EDUARD BATLLE

DIRECTOR DEL LABORATORIO DE CÁNCER COLORRECTAL DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (IRB BARCELONA)

Investigador ICREA y coordinador del Programa de Oncología del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), el grupo de investigación dirigido por **Eduard Batlle** (Barcelona, 1970) es referente internacional para el estudio del cáncer colorrectal, cuyos avances en esta área han implicado una mejora en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad. Desde 2008 recibe financiación del Consejo Europeo de Investigación (ERC en sus siglas en inglés), primero a través de una ERC Starting Grant, que se otorga a investigadores junior, y después, en octubre de 2013, enlazando con una beca ERC Advanced Grant que se concede a un número muy reducido de investigadores sénior. Con una financiación que oscila entre 2 y 3 millones de euros para cinco años, Batlle y su equipo estudian las células iniciadoras del cáncer de colon, las que se conocen como células madre tumorales, y la progresión del tumor hasta las etapas más agresivas, caracterizadas por las metástasis. Y sus descubrimientos no dejan de sucederse.

EDUARD BATLLE

Doctor en biología, ¿por qué decidió dirigir su trayectoria hacia la investigación y por qué se especializó en cáncer de colon?

En realidad, se debió al azar. Para mi tesis de doctorado estuve trabajando en cáncer de colon. Cuando eres estudiante, suelen "dirigir" tus pasos, "señalarte" un poco hacia dónde tendrías que encaminarte, y ya entonces desarrollamos unos trabajos interesantes en esta área. Y allí decidí que el del colon era un tema que me interesaba perseguir. Y eso hice. También me marcó mi estancia en el *Netherlands Institute for Developmental Biology* de Utrecht.

Porque precisamente en Holanda trabajó, durante cuatro años, con Hans Clevers, actualmente uno de los más reputados investigadores en el campo de las células madre. De hecho, fue el primer científico en identificar las células madre en el intestino. ¿Qué le aportó esta experiencia?

Hans, actualmente, es el investigador en biomedicina más importante de Europa y quizás uno de los mejores del mundo. Y, desde luego, en células madre e intestino no hay nadie parecido. Trabajar con gente como él te da acceso a entender cómo se maneja un laboratorio de máximo nivel, cuáles son los actuales retos… Te prepara para poder establecer, como fue mi caso, tu propio grupo y para intentar llevarlo al nivel en el que ahora está el suyo. Fue una experiencia muy valiosa.

Ha añadido el premio Josef Steiner, dotado con 400.000 euros, a otras muchas distinciones, como las becas ERC Advanced Grant. Su carrera no deja de sumar éxitos.

El Grant es un proyecto del ERC (European Research Council) y hemos tenido la suerte de que nos ha dado dos de sus becas: una, cuando empezaba, tras montar mi equipo en el 2007, y otra, al dar el salto a sénior. Son los proyectos europeos más prestigiosos y más competitivos, y suponen muchos recursos para el laboratorio. Los premios son un reconocimiento a mi trayectoria, pero también a la del equipo. Significan que lo estamos haciendo bien. Además de la visibilidad y la reputación que aportan, en nuestro caso nos permite trabajar en Barcelona durante cinco años a un estándar altísimo, igual que si lo estuviésemos haciendo en otros lugares del mundo. Es algo importante estando en el sur de Europa, teniendo en cuenta que, digámoslo así, la ciencia siempre se ha "cocinado" en otros sitios, como en el norte de Europa o en Estados Unidos.

¿Y tiene garantizada la continuación ininterrumpida de sus investigaciones?

Ahora, nuestro equipo está bien financiado y pensamos que durante los próximos cinco años vamos a estar trabajando al máximo nivel sin prácticamente limitaciones en lo que se refiere a recursos. Es verdad que si los equipos son productivos y habitualmente generan datos, la financiación llega, incluso estando aquí y con todos los problemas del sistema español en lo concerniente a la ciencia, porque la realidad es que la mayoría de los recursos del laboratorio vienen de Europa.

