





entrevista

actualidad

Dr. Elías Campo

Director clínico del Centro de Diagnóstico Biomédico, jefe de la Unidad de Hematopatología y catedrático de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

“El proyecto del genoma de la leucemia linfática crónica ha puesto a España en el mapa de los estudios genómicos”

Óscar Giménez

Nacido en Boltaña (Huesca) en 1955, el Dr. Elías Campo creció en Tortosa (Tarragona). Su infancia transcurrió a orillas del Ebro, a excepción de los veranos interminables que pasaba con sus abuelos en el Pirineo aragonés, hasta que marchó para estudiar Medicina. Lo hizo en la Universidad de Barcelona, residiendo en el colegio mayor que había entonces en el Hospital de Sant Pau. Estudió la especialidad de Anatomía Patológica en el Hospital Prínceps d'Espanya de Bellvitge y, tras unos años de trabajo en el Hospital de la Alianza, pasó al Hospital Clínic de Barcelona, donde actualmente dirige el Centro de Diagnóstico Biomédico y ejerce como jefe de la Unidad de Hematopatología. Es, además, catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona y codirige, junto con el Dr. Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo, el proyecto español del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, encargado de la secuenciación del genoma de la leucemia linfática crónica.

—¿Cómo nació su interés por la medicina?

Cuando estudiaba Bachillerato había dos carreras que me atraían: Derecho y Medicina, dos carreras aparentemente muy opuestas pero que tenían en común una relación muy directa con las personas. Hasta el último momento dudé entre estudiar Derecho, quizá por tradición familiar y tras ver cómo la gente acudía a casa en busca de la ayuda de mi padre, o Medicina, también por la proximidad con las personas. La duda continuó hasta el mismo día que acababa el plazo para matricularse, y en el último momento me decidí por Medicina. La paradoja es que ahora no veo pacientes pero si estoy muy próximo a la realidad de su enfermedad.

—¿Y su interés por la anatomía patológica?

En la primera mitad de los setenta estudiaba en el Hospital de Sant Pau, en Barcelona, unos años conflictivos en la universidad española y en toda sociedad. En el tercer curso de la carrera, la universidad cerró sus puertas por los conflictos políticos y nos quedamos sin

clases prácticamente todo el año. Una de las asignaturas era Anatomía Patológica y una serie de circunstancias, me llevaron a conocer al Dr. Antonio Palacín, que era profesor de la asignatura y dirigía el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de la Alianza, muy cercano al Hospital de Sant Pau, donde yo vivía en el colegio mayor. El Dr. Palacín me acogió en su laboratorio y allí pasaba las tardes con idea de aprovechar el curso. Me contagió su entusiasmo por la anatomía patológica. Más adelante, tuve dudas a la hora de elegir entre la clínica y el laboratorio. De hecho, tras acabar la carrera, estuve un año como residente de Medicina Interna en el Hospital de Sant Pau, aunque mantenía la relación con el Dr. Palacín e iba comprobando cómo la anatomía patológica introducía nuevas tecnologías que permitían ir más allá de las formas de las células. Eran técnicas inmunohistoquímicas que empezaban a permitir “ver” moléculas al microscopio en relación con la estructura patológica de las células y tejidos. Aquello me fascinó. Parecía abrirse un nuevo mundo apasionante y



actualidad

entrevista

me replanteé el interés por la anatomía patológica. Así que me presenté de nuevo al MIR y cambié de especialidad. Creo que acerté.

— Estudió esta especialidad en el Hospital de Bellvitge. ¿Y después?

