



[Jano.es](#)

Medicina y Humanidades

"Ninguna ciencia, en cuanto a ciencia, engaña; el engaño está en quien no sabe"

Miguel de Cervantes

[Boletín de novedades](#)

[Mi cuenta Elsevier](#)

- [Portada](#)
- [Actualidad](#)
- [Opinión](#)
- [Medicina](#)
- [Humanidades médicas](#)
- [Ocio y Cultura](#)
- [Blogs](#)
- [Premios Galien](#)

Buscar 

Lunes, 26 de septiembre de 2011

Actualizado a las 09:23h

[Actualidad. Entrevistas](#)

[Guardar en Mis Documentos](#)

Nuestra misión es estudiar los genes de susceptibilidad o de resistencia al cáncer

Óscar Giménez

21 Septiembre 2011

Dr. Manuel Perucho. Director del Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer (IMPPC). Badalona



Nacido en La Roda (Albacete) en 1948, el Dr. Manuel Perucho estudió ciencias biológicas en la Universidad Complutense de Madrid, donde se doctoró en 1976. A pesar de que en un principio le atraía la neurobiología, su carrera fue tomando cada vez más cuerpo en el ámbito de la genética del cáncer. Tras el trabajo doctoral en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se marchó a Alemania y más tarde a Estados Unidos, donde ha estado, y sigue trabajando, desde hace más de tres décadas. Uno de sus principales logros científicos fue el descubrimiento del fenotipo mutador, publicado en Nature en 1993 mientras era director del Programa de Investigación en el California Institute for Biological Research, en La Jolla. Poco después cambió este centro por el Burnham Institute for Medical Research, también en La Jolla. Tras varios intentos de regresar a España, lo hizo finalmente para dirigir el Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer, situado en las proximidades del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. De su trayectoria profesional y científica, así como de los objetivos de este nuevo centro de investigación nos habla en la siguiente entrevista.

— **En primer lugar, nos gustaría que nos explicara cómo nació su interés por la investigación científica.**

Habría que remontarse tan al principio que casi no me acuerdo. Pienso que pudo influir haber tenido contacto con determinados profesores en el campo de las ciencias naturales y luego de la biología más avanzada. Por ejemplo, en el Instituto Cardenal Cisneros, de Madrid, donde yo estudiaba, tenía como profesor a un catedrático de ciencias naturales, un botánico, Emilio Guinea, que nos contaba historias de los viajes de Darwin en el Beagle. También recuerdo el impacto de una película sobre Cajal, de Adolfo Marsillach, *Salto a la gloria*. Sin embargo, la pregunta que me hace tiene muy difícil respuesta. Podría contestarse desde el punto de vista de la medicina predictiva, y especular que la conjunción entre mi genoma y el ambiente hubiera provocado mi interés y mi curiosidad por las ciencias de la vida. A lo largo de nuestra vida nos enfrentamos a disyuntivas, bifurcaciones que uno debe tomar. Cuando estaba acabando los estudios en la Facultad de Biología de Madrid tuve la oportunidad de ir a estudiar neurofisiología a París,

ya que me atraía aprender cómo funciona el cerebro humano. Por otro lado, se me planteó la posibilidad de quedarme en Madrid, en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, para hacer la tesis doctoral sobre un tema mucho más básico de biología molecular en el departamento de Margarita Salas y Eladio Viñuela. Y mi decisión fue quedarme en Madrid. Eladio Viñuela me propuso quedarme con ellos para “hacer manos”, aprender las técnicas, y más tarde marchar a estudiar neurobiología desde el punto de vista molecular. Pero nunca llegó la oportunidad de dedicarme a la neurobiología, que era lo que realmente me interesaba. Por entonces pensaba que ese campo estaba todavía demasiado verde para atacarlo desde el punto de vista reduccionista o molecular y, con los años, pienso que no me equivoqué, porque el campo sigue estando verde. A pesar de todos los avances que se han producido en los últimos 30 años, entender los mecanismos de funcionamiento del cerebro será el último reducto del misterio de las ciencias naturales.

— Tras su paso por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se marchó a Alemania, al Instituto Max Planck para la Genética Molecular. ¿Qué tipo de investigaciones desarrolló allí?

