

ANTONIO BRÚ: "BASTARÍA POTENCIAR EL SISTEMA INMUNE PARA SUPERAR EL CÁNCER"

Un equipo de científicos coordinado por el investigador español Antonio Brú, miembro del Centro de Ciencias Medioambientales -perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)- acaba de demostrar en un experimento hecho en colaboración con investigadores del Hospital Clínico San Carlos de Madrid que basta administrar durante unos meses un potenciador del sistema inmune que induzca en el cuerpo la generación de neutrófilos para impedir el crecimiento de tumores cancerígenos. Se trata del mismo equipo que ahora hace un año aseguró haber descubierto que el mecanismo responsable del crecimiento tumoral es idéntico en todos los tipos de cáncer lo que contradice la actual creencia de que cada tumor exige una terapia específica.

Pensábamos que a estas alturas del año en la puerta del pequeño despacho de Antonio Brú en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) estarían guardando respetuoso turno para hablar con él las grandes luminarias de la oncología nacional con Mariano Barbacid a la cabeza, numerosos investigadores y médicos, las autoridades académicas que en las universidades difunden las teorías ortodoxas sobre el cáncer, los responsables del Ministerio de Sanidad y Consumo, los nuevos dirigentes del CSIC, los representantes de las asociaciones de lucha contra el cáncer y los periodistas sanitarios de los principales medios de comunicación. Unos para informarse más ampliamente de su descubrimiento y alguno incluso para aportar financiación con la que apoyar lo que se vislumbra como uno de los descubrimientos científicos más importantes realizados sobre el cáncer a nivel mundial en las últimas décadas. Descubrimiento que en realidad es doble. Porque lo que el equipo de Antonio Brú afirma haber descubierto es que todos los tumores cancerígenos crecen siempre de la misma manera -con independencia del órgano en el que lo hagan- siguiendo un mecanismo común previsible y que todos los cánceres se vencen "simplemente" potenciando el sistema inmune del paciente. Algo que obliga a replantearse urgentemente - una vez más- los actuales tratamientos con quimioterapia y radioterapia. Y hablamos de una investigación bien documentada y publicada ya en algunas de las revistas científicas más prestigiosas del mundo.

Claro que si viviéramos en un país en el que nuestros representantes políticos y la jerarquía sanitaria dominante tuvieran realmente luces para comprender lo que ocurre en el ámbito de la salud y no estuvieran tan condicionados por los intereses económicos y determinadas creencias religiosas Bernat Soria, impulsor en España de la investigación sobre células madre, no hubiera tenido que afirmar con tristeza en un aeropuerto camino de Singapur "¡Es curiosa la capacidad que tiene España para decapitar sus propios proyectos!"

ASÍ NOS VA

Eso explica también que Antonio Brú siga esperando a que alguien se interese de verdad en su propio país por lo descubierto. Porque en el extranjero lo tienen bastante más claro y ya han entrado en contacto con él numerosos investigadores a título personal, miembros del instituto Max Planck de Leipzig, de la Academia de Ciencias de Moscú, de la Facultad de Medicina de Houston y de varias universidades e instituciones científicas europeas, norteamericanas, israelíes y sudamericanas.

Claro que el trabajo desarrollado por Brú y su equipo es un buen ejemplo del funcionamiento de la investigación en nuestro país donde los fondos los suelen tener unos y los resultados otros. Además Antonio Brú, de 42 años, es físico, no médico, farmacéutico, biólogo u oncólogo. Y eso en un país donde la mayoría de los oncólogos se caracteriza por su ignorancia en el ámbito del cáncer -en la mayoría de los casos no tienen éxito con sus terapias, algo que ocultan con prepotencia y soberbia- no se perdona y muchos, en lugar de valorar sus descubrimientos en el ámbito científico se limitan a observarle con desdén con la simple alegación de que es un "intruso" en su terreno.