Estudiar en Bellvitge fue muy estimulante, pues había un grupo de profesionales muy dinámico y una idea muy innovadora en aquellos años, dirigida por el Dr. Enrique Cañadas. El equipo estaba formado por patólogos como Vicente Romagosa, Roger Bernat y Marta Carrera, entre otros, dedicados al diagnóstico clínico con un gran interés por relacionar los hallazgos del microscopio utilizando técnicas innovadoras con la clínica de los enfermos. Junto a ellos había un grupo de investigación básica formado por el Dr. Josep Esquerda y el Dr. Jordi Marsal, que se encargaban también de la microscopía electrónica, una técnica avanzada para el diagnóstico en aquellos años. La proximidad física de estas dos realidades, la asistencial y la investigadora, me dio una visión que he intentado mantener en toda mi carrera profesional. Al acabar la residencia volví con el Dr. Palacín, esta vez como médico adjunto del Servicio de Anatomía Patológica de la Alianza, donde estuve algo más de 2 años, hasta que obtuve una plaza en el Hospital Clínic de Barcelona.

— ¿La investigación era esencial en el Hospital Clínic de Barcelona?

La tradición de investigación en este hospital estaba ya muy consolidada. Aunque nuestra primera responsabilidad era la asistencial, el Dr. Antonio Cardesa había planteado la investigación como una de las líneas directrices del servicio de anatomía patológica. Además, el hospital tenía la tradición de ofrecer años sabáticos a sus profesionales y en 1989 el Dr. Cardesa me planteó la posibilidad de ir a Estados Unidos. Marché con Marion, mi mujer, internista del "Clínic", con quien compartimos la misma visión y pasión por una forma de hacer medicina, y nuestros 3 hijos pequeños entonces. Fuimos a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Bethesda por un año y nos quedamos dos. Yo incluso diría que no nos hemos acabado de ir de aquel maravilloso centro y continuamos manteniendo relaciones profesionales que con el tiempo se han convertido además de amistad. Regresamos a Barcelona a finales de 1991, aunque hasta 2005 fuimos volviendo a los NIH cada año entre 1-3 meses. A la vuelta a principios de los noventa formé un grupo de investigación propio que tenía como idea directriz el combinar los estudios clinicopatológicos de los tumores con una perspectiva

genética y molecular. En él se incorporaron biólogos como Pedro Jares, que señalaban el espíritu multidisciplinar que queríamos imprimir en esta línea de trabajo. Si años atrás la novedad era la inmunohistoquímica, por entonces se abría la posibilidad de incorporar la biología molecular en la anatomía patológica. En el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos aprendí esta visión multidisciplinar que comenzamos a utilizar en nuestro grupo en 1992 y más tarde la incorporamos también a la práctica asistencial. El ambiente extraordinariamente colaborador y amigable del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínic de Barcelona con compañeros como Josep Antoni Bombi, José Ramírez y Teresa Ribalta, entre otros, y la creación de la unidad de hematopatología posteriormente han hecho posible el desarrollo de un trabajo que aúna de forma integrada la actividad asistencial con la investigación y la docencia de calidad. Sin este contexto el proyecto del genoma de la leucemia no hubiera sido posible.

— Pasemos a hablar del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer. ¿Qué es?

Es una apuesta realmente innovadora en el estudio de las enfermedades. El consorcio se constituyó formalmente en 2008 en una reunión celebrada precisamente en Bethesda. Su ambicioso objetivo es estudiar los genomas completos de los 50 cánceres más frecuentes en la población mundial. El proyecto se plantea como una consecuencia lógica conceptual y tecnológica tras haber secuenciado el genoma humano. En la primera década

de este siglo se ha avanzado de forma espectacular en las tecnologías de secuenciación del ADN. Si a finales de los noventa se tardó más de 10 años en secuenciar el genoma humano completo, las nuevas aproximaciones permiten hacerlo ahora en cuestión de días y a un precio relativamente asequible. La primera cuestión era dónde aplicar estas tecnologías y la respuesta obvia era en el cáncer, una enfermedad muy prevalente, muy difícil de controlar y con una clara base genética.

— ¿Cuáles son los objetivos del proyecto de secuenciación del genoma de la leucemia linfática crónica o LLC que usted dirige?

