
Ciencia / Materia

ASTROFÍSICA · MEDIO AMBIENTE · INVESTIGACIÓN MÉDICA · MATEMÁTICAS · PALEONTOLOGÍA · ÚLTIMAS NOTICIAS

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA >

Tak Mak, inmunólogo: “El sistema inmune es la orquesta de casi todas las sinfonías de la vida”

El científico chino-canadiense, cuyos descubrimientos hicieron posible el desarrollo de la inmunoterapia, pronostica que la relación entre el cerebro y las defensas del cuerpo humano será el próximo gran frente en la guerra científica contra el cáncer



Tak Mak en el Palacio de Congresos de A Coruña, el pasado 3 de septiembre, durante el 46º congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).
VANESSA CASTELEIRO

FRANCISCO DOMÉNECH

A Coruña - 19 SEPT 2024 - 05:20 CEST

     11 

Tak Mak (Cantón, China, 77 años) es autor de dos grandes descubrimientos, uno teórico y otro técnico, que hicieron posible la inmunoterapia y la convirtieron en la gran revolución en el tratamiento del cáncer en las últimas décadas. Aunque no se llevó el Nobel por esas trascendentales aportaciones —el premio fue [para quienes las llevaron a la práctica: James Allison y Tasuku Honjo](#)—, es una figura de referencia mundial en el campo de la investigación básica en oncología e inmunología.

Mak defiende la idea del científico como un pensador solitario, motivado únicamente por descubrir los porqués, independientemente de los premios o el reconocimiento que puedan llegarle después. Sus últimos trabajos estudian la relación entre el cerebro y el sistema inmune, que Mak espera que abran un nuevo camino en la lucha contra el cáncer. El veterano investigador chino-canadiense considera que [esa guerra científica puede estar algo estancada](#) y por eso dedica los últimos años de su carrera a buscar soluciones diferentes, tal y como contó a EL PAÍS en A Coruña en las horas previas a su conferencia inaugural del 46º congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), en el que participó gracias a una colaboración de la Fundación BBVA con esta sociedad científica.



pulso de tumores

Pregunta. ¿Ha sido la inmunoterapia el mayor avance reciente en la guerra contra el cáncer?

Respuesta. De lejos. Hoy en día, sin ninguna duda, ya es el cuarto pilar para el tratamiento del cáncer. Primero llegó la cirugía, luego la radioterapia y la quimioterapia. Pero en el cambio del siglo XX al XXI tan solo había 10 tipos genéricos de agentes de quimioterapia y no han salido más, el último se aprobó en 2004. Entonces nos movimos hacia quimioterapias dirigidas, pero ese manantial también se ha secado. Ahora que se han secuenciado los genes de más de medio millón de pacientes de cáncer en todo el mundo, ya queda muy pocos nuevos oncogenes prominentes a los que dirigirse. Así que, en cierto modo, estábamos atascados.

P. ¿Cómo resolvieron ese atasco sus descubrimientos que llevaron a la inmunoterapia?

R. Bueno, en realidad, nuestro laboratorio publicó en 1995 en la revista *Science* que el sistema inmune tiene un freno, el gen CTLA-4, sin el cual los linfocitos T comienzan a dividirse y a proliferar sin control. Nosotros bloqueamos ese gen en ratones y vimos que se morían en dos semanas y que el 10% de su peso eran linfocitos T. Sin embargo, fue James Allison —que es uno de mis amigos más cercanos desde hace 40 años— quien descubrió que si bloqueas el receptor CTLA-4 con un anticuerpo, puedes curar ciertos tipos de cáncer en ratones. Y finalmente, en 2010, investigadores del Memorial Sloan Kettering de Nueva York (EE UU) usaron un anticuerpo contra el CTLA-4 en pacientes de melanoma avanzado: vieron que el 20% sobrevivieron y, con suerte, quedaban curados. Eso fue lo que, básicamente, abrió el campo de la inmunoterapia.

