

Depósito Legal C xxxx-2026
Impreso en Global Print
A Coruña, 2026

**HISTORIA DEL CÁNCER
DÓNDE ESTAMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS
EN INVESTIGACIÓN EN CÁNCER**

María Dolores Mayán Santos

Señora Presidenta y Directora del Instituto «José Cornide» de Estudios Coruñeses, señoras y señores Numerarios, queridas y queridos colegas, señoras y señores. Es para mí un inmenso honor incorporarme hoy al Instituto «José Cornide». Quiero comenzar expresando mi gratitud por la confianza depositada en mí, y por la oportunidad de aportar, desde el ámbito de la ciencia biomédica, una mirada al servicio de la historia, la cultura y la sociedad.

El tema que he escogido para este discurso es la historia del cáncer, con el objetivo de remarcar el gran momento que estamos viviendo respecto al tratamiento y manejo de este conjunto de enfermedades tan complejas y difíciles de estudiar y tratar. Se trata de una enfermedad que, más allá de su dimensión clínica, ha marcado parte de lo que entendemos de la vida y la muerte, y el esfuerzo colectivo de la humanidad por comprenderse a sí misma.

Durante siglos, el cáncer fue visto como un castigo, como una dolencia incurable; de ahí que todavía hoy nos cueste nombrarla cuando la sufrimos en propia persona o en un familiar o amigo querido. Con la llegada de la ciencia moderna, hemos comprendido que se trata de una enfermedad más, y que ocurre por alteraciones a nivel celular. Hoy, en pleno siglo XXI, vivimos una transformación sin precedentes. Por primera vez en la historia del cáncer, estamos viendo pacientes largos supervivientes. Hoy es posible que un diagnóstico de cáncer metastásico termine con un pronóstico de libre de enfermedad. Aunque esto ocurre todavía en muy pocos pacientes y con pocas terapias, el reto persiste no sólo para poder cronificarlo o curarlo, también para garantizar que los nuevos avances lleguen a todos los pacientes.

Recibo, con humildad y gratitud, el honor de incorporarme al Instituto Cornide, con el deseo de contribuir a esta institución y a Galicia desde el ámbito que me es propio: el de la ciencia, el conocimiento y la mejora de la calidad de vida de pacientes no solo de cáncer, sino también de otras enfermedades asociadas a la edad.

Muchas gracias.

I. DESDE LOS PRIMEROS TESTIMONIOS HASTA EL SIGLO XXI

Es para mí un honor profundo dirigirme hoy a esta ilustre asamblea, en el solemne acto de mi ingreso como numeraria del Instituto José Cornide. Agradezco la generosidad de quienes me han abierto las puertas de esta institución, y especialmente a Tino Fraga, y recibo con humildad la responsabilidad de contribuir a su labor en la defensa y difusión de la generación de conocimiento.

El tema que he escogido para este discurso es la historia del cáncer. Pocas enfermedades han acompañado al ser humano con tanta persistencia, despertando a la vez temor, asombro y la inagotable voluntad de comprender. Hablar del cáncer no es solo hablar de una dolencia, sino de un espejo donde se reflejan las preocupaciones, los avances y las esperanzas de cada época.

Las primeras huellas del cáncer se encuentran en un **osteosarcoma en un homínido de entre 1,8 y 1,6 millones de años**, pero el primer caso documentado en humanos data de la antigüedad egipcia (3000 a. C.), con descripciones de tumores en el **Papiro de Edwin Smith**, que recoge casos de tumores mamarios. Los egipcios creían que esta enfermedad no tenía cura y la atribuían a los dioses.

En la **Grecia clásica**, Hipócrates de Cos, considerado padre de la medicina, utilizó la palabra *karkinos*, «cangrejo», para nombrar la dureza y las prolongaciones de los tumores. El término, traducido al latín como *cancer*, ha llegado hasta nosotros cargado del mismo simbolismo: un enemigo que se aferra al cuerpo con pinzas invisibles, difícil de arrancar. Galeno, siglos más tarde, perfeccionó estas descripciones y distinguió entre tumores benignos y malignos del cáncer de mama, estableciendo categorías que perdurarían durante siglos.

Sin embargo, hasta **1838** no se sabía realmente qué era esta enfermedad, hasta que el patólogo alemán **Johannes Müller** demostró que los tumores estaban formados por células.

Antes de esta observación científica, el cáncer no solo tenía una dimensión médica, sino también **una dimensión cultural**: aparecía como una fatalidad inscrita en el destino humano, un desafío que escapaba al control de la técnica y que obligaba a pensar en los límites de la vida.

Edad Media y Moderna

La visión del cáncer en la Edad Media quedó atrapada en el marco de la teoría de los **cuatro humores**. Siguiendo a Hipócrates y Galeno, se entendía que la salud dependía del equilibrio entre la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. El cáncer, según esta interpretación, era consecuencia de un exceso de bilis negra, un humor oscuro y frío que envenenaba lentamente los tejidos. Durante siglos, esta explicación sirvió para nombrar lo inexplicable, y el tratamiento se reducía a sangrías, purgas y cataplasmas que, en la mayoría de los casos, poco podían hacer frente a la progresión de la enfermedad.

En los monasterios y universidades medievales se copiaron y comentaron los tratados de medicina antigua, pero no se produjo un avance sustancial en la comprensión del cáncer. La enfermedad quedó así asociada, en el imaginario colectivo, no solo a la melancolía, un estado del alma vinculado a la bilis negra, sino también al sufrimiento inevitable de la condición humana, interpretado muchas veces en clave espiritual o como castigo divino.

Fue en la **Edad Moderna** cuando los primeros atisbos de cambio comenzaron a despuntar. La práctica de las **autopsias**, prohibida en

épocas anteriores, permitió observar directamente las lesiones internas y describir con mayor detalle la anatomía de los tumores. En los siglos XVI y XVII, cirujanos como **Ambroise Paré**, en Francia, se atrevieron a extirpar masas tumorales, sentando las bases de una cirugía aún rudimentaria pero ya orientada hacia la intervención curativa.

No obstante, la explicación de fondo seguía siendo humoral. Habrá que esperar al **siglo XVIII**, con el avance de la anatomía patológica y las observaciones científicas de médicos como **Giovanni Battista Morgagni** (1682–1771), quien sentó las bases de la anatomía patológica moderna con su obra *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis* (1761). A partir de entonces, el cáncer comenzó a ser entendido no como un desajuste abstracto de fluidos, sino como una alteración concreta de los órganos y tejidos.

En este tránsito de la Edad Media a la Moderna encontramos un cambio de perspectiva: el cáncer deja de ser un fenómeno misterioso del alma y se convierte, poco a poco, en un **objeto de estudio**, localizable en el cuerpo humano. Este paso fue crucial para abrir las puertas a la ciencia moderna.

Siglo XIX: la revolución científica

El siglo XIX supuso una auténtica transformación en la comprensión del cáncer y, en general, de la enfermedad. Fue el tiempo en que la medicina comenzó a mirarse al microscopio y a descubrir en la célula el núcleo de la vida y, también, de la patología.

Con la invención y perfeccionamiento de la microscopía, los tejidos pudieron observarse con un detalle hasta entonces impensable. En este contexto surgió la figura de Rudolf Virchow, médico

alemán que en 1855 formuló la célebre máxima *omnis cellula e cellula*, toda célula procede de otra célula. Con ello, sentó las bases de la teoría celular de la enfermedad y comprendió que el cáncer no era un desequilibrio de humores, ni un castigo divino, sino una alteración concreta del ciclo vital celular: una proliferación descontrolada que rompía las leyes del orden biológico.