Obviamente también a nosotros nos sorprendió que un físico se hubiera dedicado a estudiar el problema del cáncer y se lo hicimos saber. Fue así como nos enteraríamos de que la razón de su interés se inició con la muerte de su abuela por un tumor hace ahora once años, cuando al informarse de la enfermedad se sorprendió de lo poco que se había avanzado en este campo. Y fue así como supimos también que su decisión de impulsar la investigación desde una óptica multidisciplinar incorporando los conocimientos de la Física y la Biología a los de la Medicina tuvo que costearla ¡de su propio bolsillo! Es decir, los descubrimientos de Antonio Brú y de su equipo de colaboradores son personales y no sólo son ajenos al trabajo que desarrolla en el CSIC sino que este organismo no ha aportado jamás un euro ni ayuda de ningún tipo.

De hecho, para salir adelante y costear el proyecto Brú se dedicó -desde 1993- a trabajar dieciséis horas al día -sus investigaciones sobre cáncer las desarrollaba cuando salía del instituto-, sin poder descansar siquiera los fines de semana y sin tomarse apenas vacaciones. Y encima esquivando las zancadillas que le pusieron quienes pretendieron apartarle de su objetivo cuando se enteraron de lo que estaba haciendo y sobreviviendo a las traiciones propias que suelen sufrir quienes navegan en solitario.

Para la historia queda la nota de respuesta que le remitió el anterior director del CSIC cuando Brú le informó de sus descubrimientos y pidió ayuda económica para publicar los pormenores de su descubrimiento en una de las revistas más importantes del mundo. Y es que, como ya hemos explicado a nuestros lectores en su momento, algunas de esas revistas científicas cobran a los autores por publicar sus trabajos. ¡Por página publicada! Obviamente Brú no

quería publicar un extracto de su trabajo sino las conclusiones del estudio completas a fin de que el mismo pudiera valorarse en su justa medida. Pues bien, ¿sabe el lector qué se le respondió? ¡Que aprendiera a escribir en menos páginas!

"Los millones que ha costado este proyecto -nos diría- los he pagado de mi bolsillo. Y no es que tenga un gran sueldo. No he recibido un solo euro oficial. Añadiré que si hemos tardado cuatro años en publicar nuestra tesis es porque hubo mucha resistencia ya que lo que afirmamos es en cierto modo difícil de aceptar para muchos pues partimos de conocimientos propios de la Física y, claro, cuesta creer que desde el conocimiento de ecuaciones que explican el comportamiento de sólidos haya podido llegar a explicarse el crecimiento tumoral y se haya llegado a consecuencias clínicas y biológicas tan claras".

En suma, fue volviendo a endeudarse como Brú pudo publicar su investigación. Afortunadamente, su esfuerzo y el de su equipo tienen hoy el reconocimiento internacional.

Cabe añadir que Brú intentó en varias ocasiones que el CSIC amparara su investigación sin conseguirlo. A pesar de lo cual el centro difundió un comunicado arrogándose un mérito que no le corresponde. "Un estudio del CSIC -decía la nota de prensa- logra frenar el crecimiento tumoral en ratones mediante el estímulo de la respuesta inmunológica". Y añadía: "El hallazgo demuestra que la respuesta inmunológica del propio organismo podría lograr detener el crecimiento tumoral". A pesar de lo cual, a día de hoy tales resultados no han despertado ningún interés en las autoridades del CSIC. Veremos pues si los largos y costosos estudios que se precisan ahora para completar la investigación serán o no sufragados por el Estado. Por supuesto, nos gustaría equivocarnos pero dudamos mucho que Brú encuentre apoyo a nivel oficial. El poder de las farmacéuticas en la Administración sanitaria es enorme. Y la incompreensión por los oncólogos de lo que afirma, constatable.