El objetivo fundamental de nuestro proyecto es el propio del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, conseguir el catálogo completo de mutaciones que causan el cáncer, en nuestro caso de la LLC. El planteamiento del consorcio es realizar todo este trabajo de forma coordinada creando una sinergia entre todos los grupos que abordan el proyecto. La idea es estudiar el

“La idea de encontrar mutaciones implicadas en la enfermedad es desarrollar terapias dirigidas a estas dianas de una forma mucho más específica”.



genoma de unos 500 pacientes en cada tipo de tumor para poder conseguir una visión completa de la heterogeneidad de cada uno de los cánceres. Cada tipo de neoplasia es clínica y biológicamente muy diverso y esta variabilidad se traduce en las diferentes evoluciones y respuestas al tratamiento que pueden tener los pacientes con el mismo tipo de tumor. La manera de captar esa heterogeneidad es estudiar el máximo número de pacientes posible y relacionar los hallazgos moleculares con las manifestaciones clínicas de cada uno de ellos.

— El pasado mes de junio publicaron en *Nature* sus primeros resultados tras secuenciar cuatro genomas completos. ¿Qué es lo que han descubierto hasta ahora?

Puede parecer prematuro que, si el objetivo es secuenciar 500 genomas, hayamos publicado los hallazgos de tan sólo 4. Sin embargo, es uno de los primeros trabajos que presentan los resultados de la secuenciación completa de más de un genoma de un tipo particular de cáncer y también uno de los primeros que muestra la repercusión clínica de las nuevas mutaciones encontradas. Estos hallazgos confirman que la estrategia de secuenciar genomas de forma exhaustiva es válida y nos va a revelar una información que puede cambiar la forma en que abordamos el cáncer en la clínica. En este estudio hemos podido demostrar que cada caso de LLC tiene alrededor de 1.000 mutaciones adquiridas, lo que nos da una idea del poder mutagénico que tiene cada tumor. No obstante, en comparación con otros tumores que se han secuenciado en estos últimos meses, la LLC es uno de los que tiene menos mutaciones. Tumores como el melanoma maligno, el cáncer de pulmón o el de mama tienen entre 10 y 20 veces más. El número de mutaciones que afectan a regiones codificantes del genoma es mucho menor. De las aproximadamente 1.000 mutaciones globales, sólo entre 5 y 20 ocurren en zonas codificantes del genoma de cada tumor. Este número es también inferior al que se encuentra en otros tumores sólidos. La mayoría de estas mutaciones eran desconocidas y no se habían detectado antes en cáncer. El desafío es que tampoco sabemos cómo pueden influir en la transformación neoplásica de las células. Una idea de su posible relevancia la puede dar el que se encuentren de forma repetida en diversos pacientes. Por ello estudiamos las mutaciones que por criterios adicionales nos parecían relevantes en más de 300 pacientes y encontramos que algunas de ellas estaban presentes entre el 2 y el 10% de ellos. Mutaciones en dos genes, NOTCH1 y MYD88, se encuentran en el 12 y el 13% de los enfermos respectivamente y se asocian a características clínicas diferentes por lo que este tipo de estudios nos empiezan a revelar las posibles causas moleculares de la heterogeneidad de la enfermedad.





actualidad

entrevista



— El proyecto no sólo trata de identificar alteraciones genéticas sino también su funcionamiento.

Así es. Dado que la mayoría de las mutaciones observadas son nuevas y desconocemos su función, en el proyecto pretendemos estudiar cómo estas mutaciones contribuyen a la transformación neoplásica de las células. En el estudio publicado hemos avanzado en esta línea con las mutaciones de NOTCH1 y MYD88 que nos parecían muy relevantes. De esta manera hemos demostrado cómo la mutación NOTCH1 provoca un cambio en la proteína que la hace más estable e incrementa su función. En MYD88 hemos observado que la mutación provoca también un incremento de su función y activa la vía de NF-kappa B.

— ¿Cuál es su impacto clínico?

