstante su contrapartida en el campo del cáncer, ya que las células tumorales aprovechan esta complejidad para desarrollar mecanismos de escape que dificultan su control. De esta manera la célula tumoral madre se convierte en un sistema biológico inexpugnable, potente e

inteligente, que a través de diferentes y sucesivas mutaciones pueden llevar a cabo numerosas transformaciones sin una programación destino. En realidad la célula cancerosa madre es el gemelo asesino de las células madre tutipotenciales.

Diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto que los tumores están constituidos por células heterogéneas que determinan fenómenos biológicos diferentes tanto en el tumor primitivo como en las metástasis como ha señalado Gerlinger (NEJM 2012). Más aún siguiendo a Vogelstein (Science 2013) se puede decir que los tumores primitivos presentan desde sus inicios varios clones celulares que originan una heterogeneidad intratumoral, y que como consecuencia pueden producir diferentes tumores al generar metástasis (heterogeneidad intermetastásica). Incluso dentro de una única metástasis pueden producirse diferentes clones (heterogeneidad intrametastásica). Finalmente hay una heterogeneidad inter-paciente. De esta manera el aforismo clínico de Marañón, que decía «no hay enfermedades sino enfermos», se aplica igualmente a la medicina moderna molecular. En cada paciente el tumor es único y tiene su propia personalidad.

La mayoría de las alteraciones moleculares en los tumores son fácilmente identificables en el momento actual gracias a los estudios genómicos. Estas alteraciones (Vogelstein 2013) pueden ser de distinto tipo: traslocaciones, delecciones, amplificaciones, inserciones y delecciones pequeñas, y las sustituciones de una sola base que son precisamente las más frecuentes.

Aunque muchas alteraciones tienen especificidad tumoral, las mismas se pueden encontrar en baja frecuencia en otros muchos tumores como bien han referido Dancey en 2012 y Garraway en 2013. Ejemplo de este tipo de mutaciones se pueden encontrar en genes como APC, BRAF, CTNNB1, EGFR, KRAS, NRAS, PIK3CA, PTEN, RB1, STK11, TP53 etc.

Un campo que no escapa a Santiago Ramón y Cajal Agüeras es el tecnológico, y es que efectivamente las tecnologías actuales permiten analizar las alteraciones moleculares que se pueden producir en cáncer tanto a nivel de DNA (mutaciones puntuales, ganancia o pérdidas del número de copias de un gen, reordenamientos, fusiones de genes, secuencias patogénicas y modificaciones epigenéticas) como del RNA (niveles de expresión de tránscritos alterados, alteraciones de la expresión de alelos específicos, etc). Estas tecnologías están basadas en la secuenciación Sanger capilar, la pirosecuenciación, el genotipado, el FISH, inmunohistoquímica, CHG, SNP, y técnicas de microarray

de RNA entre otros. No obstante todas ellas presentan ciertas limitaciones que pueden ser superadas con las tecnologías más modernas basadas en la secuenciación masiva paralela (MPS por sus siglas en inglés) que presenta entre otras ventajas las siguientes: 1) Ser más baratas, de modo que democratiza la investigación; 2) tener una mayor sensibilidad; 3) permitir el análisis de miles de genes, e incluso de todo el exoma; y 4) tener capacidad para detectar múltiples tipos de alteraciones genómicas del cáncer (mutaciones, delecciones, copias, reordenamientos, etc). Gracias a la «MPS» hoy conocemos el genoma completo de tumores como: cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, etc. En definitiva se puede analizar el exoma completo, el genoma, el transcriptoma, y regiones específicas. Adicionalmente esta tecnología permite estudiar paneles de biomarcadores que pueden ser aplicados en la toma de decisiones clínicas.

De lo anterior se desprende el interés actual por determinar las alteraciones moleculares relacionadas con los genes «driver» del cáncer, independientemente del tumor y su localización. Esto abre las puertas a una medicina guiada a través del análisis mutacional de los tumores y no tanto en función del diagnóstico clínico-histopatológico. A esta medicina Garraway la denomina medicina de precisión (Precision Oncology), donde las alteraciones genómicas guían el tratamiento (Genomics-Driven Oncology). Por lo tanto la idea es llevar a cabo en cualquier tipo tumoral un análisis de las principales mutaciones conocidas, y en función del hallazgo realizar una terapia dirigida. Más aún se podrían añadir análisis de expresión global de genes que ayuden a identificar la sensibilidad o resistencia de los fármacos existentes y que se encuentran aprobados por las agencias (FDA y EMA) o en fase de investigación (Garnett 2012). Por último esta nueva aproximación permitiría identificar pacientes que presentan en su tumor mutaciones similares y por tanto orientar los ensayos clínicos en base a estas alteraciones moleculares.