LAS MATEMÁTICAS DEL CÁNCER

Y es que a los especialistas en cáncer lo que probablemente más les ha sorprendido de la investigación de Brú -porque choca con lo que les han enseñado- es saber que el crecimiento tumoral no es aleatorio ni caprichoso sino que está sometido a un proceso que puede formularse matemáticamente ya que los tumores pueden considerarse fractales (estructuras geométricas que permiten describir procesos que aparentemente son impredecibles pero que tienen un orden oculto). Y eso que desde la formulación de la Geometría Fractal -en la década de los ochenta del pasado siglo- los científicos han desarrollado un gran número de modelos fractales para tratar de entender los fenómenos naturales, desde dendritas de neuronas hasta capilares pulmonares pasando por conchas marinas, copos de nieve, árboles, tormentas eléctricas... y, ahora, los tumores cancerígenos. Porque fue esta sorprendente relación

entre la geometría fractal -con sus fórmulas matemáticas- y el cáncer el inicio del descubrimiento de Brú y de lo que puede anticiparse como una nueva etapa en el tratamiento del cáncer.

-¿Cómo se le ocurrió abordar el estudio del cáncer desde la perspectiva de la Física?

-En 1993 yo me dedicaba a estudiar los frentes de hidratación en formaciones arcillosas. Trabajaba en el proyecto español de almacenamiento de residuos radiactivos de alta actividad cuya idea era rodear los contenedores con una capa de arcilla a fin de evitar que el agua del macizo geológico donde fueran a ser enterrados pudiera llegar hasta el interior a través de alguna fisura, contaminarla y, por ende, se contaminara el entorno. Yo estudiaba el comportamiento de las arcillas desde la geometría fractal y el análisis de escalas que es uno de los campos de la Física Estadística que ha experimentado mayor desarrollo en los últimos 15 años. Bueno, pues resulta que en aquellos procesos en los que el contorno de crecimiento es rugoso pueden aplicarse una serie de fórmulas para conocer la dinámica y los mecanismos fundamentales de su avance o crecimiento. Y yo estaba aplicando esos conocimientos a las arcillas cuando en 1993 mi abuela falleció a consecuencia de un cáncer. Fue entonces cuando me planteé conocer cómo tenía lugar el crecimiento de un tumor y me encontré con que no se sabía prácticamente nada. Y sería esa falta de conocimientos lo que me decidió a iniciar de manera privada, junto a mi hermana Isabel -en aquel entonces médico del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera y actualmente del Centro de Salud de la Seguridad Social La Estación de Talavera de la Reina- y la doctora Isabel Feraud -del Instituto Ramón y Cajal, dependiente del CSIC- la investigación del mecanismo de crecimiento tumoral. A finales de 1998 publicamos ya los primeros resultados obtenidos sobre una línea celular de tumor cerebral en ratas -concretamente de la línea celular tumoral C6 de astrocitoma de rata- en una de las revistas internacionales más importantes de Física: *Physical Review Letters*. Con posterioridad, en enero de 1999, *The Lancet* publicó nuestro trabajo. Y me enorgullece decir que fue la primera vez que apareció en esa revista un artículo sobre cáncer elaborado desde la óptica de la Física porque implicaba el reconocimiento de que habíamos abierto una nueva línea de trabajo a nivel mundial en el estudio del crecimiento de tumores. Bueno, pues lo que nosotros planteamos entonces y hemos confirmado posteriormente es que la naturaleza fractal de los contornos de los tumores permite usar el análisis matemático para determinar la dinámica de crecimiento de un tumor; permitiendo, a su vez, la caracterización de los principales mecanismos físicos responsables de su crecimiento.

Luego, tras los primeros resultados, decidimos intentar hacer una clasificación dinámica de los distintos tipos de cáncer pensando que cada uno tenía su particular forma de crecimiento. Y empezamos a probar con distintas líneas de

células tumorales. Probamos hasta en quince líneas... y descubrimos que siempre existía el mismo tipo de crecimiento, un mecanismo único que realmente gobernaba todo el proceso desde el punto de vista dinámico con unas características morfológicas que se verificaban en todos los casos: un mecanismo de estructura de bordes por el que las células nuevas que nacían en el borde del tumor, que era donde se concentraba la mayor parte de la actividad del mismo, iban a ocupar las concavidades del borde del tumor. En otras palabras, comprobamos que las células tumorales buscaban siempre estar lo más rodeadas posibles de otras células tumorales. Y ese mecanismo - que la ecuación matemática decía que era el más importante- lo comprobamos "in vitro" en todas las líneas.