EDUARD BATLLE

¿Cuáles son las líneas de investigación que desarrolla en el IRB?

El laboratorio tiene tres líneas centrales de investigación: por un lado, trabajamos con células madre intestinales, o del colon, e investigamos su biología, su fisiología, cómo regeneran el colon… Pero, especialmente, nos interesa conocer qué señales alteran el funcionamiento de estas células para poder saber cómo participan en la enfermedad. La segunda línea de investigación se centra en entender cómo los tumores del colon, desde su estadio inicial, los adenomas, se vuelven agresivos, también bajo la perspectiva de que estos tumores son enfermedades que surgen por alteraciones en las células madre y que muchos de ellos retienen la jerarquía y la organización normal del intestino. Es decir, que esos tumores contienen células que se parecen a las células madre normales y células que se parecen a las células diferenciadas del intestino. Esas diferencias fenotípicas controlan el comportamiento del tumor y nos ofrecen también perspectivas sobre cómo tratarlo.

Y en una tercera línea trabajamos en el estadio más avanzado, que es entender cómo funcionan las metástasis. El 90% de los pacientes de cáncer, y los de cáncer de colon también, mueren por causa de las metástasis, no del cáncer primario, y es un área de investigación que, aunque clínicamente es muy relevante, es relativamente poco conocida. Nos interesa saber cómo estas células salen del tumor primario, entran en la circulación, llegan a los órganos y cómo son capaces de generar un nuevo tumor en estos órganos, con la perspectiva, otra vez, de identificar dianas terapéuticas, cómo eliminar estos tumores e identificar, cuando el cirujano les trata el tumor primario, qué pacientes están en riesgo de generar la enfermedad metastásica.

¿Existen claras probabilidades de que se pueda llegar a atajar el proceso de metástasis?

Sí. Yo creo que, definitivamente, en cáncer de colon estamos a 5-10 años vista de encontrar fármacos, algunos de ellos probablemente ya existen, para detener el proceso de metástasis. Seguro que lo veremos pronto. Pero hay que saber que los investigadores nos encontramos ante dos retos: uno, con pacientes que tienen una enfermedad localizada, en estadio 1, 2 o 3, que debutan sin metástasis, a los cuales quirúrgicamente se les extirpa el tumor y a los que, a muchos, se les da quimioterapia. Sabemos que el 50 % de estos pacientes desarrollará metástasis y suponen una ventana terapéutica óptima para poder ser tratados e intentar eliminar la enfermedad residual. Serán los pacientes que, probablemente, se beneficien de los avances de los próximos años. Otra cosa son los pacientes que debutan con metástasis. Para ellos también va a haber avances, pero nos encontramos con el problema de tener que tratar un tumor que ya está establecido en un órgano vital, como el hígado o el pulmón.

> **"Creo que, definitivamente, en cáncer de colon estamos a 5-10 años vista de encontrar fármacos, algunos de ellos probablemente ya existen, para detener el proceso de metástasis. Seguro que lo veremos pronto"**

En este sentido, se han logrado identificar los genes que favorecen las metástasis escalonadas del cáncer de colon, que siempre se suceden de la misma manera, primero a hígado y luego a pulmón. Es decir, que sin lesión previa en el hígado no hay lesión en el pulmón. ¿Qué supone este descubrimiento?

Hay que decir que esta investigación se ha desarrollado en el laboratorio del Dr. Roger Gomis en el IRB Barcelona y nuestro equipo ha colaborado mínimamente. Como sabéis, en cáncer de colon la mayoría de

las metástasis suceden en el hígado por un motivo “anatómico” y es que la circulación en el intestino va a parar inicialmente al hígado, por lo que las células tumorales que migran del tumor quedan atrapadas en este órgano. El órgano secundario de metástasis es el pulmón. Hasta ahora, no se entendían muy bien los requerimientos necesarios para generar metástasis en un órgano y en el otro, aunque sospechábamos que serían muy diferentes porque hígado y pulmón son dos órganos muy diferentes. Este estudio lo que revela es que, efectivamente, las células tumorales deben desarrollar mecanismos, aptitudes, muy diferentes para, primero, sembrar el hígado y, secundariamente, sembrar el pulmón y colonizar ambos órganos.