Este hallazgo cambió la historia del cáncer. Por primera vez, se podía localizar en la unidad mínima de la vida el origen del cáncer, y con ello se abría un horizonte nuevo de investigación. La anatomía patológica alcanzó una precisión inédita, con clasificaciones más rigurosas de tumores y con la posibilidad de correlacionar los síntomas clínicos con las alteraciones tisulares observadas en el microscopio.

El siglo XIX fue también la era de la cirugía moderna. El descubrimiento de la anestesia y de la antisepsia permitió intervenciones cada vez más complejas y seguras. No obstante, las limitaciones eran evidentes. La comprensión de los mecanismos moleculares del cáncer todavía estaba en ciernes, y los tratamientos quirúrgicos resultaban a menudo insuficientes frente a la recurrencia y la metástasis. Sin embargo, el camino estaba ya abierto: el cáncer había pasado a ser una realidad visible, estudiable, tangible, objeto de la ciencia en un sentido moderno.

El siglo XIX nos legó, así, una nueva mirada: la convicción de que el cáncer no era un misterio insondable, sino un problema biológico que podía desentrañarse con las herramientas de la observación, la experimentación y la razón. En este sentido conviene recordar a **Santiago Ramón y Cajal (1852–1934)**. Aunque es universalmente reconocido por sus aportes a la neurociencia, también dedicó parte de su trabajo al estudio del cáncer. Analizó la morfología de células tumorales y su capacidad invasiva, y publicó observaciones sobre tumores epiteliales y sarcomas. Intuyó

que las células cancerosas se comportaban como «organismos parásitos» dentro del cuerpo. Además, fundó en España una escuela de histología que formó a nuevas generaciones de investigadores en patología y cáncer.

Siglo XX: entre la esperanza y el reto

El siglo XX abrió una etapa decisiva en la lucha contra el cáncer. Fue un tiempo de grandes descubrimientos, de nuevas armas terapéuticas y de avances que despertaron una esperanza inédita en la historia de la medicina.

La radioterapia nació de descubrimientos que cambiaron para siempre la medicina: Wilhelm Röntgen, descubridor de los rayos X, fue distinguido con el Premio Nobel de Física en 1901; y Marie Curie, pionera incansable y doble Premio Nobel (Física en 1903 y Química en 1911), junto con Pierre Curie, Nobel de Física en 1903, revelaron el poder del radio como herramienta terapéutica. Los Curie aislaron el elemento radio y observaron que su manipulación producía lesiones en la piel. Más tarde, en 1901, **Marie Curie** sugirió insertar tubos de radio directamente en tumores superficiales, una técnica conocida como **braquiterapia**, que marcó el inicio del uso terapéutico de la radioterapia. La posibilidad de atacar el cáncer sin bisturí constituyó una revolución. Miles de pacientes recibieron, por primera vez, tratamientos que buscaban una curación. Con el tiempo, se pasó de los equipos originales de rayos X a las unidades actuales, que permiten tratamientos de **alta precisión y menor toxicidad**.

La **quimioterapia** se abrió camino a mediados de siglo y surgió de la mano de Paul Ehrlich, padre de la «bala mágica» (introduciendo el término de terapia dirigida) y Premio Nobel de Medicina en 1908, y se consolidó con los trabajos de Sidney Farber, pionero en el tra-

tamiento de un tipo de leucemia infantil, la leucemia linfoide aguda infantil, con un inhibidor del ácido fólico. Tras la Segunda Guerra Mundial, el estudio de los efectos de los gases mostaza utilizados en combate permitió descubrir que estas sustancias tenían la capacidad de dañar y matar células de crecimiento rápido. Este hallazgo condujo al desarrollo de fármacos capaces de frenar la proliferación celular. Nacía así una nueva estrategia terapéutica, basada en compuestos químicos que, aunque con efectos secundarios, representaron una nueva esperanza para el tratamiento del cáncer.

La **cirugía**, por su parte, alcanzó niveles de seguridad sin precedentes gracias a los avances en anestesia, asepsia y técnicas reconstructivas. Combinada con radioterapia y quimioterapia, configuró lo que conocemos como **oncología moderna**.

En paralelo, el siglo XX fue también el tiempo del gran descubrimiento en cáncer: el descubrir los **oncogenes y genes supresores tumorales**. En 1911, Peyton Rous identificó los virus oncogénicos en un sarcoma en muestras de gallina doméstica, hallazgo que le valió el Nobel en 1966. Décadas después, David Baltimore, Renato Dulbecco y Howard Temin, galardonados en 1975, demostraron cómo los retrovirus podían integrar su información en forma de RNA en el ADN de la célula huésped gracias a una enzima denominada «transcriptasa reversa» que tiene la capacidad de crear una copia de AND a partir de una molécula de ARN. Y en 1989, J. Michael Bishop y Harold Varmus recibieron el Nobel por demostrar que los llamados oncogenes estaban presentes en células normales, como «c-src», no sólo derivaban de virus, y eran capaces de controlar la proliferación celular y producir cáncer, cuando presentan alteraciones como mutaciones.

En este contexto destaca la figura de Mariano Barbacid, bioquímico español. En 1982, Barbacid aisló el primer oncogén humano cuando estaba trabajando en Estados Unidos, el *H-RAS*, identificado en un carcinoma de vejiga, y descubrió la mutación impli-

cada en cáncer. Posteriormente aisló el oncogén TRK, clave en el descubrimiento de los receptores de neurotrofinas, y demostró que no todas las cinasas dependientes de ciclina (CDKs) son esenciales para la división celular, al probar en 2003 que CDK2 no era necesaria para la replicación del ADN. Sus logros simbolizan la contribución española al esfuerzo internacional en ese momento contra el cáncer.

El hallazgo de que mutaciones específicas en determinados genes podían desatar el crecimiento descontrolado de las células reveló la naturaleza intrínseca y genética del cáncer. Se abrió así el camino hacia una nueva era, que dominaría la investigación oncológica en las siguientes décadas.

Junto a los logros afloraron también las **dificultades**. El descubrimiento de estas nuevas mutaciones dio lugar a nuevas terapias; sin embargo, estas nuevas terapias, aunque eficaces en algunos tumores, resultaban ineficaces en otros. La aparición de resistencias y la recurrencia de la enfermedad recordaban que el cáncer seguía siendo un enemigo a estudiar.

Al mismo tiempo, la enfermedad comenzó a adquirir una **dimensión social y cultural**. Las campañas de salud pública, las asociaciones de pacientes, las primeras iniciativas de cribado y prevención transformaron la relación de la sociedad con el cáncer. Ya no era un destino silencioso ni una dolencia oculta: empezó a convertirse en un problema compartido, que exigía recursos, investigación y solidaridad colectiva.