-¿Puede explicárnoslo mejor?

-Verán, lo que descubrimos "in vitro" es que la dinámica de crecimiento en todos los tumores es igual, es decir, que existe un mecanismo dominante que es el mismo para todos los tipos de líneas celulares. Dicha dinámica posee tres características que desde el punto de vista matemático son en cierto modo equivalentes:

- 1) Que la mayoría de la actividad celular de los tumores se concentra en la banda externa de los mismos.
- 2) Que se produce lo que denominamos difusión superficial en el borde del tumor, es decir, que las nuevas células provenientes de la división de una de las células del borde del tumor se mueven por él hasta que encuentran una posición cóncava en la que están rodeadas por un número mayor de células que en la posición en que se generaron. Y,
- 3) Que el crecimiento de la colonia cancerosa es constante en el tiempo, excepto en una primera fase (cuando hay pocas células) en que el crecimiento, lógicamente, es exponencial.

Que la proliferación estuviera restringida al borde de la colonia de células tumorales significaba además que las células del interior de la colonia no proliferan al mismo ritmo que las de fuera, es decir, que existe un mecanismo de inhibición celular de las células cancerígenas; algo parecido (y posteriormente vimos que prácticamente puede ser el mismo mecanismo) a lo que se conoce para células normales (no tumorales) como inhibición por contacto. El siguiente paso fue confirmar que este tipo de mecanismos también gobierna el crecimiento del tumor "in vivo". E hicimos muchas investigaciones sobre quince tipos distintos de tumores de los cuales obtuvimos distintas secciones histológicas constatando que la mayor parte de la proliferación estaba siempre restringida al borde del tumor. También "in vivo" se verificarían las características fundamentales de la dinámica de crecimiento "in vitro", es decir, que el mecanismo era el mismo que el que habíamos observado "in

vitro". Además los parámetros morfológicos que medimos en las colonias se reproducían también en el crecimiento "in vivo". De alguna manera habíamos descubierto, pues, que hay una universalidad dinámica en todo tipo de proliferación celular... y también en la proliferación tumoral.

-En tal caso, la teoría del crecimiento exponencial de las células tumorales, base de los actuales tratamientos contra el cáncer, queda en entredicho...

-Uno de los conceptos que desde el punto de vista matemático y físico no conseguía entender era por qué si se reconocía que dentro de un tumor cualquier célula es capaz de proliferar, los tiempos de duplicación celular eran tan diferentes de los de duplicación tumoral. Los tiempos de duplicación celular son de 48, 72 horas... mientras los de duplicación tumoral superan en algunos casos los cien días. Eso no tenía lógica. Y lo que en realidad ocurre, simplemente, es que no es verdad que crezca todo el tumor sino que fundamentalmente lo hace sólo su borde. Dicho de otra manera: el crecimiento de un tumor de 2 centímetros cúbicos -que se compone del orden de unas 109 células- no responde a lo que se espera de los cálculos convencionalmente aceptados por la cinética celular. ¡Hemos demostrado que son muy diferentes! Según la cinética celular para alcanzar ese volumen tumoral a partir de una célula inicial son necesarias sólo 32 duplicaciones pero la cinética real tumoral, la demostrada en nuestros experimentos a partir de una célula inicial, indica que las células del borde acumulan ¡más de 800 duplicaciones! Esto explica, por ejemplo, que tumores de dos centímetros cúbicos sean tan malignos. Porque tras 32 duplicaciones no es lógico que las células acumulen tantas aberraciones cromosómicas pero en cambio, tras ochocientas duplicaciones sí es posible. Esto explica además otra infinidad de hechos. Por ejemplo, que una metástasis sea mucho más maligna que el tumor original. Y es que las metástasis siempre vienen generadas por células del borde que migran a otro punto y la célula del borde siempre es mucho más maligna y está mucho más degenerada que la célula del tumor primario.