Al disponer de células tumorales de más de 300 pacientes, en los que además se disponía de información clínica de su evolución, hemos visto que aquellas LLC que tienen NOTCH1 mutado tienen una clara tendencia a desarrollar una enfermedad más agresiva. Por otra parte, la mutación de MYD88 es poco frecuente, pero aparece en pacientes jóvenes y que tienen un subtipo de la enfermedad algo más indolente. El siguiente paso es investigar cómo pueden desarrollarse fármacos que bloqueen estas mutaciones. Es interesante destacar que las dos mutaciones mencionadas se han encontrado en otros tumores hematológicos. Mutaciones de MYD88 se han identificado este mismo año en un tipo de linfoma agresivo de linfocitos B, mientras que NOTCH1 se conocía ya que estaba mutado en algunas leucemias agudas de linfocitos T. La aparición de mutaciones similares en tumores diversos ha de estimular la búsqueda de fármacos que contra-

resten su efecto nocivo porque podrían beneficiar a un mayor número de enfermos.

— ¿Qué tratamientos hay disponibles hoy día para LLC?

Existe un gran abanico de posibilidades que se pueden adaptar a las características de los enfermos. Hay pacientes que durante muchos años no necesitan ningún tratamiento debido a que su enfermedad tiene un curso muy indolente, mientras que en otros casos se administra quimioterapia de diversa índole o incluso requieren un trasplante. También disponemos de inmunoterapia y se comienzan a utilizar algunos tratamientos biológicos. La idea de encontrar mutaciones implicadas en la enfermedad es desarrollar terapias dirigidas a estas dianas de una forma mucho más específica.

— Cuando la ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia, presentó los resultados obtenidos por su grupo de investigación, se refirió a la oportunidad que tiene ahora la industria farmacéutica de participar en el desarrollo de estos tratamientos. ¿Cuál debería ser su papel?

En efecto, es uno de los objetivos. No es un camino corto ni fácil pero ya se ha recorrido en otras enfermedades en las que conocíamos las dianas moleculares y se han desarrollado fármacos específicos. Sin duda ese será el camino ahora también para las mutaciones que encontramos en esta enfermedad.

— Tanto Cristina Garmendia como José Luis Rodríguez Zapatero calificaron la publicación como "hito de la investigación española" que abría una nueva etapa en la lucha contra la LLC. ¿Usted lo contempla del mismo modo?

Este proyecto ha puesto a España en el mapa de los estudios genómicos. Aunque algunos investigadores españoles participaron a título individual en algunos aspectos de la secuenciación del genoma humano, España no participó institucionalmente en aquella gran investigación ni en otros proyectos genómicos lanzados con posterioridad, entre otras cosas porque no se habían puesto los recursos necesarios para este tipo de investigación. Tampoco disponíamos del potencial tecnológico que se requería para ello. Con el proyecto del genoma del cáncer se han conseguido las dos cosas: los recursos y la tecnología. En este sentido ha sido crucial para el desarrollo de este proyecto la creación en Barcelona del Centro Nacional de Análisis Genómicos, gracias a la colaboración del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Generalitat de Catalunya. Este centro es el que está secuenciando nuestros pacientes pero su creación ha permitido además abordar en nuestro país otros muchos grandes proyectos de secuenciación de genomas en todos los ámbitos biológicos.