O sea, que este patrón de comportamiento escalonado se ha empezado a entender ya molecularmente.

Así es. Digamos que es un primer avance para empezar a entender los mecanismos moleculares, qué genes, qué vías de señalización… participan en este proceso y ello abre perspectivas para poder tratarlos.

¿Qué papel juega el entorno del tumor para favorecer un proceso de metástasis?

Un papel clave. Lo que el campo ya sabía era que el proceso de metástasis es poco eficiente, que en realidad el tumor tiene la capacidad de liberar células al torrente sanguíneo y que esto, probablemente, pasa cada día en pacientes que padecen cáncer de colon, pero, en cambio, la gran mayoría de estas células que se liberan no muestran capacidad para producir metástasis: entran en el hígado y allí simplemente se mueren sin generar ningún tumor. Lo que intentamos entender es el por qué: por qué es un proceso deficiente y porqué generan metástasis las células que eventualmente lo generan. Y lo que descubrimos es que estas células desarrollan la capacidad de “comunicarse” con las células de su entorno, del entorno del hígado, por ejemplo, y que esto lo hacen porque secretan una hormona, llamada TGF-beta, que transforma a las células del hígado, a su entorno (fibroblastos, macrófagos, etc.), de tal forma que ahora este entorno, que está “instruido” por el TGF-beta, secreta toda una serie de moléculas, otras hormonas y citoquinas que ayudan a las células tumorales a sobrevivir en ese entorno. Si se establece esta comunicación, la célula tumoral está más preparada o tiene una probabilidad más elevada de resistir y, por lo tanto, de generar una metástasis.

> **“Nuestro equipo está bien financiado y pensamos que durante los próximos cinco años vamos a estar trabajando al máximo nivel sin prácticamente limitaciones en lo que se refiere a recursos”**

Es decir, que si se pueden medir los genes que utilizan las células para comunicarse, se puede predecir qué pacientes desarrollarán metástasis. ¿Hasta qué punto esto es posible?

Los estudios que hemos realizado en el laboratorio sugieren que hay tumores que tienen una elevada probabilidad de producir metástasis, no quiere decir que siempre la vayan a generar, pero tienen una alta probabilidad, y que, en cambio, hay tumores que tienen una probabilidad muy baja, cerca de cero, de generar metástasis. La idea es que, si somos capaces de clasificar estos tumores en un grupo o en el otro, podríamos decirle al clínico si un paciente es probable que vuelva al hospital con una metástasis o que aquel otro probablemente va a estar libre de ella.

EDUARD BATLLE

En el mes de julio, su equipo publicó un trabajo en *Nature Cell Biology* sobre los estadios iniciales del cáncer de colon en el que se determinaba que existe un mecanismo de seguridad del colon que limita la formación de tumores. Una hipótesis derivada del estudio es que no todas las personas están protegidas en el mismo grado y que hay variaciones en el genoma de la población que hace que haya personas con "circuitos de seguridad" más robustos que otras para hacer frente a la formación de pólipos.