-Resulta paradójico que las nuevas células tumorales busquen refugio en las concavidades del borde del tumor donde la competencia por los nutrientes es mucho mayor que en cualquier saliente del mismo.

-Algo fundamental de nuestra teoría es que demuestra que la auténtica competencia celular no se debe a los nutrientes (como se suponía hasta ahora y en lo que se basan las terapias antiangiogénicas) sino al espacio. La universalidad de la dinámica del crecimiento tumoral se caracteriza porque la proliferación celular tiene lugar casi exclusivamente en la frontera del tumor y las células recién nacidas se difunden a lo largo de la interfase del tumor con el tejido del órgano que lo aloja antes de que se establezcan en una posición fija. Esta difusión busca situar las nuevas células en las concavidades. Es cierto que está bien establecido que sería en las convexidades de la interfase del

tumor donde las células podrían lograr un mejor suministro de nutrientes y de oxígeno. Además allí el pH es menos ácido ya que una de las consecuencias de un número alto de células tumorales en las concavidades es la alta concentración de ácido láctico que produce su metabolismo. Esta sería una situación típica si lo que buscasen las células tumorales fundamentalmente fueran los nutrientes. Sin embargo, nuestros experimentos indican que las células se mueven hacia las "menos favorables" concavidades. Explicar esta "ilógica" conducta requiere que allí haya alguna compensación para la pérdida de suministros de nutrientes y la supervivencia en un ambiente más hostil. La razón final es que las nuevas células tumorales encuentran allí más espacio para su duplicación y están más "protegidas" de la presión provocada por el tejido huésped y por la respuesta inmune que trata de oponerse al crecimiento tumoral. Esto es consistente con la observación de que las interfases tumorales siempre son super-rugosas, un modelo muy favorable para resistir la presión.

De acuerdo con esta forma de proliferar y crecer, los tumores deben destruir primero el tejido huésped para ser capaces de invadirlo y ocupar el nuevo espacio libre. La matriz extracelular es degradada por el entorno ácido corrosivo creado por el metabolismo de las células y por otras sustancias liberadas por el propio tumor -entre ellas las metaloproteinasas- porque el tumor necesita ir degradando el tejido huésped para seguir creciendo. A ningún físico le va a sorprender que se le diga que una masa que crece en el universo lo que necesita fundamentalmente, por encima de todo, es espacio. Esto contrasta con la creencia común de que los tumores invaden primero el tejido huésped y después lo destruyen. Nosotros hemos demostrado que es justo al revés.

Por tanto, viendo que el mecanismo fundamental en el desarrollo del tumor lo constituye la difusión en el borde del tumor de las células tumorales entendimos que si lográbamos anular ese mecanismo podríamos detener el crecimiento tumoral. Y descubrimos que los encargados de esa anulación ¡son los neutrófilos! y que el organismo los envía allí donde se necesitan sin necesidad de "dirigirlos" nosotros. Es decir, el propio sistema inmune envía los neutrófilos allí donde se necesitan. Así que lo que hicimos fue inocular tumores en ratones y producirles una gran neutrofilia para que el organismo pudiera producir una gran afluencia de neutrófilos alrededor del tumor. Y se comprobó, como se puede apreciar en nuestro artículo aparecido en junio pasado, que haciendo esto se logran grandes resultados. **El sistema inmune está en condiciones de combatir un proceso tumoral, obviamente siempre y cuando su estado sea suficientemente bueno.**

Como nuestros lectores saben son cada vez más los científicos y médicos que desde hace tiempo defienden -en contra de la ortodoxia oficial- que la respuesta al cáncer está en el propio organismo, que basta potenciar el sistema inmune del enfermo para superar la enfermedad y, por consiguiente,

carece de sentido recurrir a tratamientos agresivos cuyo efecto secundario es precisamente una disminución de esas defensas. Pues bien, esa convicción cuenta ahora con el sólido respaldo científico que le otorgan los estudios de Antonio Brú y su equipo. Pero veamos el asunto con mayor profundidad...