En ocasiones digo en tono de broma que hice el dogma central de la biología al revés. El dogma consiste en que el ADN transfiere la información al ARN y éste a las proteínas. Yo empecé por el final. En el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid estudié las proteínas. No me gustó. Las proteínas son delicadas, hay que conservarlas siempre en frío y yo, que soy muy friolero, me pasaba mucho rato trabajando en la cámara fría. En el Instituto Max Planck estudié el ARN mensajero, que todavía era peor que las proteínas. Se degrada muy fácilmente. Tenía un proyecto consistente en aislar y purificar el ARN mensajero de una histona, algo que en aquellos tiempos se hacía purificando los polisomas mediante centrifugación y posteriormente se purificaba el ARNm. Finalmente, conseguimos un método para purificar los polisomas y que no se degradasen. Fue un avance del que me siento orgulloso, pero lo cierto es que salí huyendo del mundo del ARN.

“Entender los mecanismos de funcionamiento del cerebro será el último reducto del misterio de las ciencias naturales”.

— Fue entonces cuando se marchó a Estados Unidos. ¿Allí entró en contacto finalmente con el ADN?

Sí. En Estados Unidos acabé en el mundo del ADN, que no hay que conservarlo congelado a 80 grados ni hay que pasar frío para trabajar con él. Me concentré en estudiar el ADN, el mundo unidimensional del genoma. Esto es una metáfora porque el genoma es tridimensional, pero conceptualmente la información genética que contiene es unidimensional. Así, daba gusto trabajar. Cuando comenzamos a investigar con los oncogenes humanos no había discusión, pues se clonaba el oncogén, se aislaba, se secuenciaba y se comparaba con el protooncogén. La diferencia podía ser sólo de un nucleótido que cambiaba un aminoácido, pero los resultados de la investigación no daban lugar a duda. En otros campos las cosas nunca son tan claras, pues hay más margen para las diferencias de interpretación. Sin embargo, en el ámbito de la biología molecular del cáncer, en el mundo de los oncogenes y los antioncogenes, los resultados eran más contundentes. Por eso, desde entonces he intentado no alejarme mucho de este mundo unidimensional del genoma.

— En Estados Unidos pasó más de tres décadas.

Desde 1979 estuve tres años en el Cold Spring Harbor Laboratory trabajando con la transferencia de genes en células en cultivo. Al disponer de aquella técnica novedosa fuimos de los primeros que identificamos, aislamos y caracterizamos los primeros oncogenes humanos, la familia RAS. Cuando me independicé, fui a la State University of New York en Stony Brook, donde seguí trabajando con el oncogén K-RAS. Después fueron otros temas los que me atrajeron. La trayectoria de un investigador depende de su personalidad. Hay algunos que se pasan toda la vida investigando un mismo tema, mientras que otros vamos variando sin saber a qué nos dedicaremos a largo plazo.

— Después cambió la costa este por la costa oeste y se marchó a California. ¿Cuál fue el motivo?

Ocurrió que mi hijo era asmático. En Long Island lo pasaba muy mal, sobre todo por los mohos de los bosques de la zona. La costa oeste era más parecida al clima seco español, lo cual le fue muy bien. De hecho, todavía mantengo en California un laboratorio en el Burnham Institute for Medical Research, en la Jolla. Nos fuimos a California en 1988, y estuve un tiempo en un instituto pequeño, el California Institute for Biological Research, donde hicimos un descubrimiento sorprendente: la inestabilidad de los microsátélites o fenotipo mutador.

— En alguna ocasión ha dicho usted que fue un hallazgo inesperado. Cuéntenos cómo fue.