El siglo XX fue, pues, un siglo de **luces y sombras**: abrió la esperanza de la curación, trazó las bases científicas de la oncología moderna, pero también dejó en evidencia la complejidad inmensa del cáncer y la necesidad de seguir estudiándolo para poder combatirlo (ver datos incidencia del cáncer a nivel mundial en Figura 1).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022
All cancers

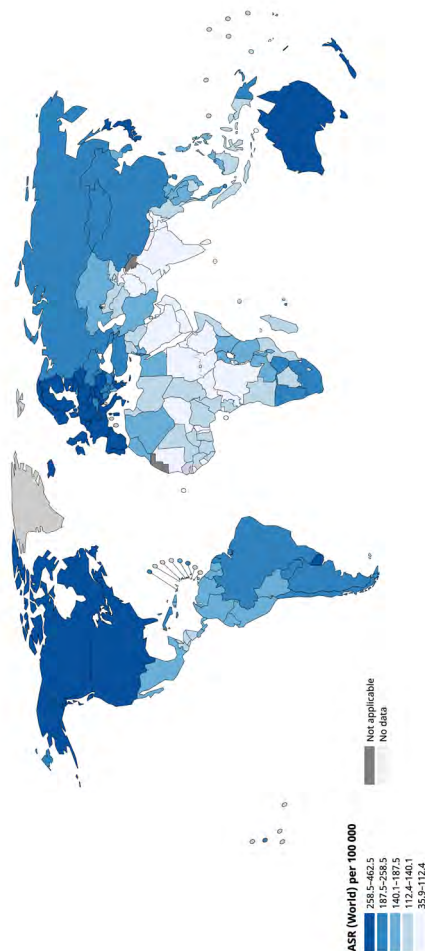


FIGURA 1. Tasa de incidencia de cáncer en ambos sexos a nivel mundial (2022). El mapa muestra la distribución geográfica de la incidencia global de cáncer entre diferentes regiones demográficas. Se observa una mayor incidencia en países de mayores ingresos económicos, en parte atribuible al envejecimiento poblacional, a una mayor exposición a factores de riesgo asociados al estilo de vida y, sobre todo a una mayor capacidad diagnóstica y de registro de casos. Datos procedentes de GLOBOCAN 2022.

Referencia: Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

Siglo XXI: donde estamos

El siglo XXI nos sitúa en un momento vibrante. Tras siglos de búsqueda, disponemos hoy de conocimientos y herramientas que han transformado radicalmente la manera de comprender y tratar el cáncer. Y, sin embargo, la enfermedad sigue recordándonos su enorme complejidad

Entre los avances más trascendentales se encuentra la **inmunoterapia**. Con ella, ya no se trata solo de atacar al tumor desde fuera con radioterapia, quimioterapia o cirugía y nuevos fármacos, sino de movilizar las propias defensas del organismo para reconocerlo y que pueda destruirlo. En **2018, James P. Allison** y **Tasuku Honjo** recibieron el **Premio Nobel de Medicina** por descubrir cómo bloquear alguno de los puntos de control inmunitario que presentaban las células tumorales, permitiendo al sistema inmune atacar a estos tumores. Cuando hablamos de inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de puntos de control inmunitario y las terapias celulares (tipo CAR-T) han abierto un horizonte antes inimaginable, ofreciendo respuestas duraderas en algunos tipos de tumores hasta hace poco incurables. No sabemos todavía si hemos sido capaces de curar determinados tipos de cáncer (con metástasis, en estadios avanzados), es algo que conoceremos a medida que pasen los años, y los pacientes que han respondido a este tipo de terapias, sigan o no libres de enfermedad.

Otro avance importante, en el año 2020, fue la concesión del Premio Nobel de Química a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna por el desarrollo de la herramienta de edición génica CRISPR-Cas9, que ha abierto nuevas posibilidades para corregir mutaciones implicadas en enfermedades, incluido el cáncer.

El sistema CRISPR había sido descrito inicialmente por el microbiólogo español Francis Mojica, quien entre 1993 y 2005 identificó y caracterizó estas secuencias repetidas en arqueas y bacterias mientras investigaba microorganismos aislados en las salinas de Santa Pola (Alicante). Mojica demostró que estas secuencias formaban parte de un sistema inmunitario adaptativo que permite a los microorganismos defenderse de virus y otros elementos genéticos móviles, y propuso el nombre CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*).

Años más tarde, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna lograron utilizar este sistema para convertirlo en una herramienta universal de edición del ADN, capaz de cortar y modificar secuencias de ADN. Su trabajo ha establecido la base para futuras aplicaciones biomédicas, incluida la corrección de mutaciones asociadas al desarrollo o progreso del cáncer, pero también para numerosas aplicaciones biotecnológicas, como la mejora genética de plantas y de otros organismos.

Junto a estos avances, la **medicina de precisión** aterrizó en el ámbito de la investigación y ha cambiado nuestra forma de pensar en el ámbito clínico. Hoy sabemos que no hay un único cáncer de mama, de pulmón o de colon, sino múltiples subtipos definidos por alteraciones moleculares específicas. La identificación de determinadas mutaciones ha permitido diseñar terapias dirigidas y, en algunos casos, junto con nuevos biomarcadores, empezar a adaptar el tratamiento a cada paciente. Aunque este último punto todavía está en desarrollo, abre la puerta a una oncología personalizada.

La **secuenciación masiva del genoma** y la **inteligencia artificial** son herramientas que ya están aportando nuevos avances en investigación en cáncer, aunque todavía no somos capaces de conocer en tiempo real la evolución de un tumor, anticipar resistencias o diseñar

estrategias combinadas que eviten recaídas, serán objetivos del uso de estas nuevas herramientas.

Este siglo nos plantea grandes retos. La promesa de la curación o cronificación de la enfermedad aún no es universal, y millones de personas en el mundo carecen de acceso a las terapias más avanzadas. La desigualdad en el diagnóstico y en el tratamiento constituye una de las grandes paradojas de nuestra época: disponemos de armas poderosas, pero no todos pueden beneficiarse de ellas.

El cáncer del siglo XXI no es ya solo un desafío médico, sino un **problema global** que exige cooperación internacional, inversión sostenida en ciencia y un compromiso ético con la equidad. La investigación básica y la traslacional han de caminar unidas, y la sociedad, en su conjunto, debe entender que el conocimiento no es un lujo, sino una necesidad vital para poder llegar a curar o prevenir esta enfermedad.

Hoy, cuando hablamos de cáncer, hablamos también de cultura, valores y solidaridad. La enfermedad, que durante siglos fue sinónimo de silencio y resignación, se ha convertido en un espacio de innovación, solidaridad y esperanza compartida. Prueba de ello es la presencia en auge de pacientes y asociaciones de pacientes que se acercan a las sociedades científicas y participan en la evaluación o diseño de proyectos científicos, o la presencia de entidades privadas gestadas exclusivamente para recaudar fondos para investigar en cáncer, y la actividad de las asociaciones de pacientes cuyo principal objetivo se está convirtiendo en apoyar la investigación para combatir la enfermedad.

El auge de nuevas entidades privadas y fundaciones creadas específicamente para financiar investigación en cáncer es un fenómeno que ha crecido de manera notable en España y en Euro-

pa. Fundaciones como la AECC, CRIS contra el Cáncer, FERO, ASARGA, o locales como «Vigo contra el Cáncer» destinan cada año millones de euros a proyectos competitivos, contratos predoctorales y posdoctorales, o ensayos clínicos y programas de terapias avanzadas. Este tipo de iniciativas ha permitido impulsar líneas de investigación que, sin la financiación filantrópica, tardarían años en despegar.

Otro concepto que se estableció en esta época fue el de ciencia abierta, para llegar de forma más rápida a la sociedad y garantizar un acceso equitativo al conocimiento. A comienzos de los 2000, las declaraciones de Budapest, Bethesda y Berlín impulsaron el acceso abierto como modelo para que los artículos financiados con fondos públicos estuvieran disponibles sin barreras. La Comisión Europea consolidó este enfoque como un pilar del Espacio Europeo de Investigación, y en 2021 la UNESCO lo reconoció formalmente como un compromiso internacional. Hoy, la ciencia abierta es un marco de trabajo que facilita el acceso a datos e información a los profesionales y a los pacientes.