EL SISTEMA INMUNE, LA RESPUESTA

Como acabamos de decir, teniendo en cuenta los mecanismos de crecimiento tumoral descritos antes por Brú los grandes protagonistas de la defensa contra el cáncer pasan a ser los neutrófilos, uno de los cinco tipos de glóbulos blancos o leucocitos presentes en la sangre de cuya producción se encarga la médula ósea y que son considerados fundamentales para la destrucción de bacterias y otros agentes infecciosos por fagocitosis. Y es que los neutrófilos, que actuando conjuntamente con los otros cuatro tipos de glóbulos blancos - linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos- son llevados rápidamente por el organismo hasta los puntos de infección por determinadas sustancias químicas que liberan los tejidos inflamados e infectados, ¡son capaces de anular el mecanismo de desarrollo del cáncer! Así ocurrió al menos en el 80-90% de las células tumorales de los ratones investigados... Llegándose en algún caso hasta el 100%, es decir, hasta su desaparición completa.

-¿Cómo se les ocurrió que los neutrófilos podían tener un papel tan primordial en la lucha contra el cáncer?

-Supimos que eran los neutrófilos tras estudiar todo tipo de terapias y porque conocíamos las propiedades que debían tener las células candidatas - indudablemente tenían que ser algún tipo de células, eso sí lo teníamos muy claro- ya que conocíamos el mecanismo que tenían que anular. Observamos que cuando intervenían los neutrófilos, aunque fuera de manera involuntaria, se producían buenos resultados. Y cuando no los había es porque los neutrófilos no estaban apenas presentes. Los neutrófilos son de por sí elementos fundamentales de nuestro sistema inmune y hoy sabemos que poseen determinadas características que les convierten en fundamentales para enfrentarse al crecimiento tumoral. Para empezar, pueden aguantar el entorno ácido del tumor y por tanto pueden estar en contacto íntimo con las células tumorales. Además tienen bastante masa y, como hemos podido comprobar, aparecen siempre en todos los procesos tumorales, tanto si existe terapia como si no. Así que tratamos de ver si provocando una neutrofilia alrededor del tumor, es decir, una presencia masiva de neutrófilos, éstos eran capaces de "luchar" en esas concavidades con las células tumorales y detener su replicación. Inferimos luego que la fórmula más sencilla para lograr la neutrofilia era que la generara el propio organismo estimulando la médula ósea. Lo probamos en experimentos con ratones y vimos que, efectivamente, se generaba una neutrofilia y el propio organismo, al igual que cuando nos hacemos una herida, se encargaba de llevar los neutrófilos allí donde más se

necesitaban: a la zona del tumor. Bueno, pues también constatamos que en el momento en que llegaban al tumor se posicionaban en torno a él recubriéndolo y ello lograba dos objetivos importantes: el primero, disminuir el mecanismo de desplazamiento en el borde de las células tumorales impidiéndolas así llegar a "posiciones cómodas" para su duplicación; y segundo, aumentar la presión en el interior del tumor. En suma, los neutrófilos encapsulan al tumor y le impiden crecer. Con lo que, con el tiempo, se necrosa.

-¿Y resisten los neutrófilos la acidez que suele haber en la zona tumoral?

-Sí, hemos comprobado que resisten bien la degradación provocada por los mecanismos tumorales. De ahí su eficacia.

-Todo esto parece indicar que el cáncer sólo se desarrolla cuando tenemos las defensas naturales bajas... y que basta con aumentar la capacidad del sistema inmune para superarlo cuando se manifiesta.

-Alguien escribió que "Dios ha enseñado al hombre a ser dios antes que a ser hombre". Los seres humanos, sin embargo, nos creemos obligados a inventar aparatos o moléculas para enmendar lo que consideramos "fallos de la naturaleza". Cuando no es así: la naturaleza tiene sus propios mecanismos de reparación y son efectivos y más que suficientes.