Así es. La verdad es que nunca se sabe dónde puede saltar la liebre. En aquella época trabajábamos en oncogenes y en antioncogenes o genes supresores tumorales. Estábamos aplicando una técnica de *fingerprinting* para distinguir un tumor del tejido normal del mismo paciente. Los fingerprints son como un código de barras. Estudiábamos esa técnica — Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction — para observar los cambios de intensidad de las bandas en el ADN del tejido normal y del tumor. Mayor intensidad nos podía indicar mayor presencia de oncogenes. Una menor intensidad en las bandas podía sugerir que en una zona determinada del cromosoma había genes supresores tumorales. Lo que sucedió es que, además de observar esos cambios cuantitativos, encontramos también cambios cualitativos. En concreto, que una o dos de las 50-100 bandas de los *fingerprints* se movían algo más rápido en algunos tumores en comparación con el *fingerprint* del tejido normal. Por la propiedad peculiar de esta técnica fuimos capaces de hacer una extrapolación y ver el bosque antes que otros investigadores que trabajaban en el mismo campo pero que no utilizaban la misma técnica. Ellos veían los árboles pero no el bosque. No tenían una visión panorámica de lo que estaba ocurriendo en el genoma de estos tumores. Para explicarlo de manera más gráfica, a veces pongo el ejemplo de un auditorio a oscuras en el que podemos encender una linterna varias veces. Si cada vez que la encendemos vemos una cara no es difícil concluir que el auditorio está lleno de personas. En nuestra investigación eso significaba que en aquellos tumores había muchas mutaciones porque, con cada *primer* o cebador que utilizábamos, encontrábamos una banda en la Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction que iba más deprisa. La extrapolación era posible porque la secuencia de nucleótidos de estos primers para hacer la PCR era arbitraria. En el laboratorio, cada uno diseñábamos nuestro primer al azar, con un dado, poniendo en las caras las cuatro bases del ADN: A, C, G o T. Tirábamos el dado 20 veces y apuntábamos la secuencia. Así que lo que estudiábamos eran secuencias completamente aleatorias del genoma en las que encontrábamos mutaciones con mucha frecuencia.

— ¿Qué significaba aquello?

La información indicaba que aquellas secuencias repetitivas estaban mutadas, y que la cantidad de mutaciones era de cientos de miles y hasta de millones en algunos tumores. Los datos mostraban, por tanto, que la maquinaria de replicación o de reparación del ADN no funcionaba correctamente en tales tumores, que representan una minoría de los cánceres de colon. En aquella época, los investigadores que trabajábamos en ese ámbito, por una deformación profesional inevitable, pensábamos que las mutaciones oncogénicas eran debidas a agentes externos. Y todo el mundo pasó de largo el otro posible origen de las mutaciones: el interno. Cada vez que una de las células de nuestro cuerpo se divide, sobre todo las células madre que están dividiéndose durante toda la vida del individuo, tienen que replicar (hacer dos de uno) un genoma de nada menos que 3.000 millones de pares de bases. Dado ese enorme tamaño, los errores espontáneos de replicación son inevitables. La evolución, a lo largo de muchos millones de años, nos ha

proporcionado sistemas de protección para disminuir el número de mutaciones espontáneas. Son los sistemas de reparación de errores, en los que está implicada una familia de enzimas que se dedica a detectarlos y repararlos. Pero si estas enzimas no funcionan, los errores se acumulan. Ése fue el descubrimiento del fenotipo mutador, que era a su vez el mecanismo subyacente a los tumores de colon del síndrome hereditario más común.

— **¿Cómo llegaron a ese descubrimiento?**

La pista más importante fue un paciente con cáncer de colon que presentaba, no un tumor, sino cuatro: dos carcinomas y dos adenomas. En los cuatro observamos aquel fenómeno, lo cual era indicativo de una predisposición hereditaria. Como era algo que ocurría en una minoría de pacientes, aproximadamente el 12% de todos los que veíamos, era muy improbable que un solo individuo tuviera cuatro tumores con las mismas características. Se trataba del síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico, que es el síndrome de cáncer más común en la humanidad.

“Con el tiempo esperamos tener una medicina predictiva y personalizada basada en el genoma del paciente individual”.