— **¿Cuántos centros españoles participan en el proyecto?**

En estos momentos son 12 instituciones las que participan formalmente, y en los próximos meses o años se incorporarán algunos hospitales y centros adicionales. Además, estamos estableciendo colaboraciones puntuales, ya que van surgiendo mutaciones cuya funcionalidad debemos estudiar y ello requiere la experiencia de otros investigadores. Es necesario destacar la participación del grupo del Dr López-Otin de la Universidad de Oviedo, que ha sido crucial para el desarrollo del proyecto. Su experiencia previa en el análisis de genomas ha permitido avanzar con una rapidez sorprendente para muchos en el análisis de los genomas de nuestro proyecto. También es clave la participación del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, los hospitales de Salamanca, Valencia y Oviedo y la Universidad de Santiago de Compostela, que se han incorporado al estudio, así como los bioinformáticos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, de la Universidad Pompeu Fabra y del Barcelona Supercomputer Center. El proyecto también cuenta con un equipo de epidemiólogos del Instituto Catalán de Oncología que tratan de identificar aspectos ambientales y personales que puedan tener relación con la enfermedad y sus peculiaridades moleculares. También el Grupo de Bioética de la Universidad de Deusto es crucial en el asesoramiento de aspectos éticos y legales tan importantes en este tipo de proyectos. Se trata de una conjunción multidisciplinar de profesionales que proceden de campos muy diferentes, desde la experiencia clínica que tenemos al venir estudiando esta enfermedad desde hace años en los hospitales; a la experiencia de grupos de investigadores básicos que tienen un gran conocimiento del genoma y de las tecnologías. El conjunto de todas las piezas es el que nos permitirá contemplar el puzzle de forma nítida.

“Cada caso de LLC tiene alrededor de mil mutaciones adquiridas, lo que nos da una idea del poder mutagénico que tiene cada tumor”.

— **Una de sus características es que los investigadores de todo el mundo tengan acceso inmediato a los datos obtenidos.**

Es uno de los principios generales del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer que toda la información esté disponible de forma inmediata y libre. De hecho, existe el compromiso de no patentar ninguno de los resultados primarios generados en el estudio para que todo el mundo los pueda utilizar. La cantidad de información que genera el proyecto es enorme. Sería ingenuo pensar que en pocos meses la hayamos analizado toda. Estamos empezando a arañar los genomas y ya surge una información útil y relevante, pero con toda la información al alcance de la comunidad científica será más fácil y rápido extraer e interpretar la ingen-

te cantidad de información contenida en los genomas secuenciados.

— **¿Qué otros proyectos aborda su grupo de investigación?**

El proyecto de la LLC ha “secuestrado” gran parte de nuestros esfuerzos como grupo durante el último año. Es un tipo de tumor que llevamos estudiando desde hace tiempo y el proyecto genoma le ha dado una dimensión impensable hace unos años. Sin embargo, la LLC no es el único tema de nuestro interés. Desde que volví de Estados Unidos estamos trabajando en el conjunto de neoplasias del sistema linfático en el que hemos hecho aportaciones relevantes. Mantenemos colaboraciones con grupos españoles e internacionales con proyectos financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación, la comunidad europea y los NIH en el estudio de diversos linfomas. La experiencia adquirida en la LLC nos permitirá también extender los estudios genómicos a estas neoplasias.

— **¿Cómo contempla la actual situación de la investigación en España?**

El proyecto del genoma del cáncer no es una flor de primavera. Es un reflejo del alto nivel de conocimientos y capacidad profesional de la comunidad científica española que le permite abordar proyectos relevantes en el ámbito internacional de forma competente y con alta calidad. Los científicos españoles, no sólo en biomedicina, realizan un trabajo con un impacto muy valorable en la ciencia internacional. Esto se ha conseguido gracias a una importante inversión económica que, aunque menor a la que el nivel económico de nuestro país podría destinar, ha logrado frutos relevantes. Para desarrollar ciencia de calidad se necesitan recursos y compromiso de los investigadores. Hasta ahora se han logrado las dos cosas, pero existe incertidumbre respecto a lo que pueda ocurrir en el futuro inmediato, dado que el talento no se puede desarrollar si no hay recursos, la disponibilidad de ellos es clave para seguir siendo internacionalmente competitivos. En relación con nuestro proyecto creo que tenemos un camino prometedor. Uno de los aspectos estratégicos más importantes que tenemos a partir de ahora es pensar en cómo trasladar los conocimientos que estamos generando a la práctica clínica. Debemos pensar en cómo realizar diagnósticos rápidos más personalizados, cómo atraer a la industria farmacéutica para que desarrolle nuevos fármacos, cómo investigarlos en modelos preclínicos y clínicos, etc. Ahí reside uno de nuestros grandes retos. Por el momento es tiempo de genomas y de esperanza