II. VOCES FEMENINAS EN LA HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER

La historia del cáncer no se entiende sin la labor, a menudo silenciada, de científicas, médicas, físicas, epidemiólogas y activistas que abrieron caminos. Muchas trabajaron en entornos adversos, sin reconocimiento ni recursos, y aun así cambiaron cómo diagnosticamos, entendemos y tratamos el cáncer.

Entre algunas de estas contribuciones destaca **Dorothy Reed Mendenhall** (1874–1964), una joven patóloga que describió con rigor las células gigantes características del linfoma de Hodgkin, hoy llamadas «células de Reed-Sternberg». Sus trabajos ayudaron a distinguir el linfoma de Hodgkin de la tuberculosis, creencia dominante en la época, y consolidaron su identidad clínica y anatomopatológica en el siglo XX. Fue una aportación fundacional: sin un diagnóstico claro, no hay tratamiento posible.

Edith H. Quimby (1891–1982) fue la física que enseñó a dosificar la radiación y la convirtió en medicina segura. Pionera de la dosimetría, estableció principios para calcular dosis terapéuticas y proteger a pacientes y personal sanitario. Su trabajo, durante décadas en el Memorial Hospital y en la Universidad de Columbia, profesionalizó la física médica y permitió hacer de la radioterapia una herramienta curativa y no un riesgo incontrolado.

En este campo también es fundamental mencionar a **Irène Joliot-Curie** (1897–1956), hija de Marie y Pierre Curie, que recibió el Premio Nobel de Química en 1935 junto a su marido Frédéric Joliot por el descubrimiento de la radiactividad artificial. Sus investigaciones permitieron generar isótopos radiactivos de manera controlada, lo que abrió la puerta a aplicaciones médicas, entre ellas el diagnóstico y tratamiento del cáncer mediante radioisótopos. A pesar de su corta vida —murió por una leucemia derivada

de la exposición a radiación— su trabajo fue esencial cuando hablamos del uso de radioterapia.

Janet Lane-Claypon (1877–1967) destacó en la epidemiología del cáncer de mama. En 1926, publicó uno de los primeros estudios caso-control de la medicina identificando factores reproductivos asociados al cáncer de mama (como la fertilidad o lactancia). Aplicó estadística avanzada para la época, dando un giro metodológico que abriría el camino de la epidemiología oncológica moderna.

Vera Peters (1911–1993) es un nombre clave cuando hablamos de curar Hodgkin y conservar la mama. La canadiense demostró que el linfoma de Hodgkin en estadios iniciales podía curarse con radioterapia, algo considerado imposible en su época. Décadas después, en cáncer de mama impulsó la evidencia de que una cirugía menos invasiva seguida de radiación podía ser tan eficaz como la mastectomía radical en cáncer de mama temprano, anticipando la cirugía conservadora moderna. Como es habitual cuando hablamos de instaurar prácticas rompedoras, su trabajo chocó con inercias, pero acabó cambiando protocolos internacionales.

Sarah Stewart (1905–1976) y **Bernice Eddy** (1903–1989) demostraron que un poliomavirus induce tumores en animales y se transmite entre ellos. Esta constatación transformó la oncología, abriendo la vía para el estudio de los virus oncogénicos humanos y, décadas más tarde, a la prevención de cánceres asociados a virus (como el de cérvix) mediante el uso de vacunas.

Charlotte Friend (1913–1987) En 1956, Friend aisló un agente infeccioso de ratones con leucemia que podía transmitir la enfermedad a ratones adultos sanos. Este agente resultó ser un virus que ahora se conoce como el «virus de la leucemia de Friend». En ese momento, la idea de que un virus pudiera causar cáncer era

muy controvertida y recibida con escepticismo por la comunidad científica.

Jane Cooke Wright (1919–2013), cirujana y científica, fue pionera en probar diferentes agentes antitumorales directamente en tejidos humanos (muestras tumorales en cultivo), técnica que está en auge hoy en día. Resultó ser una figura clave en la expansión de nuevos ensayos y protocolos, incluido el uso de metotrexato en tumores sólidos. Fue cofundadora de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*). Su liderazgo marcó la clínica y la política científica en Estados Unidos.

Susan Band Horwitz (1937) nos ayudó a entender por qué funciona el *paclitaxel* (Taxol), uno de los principales quimioterápicos utilizados en cáncer, desentrañando su mecanismo de acción: descubrió que se une a los microtúbulos, los estabiliza y bloquea la mitosis, causando muerte celular. Ese conocimiento permitió optimizar su uso y desarrollar compuestos afines. El Taxol sigue siendo un fármaco utilizado en cáncer, como en el tratamiento de mama, ovario o pulmón.

Angela Hartley Brodie (1934–2017) persiguió una idea a contracorriente: bloquear la enzima aromatasa para privar de estrógenos a tumores hormonodependientes. Su trabajo condujo al desarrollo de los inhibidores de la aromatasa, hoy tratamiento de referencia en el cáncer de mama ER/PR positivo posmenopáusico, cambiando la supervivencia de estas pacientes. Ángela Brodie fue una figura gigante en el mundo de la terapia contra el cáncer de mama, salvando la vida de cientos de miles de mujeres con este tipo tumoral.

Janet D. Rowley (1925–2013) demostró la presencia de translocaciones cromosómicas en determinadas leucemias que no son consecuencia, sino causa del cáncer. Su trabajo conectó alteraciones cromosómicas con genes concretos y condujo, años después, a terapias dirigidas.

Mary-Claire King (1946) mapeó en 17q21 la región vinculada a susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama (gen BRCA1), abriendo una nueva era en cribado en familias y medicina preventiva en cáncer familiar. Este descubrimiento cambió la visión que se tenía acerca del rol de los genes en el cáncer. Su trabajo tuvo impacto en cáncer y fuera del ámbito oncológico. *The Journal of Clinical Investigation* remarcó que «Pocos científicos han hecho una contribución más significativa a la genética que Mary-Claire King».

Ruth Sager (1918–1997) revolucionó el campo de la genética citoplasmática y más tarde giró hacia el cáncer, defendiendo —cuando pocos lo hacían— y demostrando que la pérdida de genes supresores era tan importante como la activación de oncogenes. Sus trabajos ayudaron a definir el concepto de «tumor suppressor» y a estudiar la inestabilidad genética y metilación en tumores.

Barbara McClintock (1902–1992), citogenetista estadounidense y Premio Nobel de Medicina en 1983, descubrió los «genes saltarines o transposones en el maíz, demostrando que el genoma no es estático sino dinámico. Aunque en su época fue recibida con escepticismo, sus hallazgos resultaron fundamentales para comprender la inestabilidad genética, un mecanismo clave en el cáncer.

Margarita Salas (1938–2019), discípula de Severo Ochoa, fue pionera en biología molecular en España. Su mayor contribución científica estuvo ligada al bacteriófago phi29, cuyo ADN polimerasa —descubierta y caracterizada por su grupo— resultó extraordinariamente eficiente para amplificar ADN. Este hallazgo dio lugar a una patente que se convirtió en una de las más rentables del CSIC y permitió desarrollar métodos rápidos y fiables para la secuenciación del genoma humano y de otros organismos, con aplicaciones en diagnóstico genético, biotecnología y oncología.