— **Tras la publicación en Nature, continuaron investigando este fenómeno. ¿Adónde han conducido esas investigaciones?**

Al cabo de los años nos encontramos con situaciones curiosas e imprevistas. Los genes mutadores eran realmente genes antimutadores que producían mutaciones al no funcionar adecuadamente porque estaban mutados ellos mismos. Por eso bautizamos el fenómeno como la “mutación mutadora”. Al profundizar en el tema, se comenzó a aislar y secuenciar estos genes con el fin de hallar el motivo por el que no funcionaban. En algunos casos se encontró la causa, pero en otros no se detectaron mutaciones por ningún lado. El equipo de Richard Kolodner, que fue el primero que clonó el primer gen mutador, observó que en muchos casos no presentaba mutaciones pero que se silenciaba por un mecanismo epigenético, de modo que el gen no se expresaba. Pero el resultado es el mismo: que los errores de replicación del ADN no se reparaban. Un grupo de la Universidad Johns Hopkins publicó más tarde un artículo en el que propusieron la existencia de un “fenotipo metilador”, porque algunos tumores metilaban más de lo normal. Esta hipótesis era todavía más fundamental que la del fenotipo mutador. El fenotipo mutador provocaba las mutaciones en los genes —oncogenes y antioncogenes— que conducían al cáncer. El fenotipo metilador iba un paso más atrás y explicaba la aparición del fenotipo mutador. Nos pusimos a trabajar en ello y comprobamos que no existía ese fenotipo metilador. Eso fue hacia 1999 y todavía nadie ha encontrado ningún gen metilador. Fue una circunstancia que nos tuvo entretenidos durante un tiempo. Aunque los investigadores que habían propuesto la teoría se fueron echando atrás, sus seguidores continuaron y aún continúan defendiendo el modelo. Es como el cuento del traje del emperador.

— **Hacia finales de los noventa se planteó regresar a España.**

Estuve involucrado en varias aventuras para volver pero, por unas razones y otras, el regreso se fue retrasando. El primer intento fue en el Centro Nacional de Biotecnología, pero no funcionó. Después tuve la ocasión de regresar para incorporarme a un proyecto en Sevilla promovido por Enrique Cerdá, el Centro Andaluz de Biología que luego pasó a llamarse Laboratorio Andaluz de Biología (LAB). Otros investigadores implicados fueron Miguel Beato, José López Barneo y José Antonio Campos Ortega. Cuando todo estaba a punto, en el Boletín Oficial del Estado apareció misteriosamente un cambio de adjetivo y pasamos de ser comité ejecutivo a comité asesor, por lo cual abandonamos la aventura cada uno de nosotros con distintos grados de mosqueo. Más adelante fui cofundador del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, aunque al cabo de un par de años me desvinculé del proyecto porque, por una serie de circunstancias, concluí que aún no estaba listo para volver a España. Finalmente, surgió este nuevo proyecto del Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer (IMPPC) en Badalona.

— **Describanos qué es el IMPPC. ¿Qué objetivos tiene y en qué se diferencia de otros centros de investigación?**

Los centros de investigación en el campo de la biomedicina que hay en Barcelona, como el Centro de Regulación Genómica o el Instituto de Investigación Biomédica por citar algunos, comparten intereses comunes, pero a su vez en cada uno se desarrollan actividades específicas. El IMPPC cubre un nicho particular, que es el referido a la medicina predictiva. Investigamos la predisposición a ciertas neoplasias que ya está determinada desde el nacimiento. Desde que nacemos tenemos un perfil genético que nos hace más susceptibles a unos tipos de cáncer y menos a otros. Hay individuos que tienen más susceptibilidad a desarrollar ciertos tipos de cáncer, por ejemplo de pulmón, mientras que otros son más resistentes, como aquéllos que fuman toda la vida y no desarrollan nunca un cáncer de pulmón. Nuestra misión específica es estudiar los genes de susceptibilidad o de resistencia al cáncer, y nuestras actividades se encuadran, por tanto, en lo que es el comienzo de la historia natural del cáncer. Otros centros de investigación se han especializado en aspectos diferentes, como los mecanismos de regulación de la cromatina o la división celular, hasta llegar al punto final, que es la adquisición por parte de la célula cancerosa de la capacidad de metástasis. Puede decirse que en Barcelona se ha producido una compartimentalización y especialización de funciones por un proceso de optimización espontáneo, o quizás mejor dicho, también debido a un proceso de selección natural.