Sí, hemos estudiado cómo las células madre normales se transforman en un tumor inicialmente benigno, en estos adenomas que sabéis que son muy prevalentes en la población y que son uno de los substratos sobre los cuáles se desarrollará después el cáncer de colon. Existe un interés por saber cómo se desarrollan estos tumores benignos, porque si somos capaces de detectarlos a tiempo, seremos capaces de prevenir después la generación de un cáncer. Lo que hemos descubierto es que el intestino tiene, como dices, un "mecanismo de seguridad", un circuito que prevendría la formación de esos adenomas. Hemos descrito molecularmente cómo es este circuito y ponemos las bases para entender por qué hay pacientes con más riesgo de desarrollar estos adenomas. El motivo es que, genéticamente, presentan ciertas alteraciones en este circuito particular. Sabemos que, en cáncer de colon, se da una gran predisposición genética, familiar, a desarrollar estos tumores.

¿Cuándo cree que sus avances vinculados a los genes podrían tener aplicación práctica habitual para la población?

Bueno, hay un *gap*, un agujero… ¡un precipicio casi!, entre lo que se investiga en el laboratorio y lo que se lanza a la clínica. Es un gran "salto" que, muchas veces, es muy difícil de cubrir. Pero en nuestro laboratorio somos bastante proactivos en intentar trasladar los resultados a la clínica. Ahora, por ejemplo, estamos desarrollando un test diagnóstico para "predecir" metástasis en pacientes con cáncer de colon que se llama Colostage, basado en la medición de una serie de genes que predicen si el tumor tiene probabilidad o no de generar metástasis. Estamos todavía en fase de desarrollo, porque es muy complejo. Y cuando se acabe esta fase, se abrirá otra de implementación y validación en la clínica, por eso el timing no es inmediato, sino que requiere tiempo. Probablemente, entre 3 y 5 años.

Usted asegura también que, en un futuro, este test permitirá evitar tratamientos innecesarios y optimizar el uso de recursos terapéuticos.

Sí, son dos de las ideas. Particularmente, por ejemplo, en cuanto a pacientes con estadio 2, que tienen tumores localizados, invasivos pero localizados, existe un debate, continuado durante muchos años, sobre si estos pacientes se benefician o no de la quimioterapia. Y todavía no existe un consenso claro. Depende del hospital, del oncólogo o del paciente si se decide tratarlos con quimioterapia o no. Pero los datos clínicos no apoyan el uso de la quimioterapia. Pensamos que para este grupo de pacientes con estadio 2 nuestro test podría ayudar al oncólogo a decidir si realizar tratamientos con quimioterapia.

Como investigadores, ¿con qué tipo de dificultades se están encontrando a la hora de profundizar más en sus investigaciones con células madre?

En la frontera del conocimiento, cuanto más nos adentremos en él, más difícil resulta su exploración. Las dificultades que surgen son de todo tipo. A veces, la dificultad viene porque la pregunta planteada no ha sido la

correcta. Otras, son dificultades técnicas que, en nuestro caso, van desde disponer de los modelos correctos, que realmente reproduzcan la enfermedad en los pacientes, a poder seguir las rutas metastásicas con nuevas tecnologías, etc. Por eso, la investigación resulta muy costosa desde el punto de vista económico, pero también desde el punto de vista intelectual. Aunque no solamente sucede en este campo, sino que es algo común. La ciencia de "frontera" es así, difícil, por eso se tienen que invertir muchos recursos.

Y también está el problema de la seguridad: ya que las células madre tienen el potencial de dividirse indefinidamente, habrá que asegurarse de que no generarán cánceres en lugar de curar enfermedades.

Sí, pero este es un aspecto un poco diferente de la investigación. Lo interesante es poder utilizar células madre normales para hacer terapia o para curar algunas enfermedades del tracto gastrointestinal. Es algo que se está empezando a investigar; nosotros hemos tenido también alguna participación en este campo, porque desarrollamos un protocolo para purificar estas células madre en muestras de pacientes. Está por ver si seremos capaces de trasplantar estas células o si estas células tienen realmente poder terapéutico. Pero, por supuesto, cuando se habla de terapia con células madre, uno de los riesgos es que estas células, cuando se implanten, pierdan el control y empiecen un nuevo tumor. Es algo que está ahí y es una de las razones principales por las cuales este campo no ha avanzado tan rápido.