Mina J. Bissell (1940) bióloga iraní afincada en Estados Unidos, fue pionera en demostrar que la matriz extracelular y la arquitectura del tejido no son espectadores, sino directores de lo que una célula hace. Bissell mostró que señales bidireccionales entre el exterior y la célula tumoral reprograman la malignidad, cambiando paradigmas sobre por qué un mismo gen se comporta distinto según el contexto, y dando origen al campo del microambiente tumoral.

Zena Werb (1945–2020) y **Lisa Coussens** (1960) Werb colocó a las metaloproteinasas (MMPs) y la remodelación del estroma en el centro de la progresión tumoral, y junto con Coussens demostró el papel de la inflamación crónica y de las células del sistema inmune como «cómplices» del cáncer, impulsando estrategias que modulan el microambiente tumoral. Werb estuvo en un campo de concentración en Alemania y se reunió con su familia en Canadá en 1948.

Eva Klein (1925–2025) pionera en inmunología en cáncer. Murió este año, tres días después de cumplir los 100 años. Lideró hallazgos que cimentaron la inmunología del cáncer, entre ellos el descubrimiento de las células asesinas naturales (NK) en la década de 1970 y el estudio de antígenos tumorales y linfomas asociados a virus, descubriendo el papel del virus de Epstein-Barr virus en el linfoma de Burkitt. Su grupo formó a generaciones de inmunólogos e inmunólogas en el *Karolinska Institute* en Suecia.

Estas son solo un ejemplo de las miles de mujeres que han contribuido y están contribuyendo a la historia del cáncer. La «otra» historia del cáncer está llena de mujeres que cambiaron preguntas, protocolos y tratamientos. No es solo justicia histórica rescatar algunas de estas voces: es también una inspiración para las nuevas generaciones. Cuando miramos su trabajo, aprendemos a detectar sesgos, y a abrir puertas a quienes hoy siguen mayoritariamente estando en la sombra.

III. LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN CÁNCER: DE LAS HORMONAS A LA MEDICINA MOLECULAR

Hasta finales del siglo XX, la oncología se sustentaba en tres pilares: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Los dos últimos tenían como blanco principal a las células en división, fueran normales o tumorales, lo que explicaba su toxicidad. El salto conceptual llegó cuando la biología molecular reveló que el cáncer era una enfermedad que afectaba a los genes y a vías de señalización alteradas. A partir de ahí, se abrió la posibilidad de diseñar fármacos que atacaran de forma selectiva una mutación o una ruta específica, reduciendo así los efectos secundarios (Figura 2).

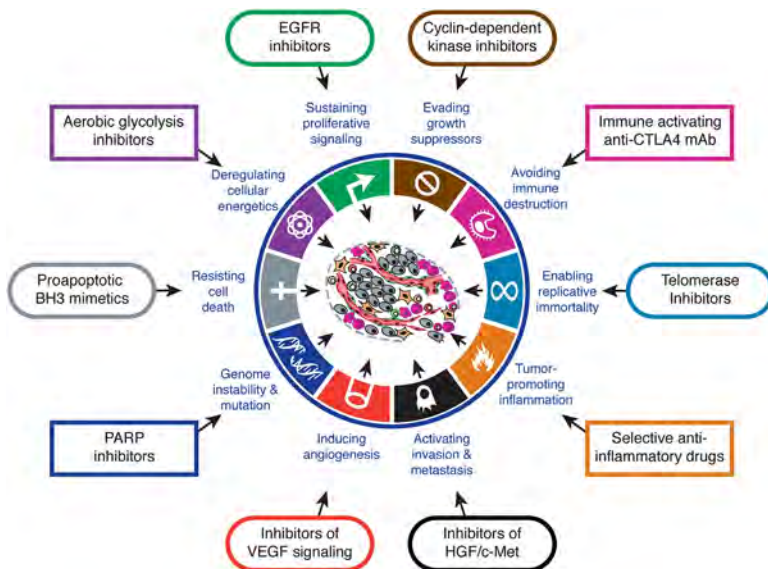


Figura 2. A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado fármacos capaces de interferir con ciertas capacidades de las células tumorales que les permite proliferar y sobrevivir en diferentes tejidos. En la figura se muestran algunos de estos ejemplos.

Referencia: Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Hanahan, Douglas et al. Cell, Volume 144, Issue 5, 646 – 674.

La hormonoterapia: la primera terapia dirigida: Un antecedente fundamental de las terapias dirigidas modernas fue la hormonoterapia, que demostró ya a mediados del siglo XX que un tumor podía controlarse bloqueando una vía concreta. En 1941, Charles Huggins descubrió que el cáncer de próstata remitía al suprimir los andrógenos, hallazgo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1966. Pocos años más tarde, en cáncer de mama, el tamoxifeno inauguró la práctica de bloquear los receptores de estrógenos (ER), transformando la supervivencia de millones de mujeres con tumores hormonodependientes. Posteriormente, los inhibidores de la aromatasa —desarrollados a partir de la investigación de Angela Hartley Brodie— consolidaron esta estrategia, privando a los tumores de estrógenos y mejorando notablemente la supervivencia en cáncer de mama posmenopáusico. Aunque nacida antes de la biología molecular, la hormonoterapia puede considerarse la primera terapia dirigida en oncología, precursora de la era de los inhibidores de tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales.

El camino de la oncología molecular se abrió en 1960 con el descubrimiento del *cromosoma Philadelphia* por Peter Nowell y David Hungerford, una anomalía cromosómica recurrente en leucemia mieloide crónica (LMC). En 1973, Janet Rowley demostró que se trataba de una translocación cromosómica t(9;22) que generaba un gen de fusión, BCR-ABL, cuya proteína era una tirosina quinasa constitutivamente activa. Gracias a este hallazgo, en los 90 se desarrolló *imatinib* (Gleevec®), un inhibidor selectivo de BCR-ABL, que cambió la historia del tratamiento de la enfermedad. En 2001, la FDA aprobó el fármaco con resultados espectaculares: pacientes que antes tenían una expectativa de pocos años pasaron a sobrevivir más de una década con buena calidad de vida. La prensa mundial habló de «la primera bala mágica contra el cáncer». Por primera vez, una pastilla diaria controlaba un cáncer.

HER2 y el cáncer de mama, la primera revolución en tumores sólidos: En paralelo, avanzaba la investigación en tumores sólidos. En la década de 1980, Dennis Slamon identificó que la amplificación del gen HER2/neu se asociaba a un mal pronóstico en cáncer de mama. Tras años de escepticismo, en 1998 se aprobó *trastuzumab* (Herceptin®), un anticuerpo monoclonal contra HER2. El impacto fue enorme: mujeres con tumores HER2 positivos, hasta entonces con supervivencias muy bajas, comenzaron a beneficiarse de un tratamiento dirigido que reducía recaídas y aumentaba supervivencia.

EGFR en cáncer de pulmón: El cáncer de pulmón, principal causa de mortalidad en cáncer hasta el 2020, fue otro terreno clave en el avance de terapias dirigidas. A inicios de los 2000 se descubrió que un subgrupo de tumores tenía mutaciones activadoras en EGFR. Estos pacientes respondían de manera espectacular a inhibidores de tirosina quinasa como logrando mejorías rápidas en síntomas y supervivencia. Se entendió que no existía «un cáncer de pulmón», sino múltiples enfermedades según sus mutaciones. Sin embargo, la eficacia estaba limitada a portadores de mutaciones específicas, inaugurando el concepto de biomarcadores de selección, que sigue en desarrollo, pues no todos los pacientes con la mutación responden al tratamiento.