— **¿Qué es la medicina predictiva del cáncer?**

La medicina predictiva tiene dos componentes. Por un lado, la predicción de la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades que, como decía antes, se puede conseguir en principio desde el nacimiento. Por otro, la predicción de la respuesta del paciente de cáncer a un tratamiento determinado. En nuestro instituto estamos especializados en cáncer gastrointestinal y, a medio plazo, podremos disponer del DNI genético de la gente. La secuenciación del genoma se hace ahora de forma mucho más rápida y barata que hace unos años. La secuenciación del exoma, que se limita a la pequeña parte del genoma que codifica las proteínas, puede hacerse por unos 2.000 euros. Con el tiempo esperamos hacer accesible una medicina predictiva y personalizada basada en el genoma del paciente individual.

“A medida que la medicina ha ido avanzando en la lucha contra otras patologías, vivimos más años y aumentan su frecuencia cánceres que antes no eran tan comunes”.

— **Alguna vez ha manifestado que hablar de medicina personalizada a estas alturas es algo prematuro.**

Desde un punto de vista estricto, la medicina personalizada basada en la secuencia del genoma del paciente individual es una idea de futuro que todavía no tenemos. Por otro lado, tenemos desde hace mucho tiempo ejemplos aislados de medicina predictiva y personalizada, como es el caso de las transfusiones basadas en el conocimiento de los grupos A, B y 0. Desde hace un tiempo también se realiza medicina personalizada basada en el perfil genómico de los tumores, pero todavía no existe esa medicina en la que se diseñará un tratamiento a medida para un paciente individual basado en el conocimiento de su genoma completo. Se tardará unos cuantos años antes de que sea una realidad. Existe una impaciencia muy humana y comprensible, y es que a todos nos gustaría avanzar más rápido para derrotar, o al menos neutralizar, al cáncer. Pero el cáncer engloba una gran cantidad de enfermedades distintas. Las batallas contra algunos tipos de tumores han ido mejor que contra otros, pero la guerra no se ganará nunca porque tenemos el problema de que el envejecimiento aumenta. A medida que la medicina ha ido avanzando en la lucha contra otras patologías, vivimos más años y aumentan su frecuencia cánceres que antes no eran tan comunes.

— Finalmente, ¿qué valoración hace de la situación de la investigación en España?

Es evidente que se ha producido un progreso cuantitativamente espectacular. Cuando marché a Estados Unidos, en España había muy pocos centros de investigación biomédica. Durante las tres décadas que he estado fuera se ha incrementado el número de centros, aunque siguen siendo pocos si nos comparamos con países como Estados Unidos. Paralelamente, en España ha existido un problema crónico, que es la situación precaria de los doctorandos de los centros de investigación, una situación que aún persiste. Además, hay muchos investigadores españoles que trabajan en el extranjero que no han conseguido regresar. A todo esto, se añade ahora que, con la crisis económica, hay quien afirma que en Cataluña hay demasiados centros de investigación. Por el contrario, pienso que hay demasiado pocos. Pero, dado que ahora no hay bastante dinero, no queda más remedio que apretarse el cinturón y esperar que la crisis sea transitoria. Sobre esta situación no sé si ser optimista, pesimista o realista. En cualquier caso, el IMPPC supuso una oportunidad muy interesante para regresar y esperamos seguir adelante y conseguir el objetivo que justificó e hizo posible su creación, construir un centro de investigación pionero y de excelencia en un tema único y relevante de la nueva medicina.

[Enviar a un amigo](#)

Elementos relacionados

04 Nov 2005 · Actualidad. Entrevistas

[“Los sistemas más eficientes son aquellos que presentan una atención primaria potente”](#)

Dr. Luis Aguilera, presidente de la semFYC

04 Nov 2005 · Actualidad. Entrevistas

[“Me preocupan las resistencias al cambio y a la innovación, y lo que ello implica en el campo de la medicina”](#)

Prof. Bernat Soria, coordinador de la Red Europea de Células Madre y director del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa de Sevilla

04 Nov 2005 · Actualidad. Entrevistas

[“Los proyectos y estudios que se presentan en los congresos de la semFYC son cada vez de mayor calidad”](#)

Dr. Salvador Pita, presidente del comité científico

JANO, la revista

La información médica más relevante.

[suscríbete](#)

Publicidad

- [Últimas noticias](#)
- [Lo más leído](#)

[Factores físicos y psicológicos complican el tratamiento de la leucemia mieloide crónica](#)

ONCOLOGÍA