Tampoco podemos olvidar que Tasuku Honjo encontró otro freno llamado PD-1. Y ese freno funciona incluso mucho mejor. En lugar del 20% de los melanomas avanzados, curó el 40%. De manera similar, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de riñón o el linfoma de Hodgkin han respondido espectacularmente a esta inmunoterapia. Por esos logros, tanto Allison como Honjo recibieron el premio Nobel en 2018.

P. En una reciente entrevista, el oncólogo español Joan Massagué —precisamente director científico del Instituto Sloan Kettering— dijo a EL PAÍS que [gracias a esos avances la metástasis ya no es una sentencia de muerte](#). ¿Está usted de acuerdo?

R. Hay una elongación de la vida, desde luego, debido a los tratamientos de inmunoterapia. Y podemos recordar casos como el del presidente [de EE UU]

octubre]. Conozco bien a Massagué, pero no puedo estar totalmente de acuerdo con su afirmación. Sí que hemos hecho suficiente progreso en algunos cánceres para decirlo; por ejemplo, el linfoma de Hodgkin, que ya no importa si ya es metastásico: se cura. En cambio, en metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de lo que antes todo el mundo se moría, la inmunoterapia ha logrado que ahora un 5% vivan cinco o hasta 10 años sin una recidiva. Así que mi respuesta a su pregunta no puede ser sí o no.



Tak Mak en los instantes previos a su conferencia inaugural del congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, recientemente celebrado en A Coruña.
VANESSA CASTELEIRO

P. ¿Qué nos falta para llegar a frenar la metástasis con inmunoterapia?

R. En los años 2010 se pensó que iba a ser bastante fácil combinando los anti-PD-1 con otros medicamentos. Pero desafortunadamente, en la última docena de años, 2.000 ensayos clínicos han fallado. Solo ha habido pequeñas mejoras combinando anti-CTLA-4 y anti-PD-1, pero con el problema de la toxicidad asociada, porque al hacerlo estamos provocando una respuesta desatada del sistema inmunitario, una especie de estallido. Así que, de nuevo, nos encontramos atascados.

¿Cuáles son las soluciones? La clave para evitar esas respuestas descontroladas —que matan a pacientes que reciben inmunoterapia— creo que está en entender mejor cómo funcionan los linfocitos T, que son los detectives del

ese problema subyacente también nos lo hemos encontrado con la covid: ¿Por qué algunos pacientes se ponen muy enfermos y se mueren? ¿Por qué otros son asintomáticos? Y resulta que uno de cada 200.000 pierden todo el pelo: ¿Por qué?

P. El conocimiento de la inmunología es relativamente reciente en la historia de la ciencia. ¿Nos quedan aún descubrimientos básicos por hacer para encontrar las respuestas a esas preguntas que formula?

R. Creo que, en general, las bases ya están sentadas. Pero una gran parte de culpa de que ese puzle esté aún sin resolver, la tiene el hecho de que los linfocitos T son muy difíciles de estudiar. En el caso de la covid, hemos llegado a saber que los genes de los linfocitos T que has heredado de tus padres marcan la diferencia para que vayas a pasar una mala covid o que seas asintomático.

Cuando me preguntan cuál va a ser el quinto o el sexto pilar para tratar el cáncer [tras el último gran avance que ha supuesto la inmunoterapia], en realidad no tengo ni idea. Pero creo que lo que sea, vendrá por una continuación de nuestra comprensión del sistema inmune. Como soy chino, aquí me voy a permitir una cita de Confucio: “Todos tenemos dos vidas. La segunda empieza cuando nos damos cuenta de que solo tenemos una”. Y yo, medio en broma, como inmunólogo, suelo decir: “Los investigadores en medicina tienen dos vidas. La segunda empieza cuando se dan cuenta de que el sistema inmune es la orquesta de casi todas las sinfonías de la vida”.

P. ¿Qué quiere decir con esa afirmación tan poética?

R. Por un lado, la inmunología nos lleva a entender mejor, por supuesto, la lucha contra las infecciones. También están los trasplantes y las enfermedades autoinmunes. Y ahora tenemos tipos de cáncer que, o están causados por el propio sistema inmune, o están siendo tratados gracias a que implicamos a esas defensas corporales nuestras. También puedo llegar a imaginar que las enfermedades neurodegenerativas van a tener un componente de que el sistema inmune las causa de alguna manera; y quizás llegue un día en que, como hemos hecho con el cáncer, podamos darle la vuelta a eso y lo usemos para tratar esas dolencias.