El melanoma metastásico era, hasta 2010, una de las enfermedades más letales; la supervivencia media era de 6 a 9 meses. Todo cambió con el descubrimiento de que alrededor del 50% de melanomas presentan la mutación BRAF V600E, que activa la vía MAPK de manera constitutiva. El desarrollo de inhibidores específicos de BRAF como *vemurafenib* (aprobado en 2011) y *dabrafenib* mostró respuestas nunca vistas: tumores metastásicos reduciéndose en semanas, pacientes recuperando calidad de vida y prolongando supervivencia más allá de lo imaginable. Las imágenes de «antes y después» circularon por medios de comunicación y congresos, generando un enorme eco en prensa. La historia

también enseñó humildad: la mayoría recaía a los pocos meses debido a resistencias, lo que llevó a combinarlos con inhibidores de MEK (*trametinib*, *cobimetinib*), que mejoraron la durabilidad de las respuestas. Hoy, su combinación con inmunoterapias está cambiando el paradigma del melanoma metastásico, aunque la resistencia sigue siendo el principal obstáculo, junto con la falta de biomarcadores que permitan identificar a los pacientes que responderán.

Otra estrategia clave fue impedir que el tumor formara sus nuevos vasos sanguíneos. En 2004 se aprobó un anticuerpo contra VEGF. Su uso en cáncer colorrectal y otros tumores demostró que atacar el microambiente podía prolongar la supervivencia, aunque con resultados más modestos y controvertidos que otras terapias dirigidas. Otra área de enorme impacto ha sido explotar los defectos de reparación del ADN. Las células con mutaciones en BRCA1 o BRCA2, con menor capacidad para reparar roturas de doble cadena por recombinación homóloga, son especialmente sensibles a la inhibición de la enzima PARP. Los inhibidores de PARP (*olaparib*, *niraparib*, *rucaparib*, *talazoparib*) bloquean la reparación de roturas de cadena sencilla, forzando a las células tumorales a muerte celular por inestabilidad genómica. Aprobados desde 2014 en cáncer de ovario y más tarde en mama, próstata y páncreas, están transformando la vida de pacientes con tumores hereditarios mutados en BRCA. Otros inhibidores que actúan sobre la reparación del ADN, como los dirigidos a ATR, CHK1 o DNA-PK, están ampliando el arsenal terapéutico, aunque aún en fases iniciales y con mayor toxicidad.

En este punto conviene recordar la historia del descubrimiento de los genes BRCA, en 1990 por la genetista Mary-Claire King, en la Universidad de Berkeley, que identificó las mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Con este descubrimiento, Stephen Jackson, en Cambridge, demostró que inhibir PARP en células con mutaciones en BRCA podía ser letal para el tumor, y en menos me-

dida para las células normales. De esa idea nació *olaparib*. Para llevarlo al ámbito clínico, Jackson fundó la empresa *KuDOS Pharmaceuticals*, que desarrolló los primeros inhibidores de PARP. En 2006, *KuDOS* fue adquirida por *AstraZeneca*, que impulsó ensayos clínicos a gran escala. En 2014, la FDA y la EMA aprobaron *olaparib* en cáncer de ovario avanzado con mutaciones BRCA. Posteriormente, su uso se amplió a mama, próstata y páncreas, consolidándose como una de las terapias dirigidas más relevantes en tumores hereditarios. La historia de BRCA y *olaparib* refleja cómo la ciencia básica, la creación de *spin-offs* académicas y la colaboración con la industria farmacéutica pueden transformar la vida de pacientes con tumores hasta ese momento intratables.

Los medios de comunicación acogieron estas terapias como avances revolucionarios, mostrando cómo el conocimiento molecular se traduce en beneficios tangibles para los pacientes. Desde las portadas dedicadas a Gleevec como «milagro» hasta los reportajes de pacientes con melanoma que volvían a trabajar gracias a los inhibidores de BRAF, la narrativa pública se impregnó de la idea de una «nueva era». Sin embargo, también surgieron los primeros desafíos: no todos los pacientes responden, la resistencia a los tratamientos o los altos costes. Las terapias dirigidas han puesto sobre la mesa debates sobre acceso, equidad y sostenibilidad en oncología, y la necesidad de seguir investigando.

IV. INMUNOTERAPIAS

La inmunología llegó al cáncer por sorpresa y poco a poco. En el siglo XIX, William Coley, un cirujano neoyorquino, observó que algunos pacientes con sarcomas mejoraban tras sufrir infecciones bacterianas graves. En 1891 comenzó a inyectar «toxinas de Coley», que no eran más que extractos bacterianos con el objetivo de inducir una respuesta inmune en pacientes con cáncer. En ese momento empezó a ponerse sobre la mesa la idea de que el cáncer, además de ser una enfermedad asociada a un crecimiento incontrolado de un grupo de células, también podía deberse a una alteración del sistema inmunitario.

En la segunda mitad del siglo XX, con el auge de la inmunología moderna, se planteó el concepto de vigilancia inmunitaria. Lewis Thomas y Frank Macfarlane Burnet propusieron en los años 50 que los linfocitos patrullan en busca de células malignas. En los 70 se describieron los linfocitos T citotóxicos y las células NK, que efectivamente podían eliminar células tumorales en modelos experimentales. Aunque estos conocimientos tardaron en llegar a la práctica clínica, en los años 80 se aprobaron las primeras terapias inmunológicas: los interferones y la interleucina-2 (IL-2). El IFN- α mostró cierta eficacia en melanomas y linfomas, aunque con toxicidad importante. La IL-2, probada por FDA para carcinoma renal metastásico en 1992 y para melanoma metastásico en 1998, ofrecía respuestas duraderas en un pequeño grupo de pacientes, pero a costa de una toxicidad severa en un porcentaje elevado de pacientes.

Haciendo un inciso, cabe recordar la historia de los anticuerpos monoclonales antes de seguir con este capítulo. A finales del siglo XIX y principios del XX, los inmunólogos comenzaron a comprender que la sangre de animales inmunizados contenía «anticuerpos», moléculas capaces de reconocer y neutralizar

patógenos de manera específica. Paul Ehrlich (Premio Nobel 1908) introdujo el concepto de que agente podría dirigirse selectivamente contra un microorganismo o una célula sin dañar al huésped. Esa metáfora, visionaria, anticipaba lo que un siglo más tarde se convertiría en realidad con los anticuerpos monoclonales. El problema era que los anticuerpos generados por un organismo son policlonales, es decir, una mezcla de moléculas diferentes que reconocen múltiples epítomos. Esto servía para defender al organismo, pero complicaba su uso como herramienta terapéutica: no había forma de obtener un anticuerpo «puro» y reproducible contra una sola diana. El salto decisivo llegó en 1975, cuando el alemán Georges Köhler y el argentino César Milstein, trabajando en el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, publicaron en *Nature* un artículo con una nueva técnica que combinaba linfocitos B productores de anticuerpos con células de mieloma (cáncer de plasma), generando un híbrido inmortal capaz de producir indefinidamente un anticuerpo único y específico. Habían inventado la tecnología de los hibridomas, y con ella, los anticuerpos monoclonales. Esta innovación resolvía el problema de reproducibilidad y abrió un horizonte inimaginable: disponer de anticuerpos como herramientas experimentales y, potencialmente, como fármacos. El descubrimiento fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en 1984 (Köhler, Milstein y Niels Jerne). En los años 80, los anticuerpos monoclonales se popularizaron como herramientas de laboratorio y diagnóstico. En este contexto, merece recordarse una contribución con raíces gallegas: la inmunóloga África González-Fernández, hoy investigadora en el CINBIO y catedrática de la Universidad de Vigo, realizó su estancia postdoctoral precisamente en el laboratorio de César Milstein, uno de los padres de la tecnología de los anticuerpos monoclonales. Trabajar directamente con Milstein le permitió profundizar en la inmunología aplicada y trasladar ese conocimiento a España,

donde impulsó nuevas líneas de investigación en inmunología y biotecnología.