El organismo tiene capacidad de sobra para acabar con las células cancerígenas, es decir, con aquellas células cuyo mecanismo de duplicación se encuentra dañado -debido a numerosas causas-. Y de hecho lo hace miles de veces a lo largo de nuestras vidas. Teniendo en cuenta que el número normal de duplicaciones de nuestras células a lo largo de la vida se calcula en una cifra en torno a 1062 puede afirmarse que el hecho de que a veces haya fallos y se produzcan algunas células cancerosas es absolutamente normal. Y sólo cuando el organismo tiene las defensas bajas, cuando el sistema está inmunodeprimido, las células cancerosas son capaces de llegar a formar un tumor que se desarrolle. En suma, por pura lógica, era previsible pensar que si el cáncer es algo natural la solución también debe ser natural. Basta elevar las defensas del sistema inmune para que el organismo se encargue del resto. Eso es lo único que se precisa.

Lo que ocurre es que hay mucha gente que se niega a aceptar que la lucha contra el tumor pueda deberse a un efecto mecánico y no a que los neutrófilos liberen alguna citoquina u otra proteína. Es decir, alegan que no puede tratarse de un efecto mecánico. Sin embargo, lo que se ve en un tumor es un centro necrótico -en algunas ocasiones (no siempre)-, una gran banda de células en estado quiescente -que no proliferan, que no se duplican-, una banda proliferativa y una banda de neutrófilos. Y si los neutrófilos liberasen sustancias que directamente acabasen con las células tumorales entonces la imagen sería un núcleo proliferativo a resguardo de la sustancia liberada por los neutrófilos,

los linfocitos -o lo que se quiera-, una banda de necrosis y luego una banda de neutrófilos. El que sea justo al contrario demuestra que no es un efecto directo de una célula sobre otra, no es una sustancia que llegue desde fuera: se trata de un fenómeno mecánico en superficie.

-¿Y cómo inducir la neutrofilia?

-Hay diversas maneras de potenciar el sistema inmune. Por ejemplo, inoculando factores estimulantes de colonia (G-CSF y GM-CSF). Se trata de unas sustancias que actúan sobre la médula ósea provocando una mayor producción de toda la línea "blanca" de la sangre. Es decir, generan muchos más linfocitos, monolitos o macrófagos, basófilos, eosinófilos y, sobre todo, neutrófilos. Hoy se utilizan para intentar recuperar el sistema inmune de los pacientes que son sometidos previamente a Quimioterapia. Obviamente, conocemos otros tipos de estímulos para lograr ese efecto y no negamos que pueda haber otros que desconozcamos pero nosotros hemos comprobado que los factores estimulantes de colonia tienen un efecto intenso, directo y potente para estimular la médula ósea.

-Pues su descubrimiento podría explicar la eficacia de algunas de las terapias alternativas que se usan para tratar el cáncer y se basan en aumentar las defensas... Nos consta, por ejemplo, que el conocido Bio-Bac provoca neutrofilia.

-Es cierto que la médula ósea se puede estimular de diferentes maneras. Por ejemplo, cuando uno examina la composición del maitake (grifota frondosa), conocido hongo japonés del que se alaban sus propiedades antitumorales, constata que hay sustancias en él que provocan un proceso inflamatorio que estimula la reacción del sistema inmune y la producción masiva de granulocitos. De hecho, todas las terapias que lleven a desencadenar un proceso inflamatorio prolongado -por ejemplo, algunos venenos como los de las arañas -que fue, por cierto, una de las primeras alternativas que se nos ocurrieron- provocan esa respuesta inmunitaria. Nosotros, a lo largo de la investigación, nos planteamos en algún momento estudiar cuál podría ser la mejor manera de conseguir una inflamación alrededor del tumor que produjera una neutrofilia mínima en intensidad pero durante suficiente tiempo -ambos son los factores básicos para el éxito- como para combatir el tumor... pero se trata de investigaciones que precisan de muchos fondos. De momento hemos podido comprobar sólo la eficacia de los factores estimulantes de colonia que existen en el mercado.

-Sus experimentos, en todo caso, se han efectuado exclusivamente en ratones. ¿Se plantean ampliar la investigación en humanos próximamente?