A pesar de los avances logrados aún queda un largo camino por andar para lograr vencer las resistencias primarias y/o secundarias que se generan con las nuevas dianas moleculares y que en gran medida son dependientes del tipo de tumor en función de la existencia de alteraciones moleculares simples («stupid cancer») o múltiples («smart cancer»). Otro problema adicional, ya anteriormente discutido, es la heterogeneidad tumoral inter e intra-paciente; y finalmente el hecho de que la sensibilidad a un fármaco varía según el tumor (a pesar de que puedan compartir la misma alteración molecular) ya que las mu-

taciones o amplificaciones acompañantes pueden conferir su propia personalidad.

Lo anterior implicaría que debemos orientar los ensayos clínicos a la utilización simultánea de varios fármacos anti-diana, es decir establecer estrategias de combinación y por supuesto hacer una interpretación analítica adecuada. Esta estrategia de combinación se puede llevar a cabo con dos fármacos que actúen en la misma diana (por ejemplo EGFR y HER2); con bloqueos horizontales de señales paralelas (ej: AKT y MEK), o bloqueos verticales de la misma señal (ej: PI3K y mTOR; o RAF y MEK).

Además debido a la heterogeneidad existente sería preciso realizar biopsias de lugares diferentes (tanto del tumor primitivo como de las metástasis) y en tiempos distintos para ver las evoluciones de las alteraciones moleculares. Dado que ello puede plantear problemas éticos y a veces técnicos, lo ideal sería trabajar con biopsias líquidas mediante el DNA tumoral obtenido en sangre periférica, así como con células tumorales circulantes.

Dada la necesidad de aplicar técnicas genómicas que solo están disponibles en determinados lugares, y con el objetivo de desarrollar ensayos clínicos guiados por los atributos moleculares, recientemente se han creado consorcios científicos en tumores como el cáncer colorectal y el cáncer de pulmón. Estos consorcios son el inicio de una nueva era en la investigación y el germen para una oncología basada en la genómica. Es la medicina de precisión.

Todo lo señalado modestamente en este discurso de contestación a la magistral lección que nos ha dado Santiago Ramón y Cajal Agüeras, está basado en la importancia que actualmente tiene la biología molecular del cáncer, tanto para la especialidad de Anatomía Patológica que él representa como para la Oncología Médica desde mi parecer. En este contexto el impulso de unidades de investigación multidisciplinarias en los hospitales que estén dedicadas a la biología molecular aplicada se hace absolutamente ineludible. Se trata de un modelo por el que ya se ha apostado en muchos hospitales pero que necesita de una mayor inversión, profesionalidad y dedicación tanto por parte de los profesionales como de nuestros gestores.

En este sentido Santiago Ramón y Cajal Agüeras analiza en su discurso cómo deberían ser las estrategias de investigación en el campo del cáncer, lo que según él afecta a los líderes, al equipo, a la estructura y al modelo. En este sentido cabe decir que la inversión en investigación ha de ser compacta, cooperativa, transparente y mutable en función

de los resultados intermedios, los cuales deberían estar orientados a la investigación aplicada para que realmente tenga un impacto en la sociedad. Se atreve incluso Santiago Ramón y Cajal Agüeras a hacer una crítica de las métricas utilizadas actualmente para valorar el impacto de las publicaciones. Son ideas que sin duda deben ser tomadas en consideración, y bueno sería que esta RANM se ocupara del tema a fondo y generara un informe que sobre estos aspectos de la investigación moderna llegara al gobierno, CCAA, fundaciones, agencias de evaluación, a los centros de investigación, a los hospitales, a los investigadores y enfin a la sociedad en su conjunto.

Excmo. Sr. Presidente, Excmo. Sr. Vicepresidente; Excmo. Sr. Secretario; Excmas. e Ilustrísimas Autoridades; Excmos. Sres. Académicos, Sras. y Sres.

El discurso que acaba de pronunciar el nuevo Académico de Número de esta Corporación el Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras es un modelo de excelencia no solo en su contenido científico sino también en su exposición; y demuestra el gran acierto de esta institución y por tanto de sus Académicos de Número al incorporarlo a la vida diaria de esta noble, señera y venerable Academia. El sillón que va a ocupar está cargado de historia en una disciplina como es la Anatomía Patológica, trascendental para la medicina, los hospitales, los médicos, los pacientes y en definitiva para la sociedad. El importante curriculum vitae del nuevo académico, su calidad científica, su dedicación y sus dotes humanas personales son garantía de que el sillón número 40 está en las mejores manos.

Personalmente ha sido un verdadero honor poder contestar este discurso de recepción en nombre de todos los académicos. Santiago, ten por seguro que nos sentimos orgullosos de tu incorporación, a la par que estamos enormemente satisfechos ya que honramos a un hombre de ciencia y enriquecemos a la institución con tu trabajo. Por todo ello te damos la bienvenida y te deseamos larga y fructuosa vida en esta Institución.

He dicho.

ESTE LIBRO SE TERMINO DE IMPRIMIR EL DÍA 15 DE OCTUBRE
DE 2014, FESTIVIDAD DE SANTA TERESA DE JESÚS,
EN LOS TALLERES GRÁFICOS DE TARAVILLA, S.L.
MESÓN DE PAÑOS, 6 - 28013 MADRID