Desde entonces, los anticuerpos monoclonales se han convertido en una de las familias de fármacos más importantes de la medicina moderna. En autoinmunidad e inflamación transformaron enfermedades antes intratables, y en oncología dieron lugar a hitos como *rituximab* (1997) contra CD20 en linfomas y *trastuzumab* (1998) contra HER2 en cáncer de mama. Aunque solemos clasificarlos como «terapias dirigidas», también son inmunoterapias en el sentido de que reclutan al sistema inmune para atacar las células tumorales que expresan esas proteínas. Sin embargo, cuando hablamos de inmunoterapia en cáncer, pensamos sobre todo en los inhibidores de punto de control, los conocidos como *checkpoint inhibitors*, y esta revolución llegó en la década de 2010.

Durante décadas se sabía que el sistema inmune podía reconocer al tumor, pero también que surgía una resistencia o bloqueo con el paso del tiempo. El descubrimiento de moléculas como CTLA-4 y PD-1 y PD-L1 en la membrana de las células del sistema inmune y de las células tumorales, y que actúan como frenos fisiológicos que evitan respuestas autoinmunes, permitió pensar en bloquear esos frenos para reactivar la inmunidad antitumoral. James P. Allison (Texas, Estados Unidos) desarrolló el primer anticuerpo para bloquear CTLA-4 en ratones. Tras años de escepticismo, en 2011 se aprobó *ipilimumab* (Yervoy®) para melanoma metastásico. Fue el primer *checkpoint inhibitor* de la historia. De forma paralela, Tasuku Honjo (Japón) descubrió PD-1, otra proteína de membrana inhibidora. Su bloqueo con anticuerpos (*nivolumab*, *pembrolizumab*) resultó aún más eficaz y menos tóxico que CTLA-4, extendiéndose su uso a pulmón, riñón, vejiga, linfoma, cabeza y cuello, entre otros. Por su impacto en el tratamiento del cáncer, en 2018 Allison y Honjo recibieron conjuntamente el Pre-

mio Nobel de Medicina. Los resultados fueron inéditos: pacientes con melanomas o cáncer de pulmón metastásicos, antes condenados a muerte en pocos meses, lograban supervivencias de años. En algunos casos, todavía no sabemos si están curados, pero sí que llevan más de 10 años libres de enfermedad: son los llamados «pacientes largos supervivientes». Revistas como *Nature* y *Science* dedicaron portadas a la nueva era de la inmunoterapia.

Aquí se abrió un campo crucial en investigación: las nuevas inmunoterapias van mucho más allá de los *checkpoints*, y abarcan terapias celulares como las CAR-T o vacunas, entre otras. En 2017, la FDA aprobó las primeras *CAR-T cells*, linfocitos T modificados genéticamente para atacar receptores tumorales. En paralelo, las vacunas contra cáncer, como *sipuleucel-T* en cáncer de próstata, exploraron este otro frente en auge, aunque todavía con eficacia limitada. Hoy día, la combinación de inmunoterapia con radioterapia, quimioterapia o terapias dirigidas constituye la frontera del conocimiento en investigación y en su práctica clínica. Sin embargo, a pesar de su éxito, la inmunoterapia no es una panacea. Como ocurre con las terapias dirigidas, no todos los pacientes responden al tratamiento: solo un 20–30% lo hacen de forma duradera. La toxicidad limita su aplicación clínica y su altísimo coste impide que llegue a todos los pacientes, planteando debates de acceso y sostenibilidad.

V. SECUENCIACIÓN Y OMICS EN CÁNCER E INTELIGENCIA ARTIFICIAL: DATOS

La historia reciente del cáncer no puede entenderse sin la revolución de la genómica. Hasta finales del siglo XX, el análisis genético de los tumores era limitado: se estudiaban unos pocos genes candidatos y se buscaban alteraciones concretas. La invención de la **secuenciación de Sanger en 1977** cambió el panorama, ya que permitió leer fragmentos de ADN de forma sistemática. Sin embargo, era un proceso lento, caro y solo permitía descifrar genes o regiones seleccionadas. Durante casi tres décadas fue la técnica de referencia en biomedicina.

El gran salto se produjo a mediados de los **años 2000**, con la llegada de la **secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS)**. Esta tecnología multiplicó por miles la capacidad de lectura del ADN, redujo drásticamente los costes y aceleró los tiempos. Lo que antes requería años y millones de dólares pasó a ser cuestión de días o semanas, con un coste mucho más asequible. Gracias a NGS, se pudo pasar de analizar **genes individuales** a estudiar **exomas completos** —las regiones que codifican proteínas, donde se concentran muchas mutaciones relevantes para el cáncer— e incluso **genomas enteros de tumores**. Fue una auténtica transición tecnológica con impacto clínico inmediato. En este nuevo escenario nació en **2006 el proyecto *The Cancer Genome Atlas (TCGA)***, impulsado por el *National Cancer Institute* (NCI) y el *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) en Estados Unidos. Su objetivo era ambicioso: secuenciar miles de tumores para descifrar el mapa genético del cáncer. El proyecto analizó más de **20.000 muestras de 33 tipos tumorales**, generando un recurso público que transformó la oncología. De ahí surgieron las primeras **clasificaciones moleculares** —que ya no solo agrupan tumores por el

órgano de origen, sino también por sus alteraciones genéticas—, así como **nuevos biomarcadores** que hoy guían diagnósticos y tratamientos.

A partir de estas estrategias se desarrollaron los estudios **«pan-cáncer»**, que compararon datos de distintos tumores integrando múltiples capas con técnicas que conocemos como OMICS: **ADN, ARN, epigenómica y proteómica**. Este enfoque global permitió descubrir **rutras de señalización comunes alteradas** en diferentes tipos de cáncer, confirmando que tumores muy distintos pueden compartir mecanismos moleculares y, por tanto, potenciales terapias. El siguiente hito llegó en **2020** con la publicación en *Nature* del proyecto *Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG)*, fruto de la colaboración entre TCGA y el *International Cancer Genome Consortium (ICGC)*. Fue el mayor esfuerzo de secuenciación de genomas completos en cáncer hasta la fecha: **2.658 tumores de 38 tipos diferentes**. El impacto clínico de estos avances es enorme. Gracias a la genómica y a las tecnologías OMICS —que incluyen la transcriptómica, la epigenómica, la proteómica y la metabolómica— se han identificado subtipos tumorales, biomarcadores predictivos y mecanismos de resistencia. En la práctica, esto ha permitido que pacientes con tumores aparentemente iguales reciban terapias distintas, adaptadas a la biología de su cáncer.