"El entorno del tumor juega un papel clave para favorecer un proceso de metástasis"

La hoja de ruta está trazada. ¿Resolver estas dificultades es, pues, solo cuestión de tiempo?

Digamos que el concepto, cómo hay que hacerlo, está trazado. La tecnología para purificar estas células también está, y funciona. Existen todavía algunas dificultades técnicas que solventar como, por ejemplo, cómo transportar estas células, cómo hacer que sobrevivan inicialmente, y luego está la seguridad, como hemos comentado, es decir, cómo asegurarnos de que estas células, cuando se trasplanten, van a hacer lo que hacen las células madres normales, que es regenerar un tejido y no generar un tumor. No siempre las grandes ideas han sido "aplicables", frecuentemente porque ha existido alguna dificultad técnica que no ha sido capaz de superarse. Y esto hay que tenerlo en cuenta: aunque sobre el papel algo sea posible, a la hora de llevarlo la práctica no siempre podemos.

Su equipo colabora con otros programas del IRB Barcelona, como el de Química y Farmacología Molecular, para avanzar en el estudio y nuevos tratamientos contra la metástasis. ¿Es indispensable esta colaboración para abrir las puertas a desarrollar nuevas terapias?

La ciencia, hoy en día, es multidisciplinar y requiere conocimientos y tecnología de muchos otros campos. Particularmente, todos los trabajos que nosotros hemos publicado hasta ahora están muy reforzados a través de la Bioinformática o la Estadística, y tenemos colaboraciones muy activas con los grupos que realizan este tipo de investigación en el IRB Barcelona. Últimamente, también estamos colaborando con el Programa de

EDUARD BATLLE

Química y Farmacología Molecular del IRB Barcelona ya con la perspectiva de identificar nuevos fármacos para parar los procesos de metástasis y tumorogénesis. Y contamos con grupos fantásticos para identificar estos compuestos, estos fármacos.

Mucha gente, incluidos los profesionales sanitarios, piensan que la investigación en medicina está, sobre todo, en manos de médicos. ¿Qué profesionales, y de qué ámbitos, participan en los distintos procesos de la investigación que usted lleva a cabo?

En el laboratorio contamos con bioquímicos, biólogos moleculares, médicos que vienen a hacer estancias para participar en la investigación; bioinformáticos, que son, de hecho, matemáticos o estadísticos; mantenemos colaboraciones activas con químicos… La investigación, ahora mismo, abarca muchos campos, porque se necesita *expertise* en muchas áreas del conocimiento.

¿Cuántos miembros integran su equipo?

En nuestro laboratorio trabajamos 18 personas, ahora mismo. Pero en el Programa de Oncología, que agrupa a cinco laboratorios, somos en torno a 50 personas trabajando en diferentes tipos de cáncer, particularmente centrados en el fenómeno de la metástasis.

¿Cuál es su punto de vista respecto a la situación de la investigación en España?

"Hemos descubierto que el intestino tiene un "mecanismo de seguridad", un circuito que prevendría la formación de los adenomas, uno de los substratos sobre los cuáles se desarrolla después el cáncer de colon"

La investigación en España siempre, históricamente, ha estado muy por debajo de los estándares de excelencia de otros países. No obstante, en las décadas anteriores, hasta los años 2008 o 2009, cuando estalló la crisis, se había llevado a cabo un esfuerzo muy razonable para aumentar los recursos y mejorar el sistema de investigación, pero estos últimos años la crisis lo que ha hecho ha sido destruir nuestro sistema de ciencia. En este ámbito, España está mal, los científicos están pasando por muchas dificultades, particularmente los más jóvenes, lo que genera que muchos se planteen marcharse al extranjero.

¿Sucede lo mismo en Cataluña?

