

Departamento de Oncología Molecular

"Es esperable que un gen que controla la calidad de las células evite que aparezcan células envejecidas no funcionales"

Manuel Serrano es jefe del grupo de Supresión Tumoral del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

El nombre de Manuel Serrano pasará a la historia por haber logrado un ratón transgénico resistente al cáncer, gracias al descubrimiento del gen p16, que constituye una de las principales defensas contra el cáncer junto con el famoso gen p53. Quizás en el futuro se le conozca por algo más, pues aún le queda mucho camino por recorrer a sus 43 años. Desarrolla su trabajo del día a día entre roedores con un único objetivo: la lucha contra el cáncer



Manuel Serrano

Cristina de Pedro Martín

El jefe del grupo de Supresión Tumoral del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) define el cáncer como una acumulación de daños genéticos, daños que producen células que se multiplican descontroladamente. El tabaco, los rayos ultravioleta o virus como el de la hepatitis y el papiloma son factores que aumentan las posibilidades de causar dichos daños. Pero no sólo los factores externos son responsables del cáncer. Nuestras propias células, a pesar de su asombrosa perfección, también cometen errores que se pueden considerar accidentes inevitables, intrínsecos a la vida. Las personas queremos vivir más tiempo del que estamos diseñados para vivir según la propia evolución. Al principio de la especie vivíamos tan sólo unos 30 años, pero nuestra causa de muerte nunca era el cáncer. El "problema" llegó con la calidad de vida y los avances sanitarios, que aumentaron la media de vida a 80 años. En ese medio siglo de vida de diferencia aparecen males como el cáncer, los problemas cardiovasculares o los neurodegenerativos como el alzhéimer porque nuestro cuerpo no está protegido. De esa protección se encarga nuestro genoma, que sabe de la existencia de los tumores y está diseñado para frenarlos pero sólo durante esos primeros treinta años. Se conocen como genes supresores de tumores y "su función es proteger nuestras células del proceso oncogénico. Se conocen unos 30 y se distinguen entre los que están especializados en proteger un tipo de cáncer, como por ejemplo el gen BRCA1 que se encarga del cáncer de mama, y los que protegen muchos tipos de cáncer, entre los que sólo se encuentran tres: , P53, P16 y PTEN", asegura Manuel Serrano. De los tres, el más importante es el primero, más conocido como el "guardián del genoma" porque detecta mutaciones en las células, es decir cuándo las cosas van mal. Serrano señala que "los datos apuntan a que en la lógica más profunda de la actividad de p53 está el detectar cualquier daño celular y evitar que las células dañadas se propaguen. Se podría decir que ejerce un estricto control de calidad".



Manuel Serrano

El conocimiento del p53 es bastante extenso aunque aún hay cosas que se les escapan a científicos como Manuel Serrano. Nuestro cuerpo está plagado de P53. Inactivo como buen guardián, sólo se pone en marcha cuando existe el daño genético en una célula. Sólo entonces activa un sistema con dos programas. El primero planifica el suicidio de la célula y el segundo activa un proceso de senescencia celular, o lo que es lo mismo, la célula se mantiene viva pero a la vez congelada, sin poder reproducirse. Manuel Serrano asegura que el P53 es la estrella de la investigación oncológica porque "detecta casi cualquier alteración anormal en la célula, no solo la presencia de oncogenes, sino también alteraciones en el DNA, la falta de nutrientes y muchas otras anomalías que ocurren durante el cáncer".

El nivel de protección del cuerpo contra el cáncer se ajusta a lo que la especie vive en estado salvaje, es decir, sin calidad de vida ni avances sanitarios en el caso de los seres humanos. Por eso los ratones viven en el campo unos seis meses; pasado ese periodo, comienzan a morir con la llegada del invierno, pero nunca por cáncer. En el laboratorio, los ratones de Manuel Serrano mueren a los 3 años y una de las causas principales es el cáncer. La evolución en el caso de los ratones no ha tenido la necesidad (o la ventaja evolutiva) de proteger a los ratones durante más de 6 meses, lo que está previsto que vivieran. Es evidente que no vamos a retroceder en el progreso y lo que la investigación oncológica se propone es un rediseño genético (de p53) para aumentar la protección por más tiempo, que podamos vivir 80 años protegidos, y por tanto sin cáncer.