De hecho, creo que la conexión entre el sistema inmune y el sistema nervioso será la siguiente importante disciplina. Estudiar cómo se comunican esos dos sistemas tan complejos y tan importantes creo que va a ser un gran nuevo campo de investigación, que va a florecer en los próximos cinco a 10 años. Quizás mi opinión sea sesgada, porque [nuestro laboratorio ya está en ello: en 2019 publicamos un artículo en *Science* que demuestra](#) que si a los linfocitos T les retiras la capacidad de producir acetilcolina [un neurotransmisor], pierden su capacidad para acabar del todo con una infección vírica. Y eso es la prueba genética de que nuestro cerebro está hablando con nuestro sistema inmune.

P. Vaya, si yo fuera un joven investigador me tiraría de cabeza a investigar en ese campo que usted recomienda. Porque sus descubrimientos, comenzando con [el receptor de los linfocitos T en 1984, que se consideraba el Santo Grial de la inmunología](#), han sentado las bases de la inmunoterapia. Y los avances de otros que la hicieron realidad fueron premiados con un Nobel.

R. No me está permitido hacerme cumplidos a mí mismo. Y hay una cosa que sí me gustaría decir a los que vienen. Nosotros no estamos en ciencia por el reconocimiento, por el premio Nobel. Nosotros estamos aquí por una única razón: para preguntarnos los porqués. Ya lo dice un autor que se llama Simon Sinek: “Todo debería empezar con un ‘¿Por qué’, y luego un ‘¿Cómo?’ Y finalmente un ‘¿Qué?’”. Eso es lo que recomendamos en mi grupo a nuestros colegas y a nuestros discípulos.

continúas siguiendo sus pisadas, nunca encontrarás tu propio camino. Estoy muy en contra de las multitudes. Yo necesito aprender de mis colegas, de los estudiantes, de los técnicos, de cualquiera que tenga ideas... necesito oírlas. Pero luego necesito retirarme a usar mi propio pensamiento en solitario, con mis prejuicios, para evaluar las cosas de manera que se me pueda ocurrir un nuevo ángulo para verlas.

P. ¿Usted siempre ha ido detrás de los porqués y ha sido un pensador solitario, desde que era niño?

P. ¿Y cómo ese niño que quería ser sacerdote acabó siendo científico?

R. Mis padres emigraron primero a EE UU y allí perdí contacto con la iglesia católica. Más tarde, fue la necesidad de dinero la que me llevó a la investigación. Tenía un trabajo que consistía en limpiar tubos de ensayo en un laboratorio, pero no estaba muy bien pagado. Era solo un dólar a la hora, y ese dinero no me llegaba. Cuando terminaba y preguntaba por más cosas que limpiar, el jefe me decía que no había más. Pero que si quería, podía hacer experimentos, que estaban mejor pagados, y luego así tendría más material que limpiar. Así llegué a la ciencia, primero como un *hobby*, y luego se convirtió en mi profesión.

*Puedes seguir a **MATERIA** en [Facebook](#), [X](#) e [Instagram](#), o apuntarte aquí para recibir [nuestra newsletter semanal](#).*

Recibe el boletín de Ciencia



COMENTARIOS - 11

[Normas ›](#)

MÁS INFORMACIÓN



Joan Massagué: “La metástasis ya no es una condena. En algunos casos es curable y estamos aprendiendo a prevenirla”

FRANCISCO DOMÉNECH | A CORUÑA



Marisol Soengas, presidenta de los investigadores del cáncer y paciente con un tumor: “No hay que decir que todo va a salir bien”

MANUEL ANSEDE | MADRID

ARCHIVADO EN

Ciencia · Investigación científica · Cáncer · Cáncer linfático · Oncología · Inmunología · Quimioterapia ·