En Cataluña es más favorable porque el sistema de ciencia catalán es diferente. Ello se debe a que en el año 2000 las personas que estaban en el Departamento de Universidades e Investigación, en aquel momento dirigido por Andreu Mas-Colell, ahora *conseller* de Economía, decidieron implementar un sistema distinto al del resto de España. Este sistema se basaba en establecer una estructura que reclutara talento y excelencia científica, que se concretó en ICREA, la institución catalana para la investigación y los estudios avanzados, una fundación que se ha dedicado, ininterrumpidamente en los últimos 14 años, a identificar talento en el país, pero también fuera, en el extranjero, y ofrecerle buenas condiciones de trabajo para venir a Cataluña. Aproximadamente, un 40% de los investigadores de ICREA son extranjeros y se ha fichado a auténticas "estrellas" mundiales que están trabajando en Barcelona.

EDUARD BATLLE

La otra novedad del sistema catalán fue crear un conjunto de centros de investigación de excelencia, que incluye el IRB Barcelona, en el cual todos sus investigadores pudieran desarrollar su talento sin las constricciones de un sistema digamos "anticuado" o más funcionarial, como eran la universidad o el CSIC. Y esta conjunción ha dado lugar a un sistema muy robusto, muy competitivo a escala europea y, desde luego, sin parangón en España. Es por esto que los efectos de la crisis, que todos hemos sufrido, han sido menores en Cataluña en lo que a investigación se refiere, porque creo que los políticos realmente están convencidos de que este embrión, esto que lleva 14 años funcionando, es algo importante para la sociedad.

¿Lamenta que en España no se potencie la "cultura del mecenazgo"?

Realmente, sí. En otros países, sobre todo en los anglosajones, una gran parte de la investigación se realiza a través de donaciones que aporta la sociedad civil. Encontramos muchísimos ejemplos. En Gran Bretaña, toda la investigación en cáncer se hace gracias a donaciones. ¡Toda! El equivalente en ese país a la Asociación Española Contra el Cáncer es Cancer Research UK, una *charity*, una fundación a la cual la gente particular aporta dinero y que cada año recoge 400 millones de libras que sirven para dar proyectos a laboratorios. Pero hay muchas más organizaciones de este tipo en el país. La población entiende que el gobierno no tiene suficiente dinero para financiarlo todo y que, entonces, solo quedan dos alternativas: o subir los impuestos y que el gobierno decida dónde pone el dinero destinado a investigación, o que la gente, voluntariamente, dé aportaciones, muchas veces pequeñas, a las charities que más les interese. Esto también sucede en los Estados Unidos. Y luego están las grandes donaciones: gente muy rica que decide donar dinero o montar sus propias fundaciones. Hay muchos ejemplos, como Bill Gates, y muchísimos otros.

"Estamos desarrollando un test diagnóstico para "predecir" metástasis en pacientes con cáncer de colon que se llama 'Colostage', basado en la medición de una serie de genes que predicen si el tumor tiene probabilidad o no de generar metástasis"

Esto, en nuestro país, está subdesarrollado. Aunque hay gente con dinero, y aunque la investigación está bien vista socialmente, existe poca "cultura de la donación" para la investigación. Y no estamos hablando de grandes donaciones. Se trata de pocas donaciones, pero muchas, y es algo pendiente de desarrollar todavía en España. A su vez, depende de que el gobierno apruebe una ley de mecenazgo que lo propicie.

¿Cómo se define usted como líder de un equipo?

Bueno… Los científicos somos gente muy apasionada de nuestro trabajo y esta sería, creo, la primera característica que, probablemente, nos define a todos. Gente muy apasionada, a la que nos gusta mucho lo que hacemos, lo que nos da el gran impulso, la gran fuerza para seguir avanzando. Y, después, cada uno tiene sus aptitudes: uno es más creativo, otro es más organizado… Cada uno juega con sus bazas para intentar hacerlo bien. No creo que haya ningún secreto. Simplemente, tener ambición y que te apasione lo que estés haciendo.