Hace un año y medio, un grupo de científicos de Houston bautizó a sus ratones como P53M. Habían conseguido activar la protección de p53 no sólo cuando se producía daño genético, sino también en su ausencia. Al tener una protección permanente, el animal se desarrolla sin problemas pero vivía menos que sin la modificación genética, alrededor de un año. Consiguieron aumentar su protección pero pagaron el precio del envejecimiento prematuro. Después de la experiencia estadounidense, el equipo de Manuel Serrano, con un trabajo de la estudiante predoctoral Isabel García Cao en la mano, crearon los "Super P53", roedores en los que en lugar de modificar su genética se aisló una copia del gen, se clonó y se introdujo en los animales, de tal manera que estos contaban, además de la copia paterna y materna, con una dosis extra de p53. Tuvieron éxito. Fueron capaces de modificar su resistencia al cáncer sin adelantar el envejecimiento. En el caso de los ratones normales, con sus dos dosis de p53, el porcentaje de supervivientes a los 2 años es del 75%, los roedores de Houston sobrevivían en un 30% y en los animales del equipo de Manuel Serrano lo han hecho en un 70%, el 30% restante morían por causas ajenas al cáncer.

Tras estos trabajos se baraja la posibilidad de que exista una relación entre la protección contra el cáncer y el envejecimiento. Como asegura Serrano, aún es pronto para anticiparlo pero "el envejecimiento ocurre en parte porque se acumulan células dañadas, y es esperable que un gen que controla la calidad de las células no solo evite que aparezcan células cancerosas sino también células envejecidas no funcionales. Un compuesto que potenciara la actividad de p53 podría tener un efecto beneficioso no sólo protegiendo del cáncer sino también retrasando el envejecimiento. Esta es un área en la que estamos trabajando pero los resultados aún tardan en llegar. Es un campo en el que cada vez estoy más interesado porque, a diferencia del cáncer,

aún no se tiene una comprensión global de cuáles son las causas principales. Conocerlas supondría un paso adelante en la mejora de la salud y la calidad de vida”.

Una de las áreas en las que hoy trabaja Manuel Serrano es en dar una respuesta a la relación existente entre cáncer y metabolismo. “Estamos muy interesados en un gen llamado SIRT1, que detecta el estado metabólico celular y en el caso de escasez de nutrientes hace que el metabolismo sea más eficaz. Esta mayor eficacia creemos que se puede traducir en menor daño celular y por lo tanto menos cáncer y menos envejecimiento”.

Progreso en investigación

Serrano cree que la situación de España en el campo de la investigación oncológica ha ido progresando ininterrumpidamente gracias a la mejora en las inversiones en formación de personal, creación de nuevos centros, mayor exigencia de calidad y flexibilización de la gestión. El investigador cree que hay una relación causa-efecto muy clara, “si se quiere seguir mejorando y sin duda hay mucho por mejorar, la receta es sencilla, ya se lleva aplicando y hay que seguir por ese camino. Hay que pensar que España parte de una posición de retraso importante y que no basta con mejorar a la par que nuestro entorno de países avanzados, tenemos que mejorar más que ellos, tenemos que seguir el ejemplo de Finlandia, de Irlanda y de Corea del Sur”. Serrano destacó el papel del CNIO y el salto cualitativo que ha supuesto para la investigación sobre el cáncer en España por su nivel científico, reconocido por las prestigiosas revistas *Nature* o *Cell*. En España, el CNIO se encarga de gestionar el Banco de Tumores y tiene una participación clave en varias redes de investigación españolas y europeas. El científico asegura que “el CNIO está plenamente integrado en la investigación española y europea actuando en muchos casos de motor y de referencia de calidad. Desde hace ya unos años, el CNIO representa en términos de publicaciones biomédicas de alto impacto aproximadamente el 10% del total de España, y esta tendencia va en ascenso. Creo que el CNIO ha sido un éxito rotundo y es una prueba de que en España se puede hacer no sólo investigación de élite sino investigación de élite en gran cantidad, suficiente como para que el CNIO sea un centro con reconocimiento internacional y atractivo para investigadores extranjeros”.

Departamento de Oncología Molecular

CENTRO

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Líneas de Investigación

Genes supresores de tumores; ratones modificados genéticamente; mecanismos del envejecimiento.

Personal

Investigador: Manuel Serrano

Datos de Contacto:

Dirección: c/ Melchor Fernandez Almagro 3
28029 Madrid

Teléfono: 91 7328034

e-mail: mserrano@cnio.es

Web: <http://www.cnio.es>