-Hasta ahora no hemos contado con muchos medios porque, como ya dije, toda la investigación la he sufragado de mi bolsillo. Pero si creemos en nuestra

propia teoría el mecanismo fundamental es independiente de la línea tumoral y de si es en humanos o en animales. Así que ya no se puede decir lo que se decía antes: "Si es usted ratón le podemos salvar pero si es humano, no." Nuestros estudios demuestran que esos mecanismos son los mismos en animales y en humanos y la parte de la respuesta inmunológica que se precisa también con lo que los resultados deben ser los mismos que los obtenidos en animales. Actualmente estamos ya trabajando con personas y me atrevo a predecir que en un periodo muy corto de tiempo tendremos los resultados que avalen nuestra teoría y los experimentos iniciales.

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Ya en mayo del 2001 en The Lancet Oncology se llegó a decir, con motivo de la publicación de los trabajos de Antonio Brú, algo tan importante como esto: "Podemos necesitar revisar las actuales estrategias sobre radioterapia y quimioterapia". Debemos decir, sin embargo, que consciente de los recelos que genera su revolucionario planteamiento entre los oncólogos, Antonio Brú se mostró muy prudente sobre las implicaciones de su trabajo al abordar este tema. A pesar de lo cual sus afirmaciones invitan a una profunda reflexión sobre el futuro de esas terapias ya que es indudable que reforzar el sistema inmune como solución al cáncer no parece compatible con utilizar como primer recurso terapias que destruyen precisamente nuestras defensas orgánicas. En todo caso, lo que es evidente es que el reciente estudio multidisciplinar aparecido este año en Physical Review Letters con las firmas de Antonio e Isabel Brú, Sonia Albertos y José Antonio López García-Asenjo ha abierto definitivamente el camino a nuevas vías en el tratamiento del cáncer que ya difícilmente podrá alguien cerrar.

-Permítanos una última cuestión: si tal y como afirman ustedes el cáncer se produce en presencia de un estado inmunodepresivo no parece que las terapias que pasan por agudizar este estado puedan ser eficaces. Es más, explicaría su fracaso.

-Bueno, las terapias que se están aplicando actualmente son las mejores posibles a día de hoy lo que no está en contra de que nuevos resultados permitan hacerlas mas eficaces o sustituirlas en el futuro por otras mejores. Una vez dicho esto, yo tengo la esperanza de que nuestra teoría permita establecer muy pronto una nueva línea terapéutica mucho mas eficaz que las que hay ahora. Y para explicar esto volvemos a la importancia de que sea el borde el que crece o no. ¿Por qué la Quimioterapia no obtiene prácticamente resultado con los tumores muy grandes? Porque los productos quimioterápicos matan las células que proliferan en el borde, sí, pero cuando el tumor es ya grande la banda proliferativa constituye un número porcentual de células tan pequeño respecto al tumor que es prácticamente como si le quitaras la "cáscara". Y en el momento en que le quitas esa capa lo que estás haciendo es

volver activa la siguiente capa que se encontraba en estado quiescente y semi-inactiva. En suma, se eliminan sólo unas pocas células de la capa externa y el tumor sigue activo y creciendo.

Es decir, sólo acaba con los tumores muy pequeñitos en los que prácticamente todas sus células se hallan en proliferación, cuando no existe la banda proliferativa que surge cuando ya hay un determinado número de células. Como es efectiva en algunos tipos de tumores líquidos, en algunos tipos de leucemias donde todas las células están siempre activas porque no existe esa competencia por el espacio que tiene lugar en tumores sólidos. El problema es que la quimioterapia ataca también la médula ósea y debilita la respuesta del sistema inmune. Por eso lo que nosotros entendemos que hay que hacer es simplemente dotar al organismo de la capacidad de responder correctamente de nuevo a la presencia de un tumor. Se trata de reactivar el sistema inmune y dejarle actuar. En otras palabras, bastaría potenciar el sistema inmune para superar el cáncer.

Antonio Muro y José Antonio Campoy

Publicado en la revista Discovery Salud en el número 65 octubre de 2.006
www.dsalud.com/numero65_1.htm