Finalmente, la IA ha entrado más recientemente como un actor que está adquiriendo gran protagonismo. La magnitud de los datos generados por proyectos como TCGA, ICGC y otros posteriores requiere nuevas herramientas de análisis, y la IA puede, sin duda, ayudar. Los algoritmos de aprendizaje automático están permitiendo identificar patrones ocultos y probablemente ayuden a predecir la evolución de los tumores, anticipar resistencias terapéuticas e incluso sugerir combinaciones de tratamientos. La convergencia entre secuenciación masiva, OMICS e IA resulta

muy prometedora, aunque no debemos olvidar que todavía no comprendemos completamente al cáncer. Aún desconocemos parte de los mecanismos por los que se desarrolla y, por lo tanto resulta difícil prevenirlo. Además tampoco acabamos de entender su enorme plasticidad, que le permite sobrevivir en distintos microambientes, migrar con gran eficiencia, mantener la supervivencia celular y adquirir funciones diferentes según el entorno o el estadio de la enfermedad. Tampoco entendemos predecir la respuesta al tratamiento ni entender cómo el cáncer desarrolla resistencias de forma tan rápida, un fenómeno que la teoría clásica de la evolución clonal o la epigenética no son capaces de explicar por completo.

Todo este conocimiento no nos lo proporcionará directamente la IA, pero sí puede ayudarnos a llegar a conclusiones de forma más rápida y a conectar datos dispersos que, de otro modo, podrían requerir años de trabajo. Aún quedan enormes retos, y su superación dependerá, como siempre, de la curiosidad y la creatividad humanas para pensar de forma diferente y plantearse nuevas preguntas en ciencia, así como del esfuerzo que las administraciones decidan dedicar a las actividades de investigación científica, la única herramienta de la que disponemos para ser capaces de comprender plenamente el cáncer y, algún día, poder curarlo.

EPÍLOGO FINAL

Señora Presidenta, señoras y señores académicos:

La historia del cáncer es también la historia de la humanidad. Desde los papiros egipcios hasta la biología molecular, desde el símbolo del *karkinos* hasta la inmunoterapia, cada época ha proyectado en esta enfermedad sus temores, límites y conquistas. Y si algo nos enseña este recorrido es que el conocimiento en cáncer permanece en construcción, y abierto al futuro.

En Galicia, tierra de emigrantes y de retornos, también hemos sabido contribuir a esa historia. El esfuerzo de generaciones, muchas veces en silencio y con recursos limitados, forma parte de un patrimonio científico y cultural que debemos cuidar y apoyar. El cáncer, que hoy sigue siendo uno de los grandes retos de la humanidad, nos recuerda la necesidad de unir ciencia y sociedad, de tender puentes entre disciplinas, de comprender que la salud no es un asunto individual, sino colectivo. En este camino, el papel de instituciones como el Instituto «José Cornide» es esencial: custodiar la memoria, fomentar el diálogo entre las humanidades y las ciencias, y ofrecer a la sociedad un espacio donde el saber se transforme en bien común.

Permítanme, para concluir, expresar de nuevo mi gratitud por el honor de incorporarme hoy a este Instituto. Recibo esta distinción como el compromiso de servir, desde mi experiencia en la investigación biomédica, al proyecto colectivo de conocimiento que esta institución representa. Con humildad y esperanza, acepto la responsabilidad de aportar mi voz a este coro de saberes, convencida de que solo juntos —ciencia, cultura y sociedad— podremos seguir escribiendo la historia del cáncer y, sobre todo, la historia de la vida.

Muchas gracias.

**Contestación a cargo do Numerario do Instituto
«José Cornide» de Estudios Coruñeses**

D. XOSÉ ANTÓN FRAGA VÁZQUEZ

A persoa a quen hoxe temos a honra de recibir como membro Numeraria no Instituto «José Cornide» de Estudos Coruñeses, María Dolores Mayán Santos, é recoñecida internacionalmente polo seu pioneiro estudo dos mecanismos de comunicación intercelular en relación co envellecemento e o cancro.

Licenciouse en Farmacia na universidade compostelá e obtivo o grao de doutora en Bioloxía pola Complutense de Madrid coa tese *Superenrollment del DNA en procariontes y eucariontes, estudio de su función y la del bloqueo de las horquillas de replicación en procesos de recombinación*. Trasládouse a Londres, onde realizou estadias de posdoutoramento no *Imperial College London* e no *London Institute of Medical Sciences*. No ano 2010, incorporouse como Investigadora Principal e posteriormente, en 2014, como Xefa de grupo (R4), ao Instituto de Investigación Biomédica da Coruña (INIBIC), onde dirixiu un equipo de 21 persoas.

Entre outros achádeos, ese grupo atopou unha nova diana terapéutica para o tratamento da artrose e de utilidade para combater o envellecemento e o progreso de patoloxías asociadas á idade. O seu interesante estudo das funcións das proteínas trans-membrana denominadas conexas permitíulle identificar a conexina43 (Cx43) como un regulador esencial de senescencia celular, abrindo novos campos de estudo en patoloxías asociadas á idade e especialmente ao cancro. No terreo da Oncoloxía traballou, entre outras cuestións, nunha terapia combinada como estratexia para evitar envellecemento prematuro da pel de pacientes oncolóxicos sometidos a radio e quimioterapia. En 2020, ela e o seu equipo, recibiron o Premio «Francisco Guitián Ojea» da Academia das Ciencias de Galicia polas súas investigacións en Oncoloxía.

Na actualidade, dirixe un grupo de investigación no Centro de Investigación en Nanomateriais e Biomedicina (CINBIO) da Universidade de Vigo, estudando os mecanismos implicados no progreso do cancro e noutras enfermidades asociadas á idade, como a artrose. As súas abordaxes combinan modelos in vitro, ex vivo e in vivo para levar a cabo estudos preclínicos sobre enfermidades relacionadas coa idade e co cancro.

O seu grupo é un equipo multidisciplinar que inclúe científicos básicos (bolseiros predoutorais, posdoutorais e técnicos) e investigadores clínicos como patólogos, dermatólogos, radiólogos e cirurxiáns, que teñen como obxectivo comprender a fisiopatoloxía das enfermidades ligadas ás conexinas (cancro, inflamación, dexeneración tisular), deseñar moléculas e novos fármacos que modulen a actividade de dianas específicas e identificar novos marcadores de prevención, diagnóstico e xestión de enfermidades. Céntranse en comprender o papel das conexinas e as pannexinas na osteoartrite, a cicatrización de feridas cutáneas en pacientes oncolóxicos, a metástase e a resistencia ás terapias dirixidas contra o cancro e ás inmunoterapias. O seu obxectivo final é identificar dianas terapéuticas eficaces para deseñar abordaxes terapéuticas específicas e eficaces para tratar eses trastornos.

María Mayán publicou máis de 40 artigos en revistas de alto impacto e rexistrou sete patentes. Ademais, foi Investigadora Principal (IP) de diferentes proxectos de investigación a nivel nacional e internacional. É vocal da Xunta directiva de varias sociedades científicas, como, por exemplo, da Sociedade Española de Bioquímica e Bioloxía (SEBBM) e da Asociación Nacional de Investigadores Hospitalarios (ANIH). En 2025 vén de recibir o Premio Zendal na súa sexta edición, na categoría de saúde humana, unha prestixiosa distinción de ámbito internacional promovida polo grupo biofarmacéutico.

Desta destacada científica gustaríame salientar unhas características que, ao meu modo de ver, a acompañan como profesional e como persoa: a súa actitude crítica e valentía, un inconformismo que —como adoita acontecer a quen o exerce— lle ten provocado algún problema. E tamén algunha satisfacción, por exemplo, grazas a esforzos extras acadou, xunto con outros compañeiros e compañeiras, o primeiro convenio laboral no ámbito hospitalario para investigadores, mellorando así as condicións laborais en Galicia e a nivel hospitalario, tamén a nivel estatal desde ANIH. A súa xestión xogou un papel clave na configuración da lexislación nacional que regula o desenvolvemento da carreira investigadora do persoal investigador hospitalario no conxunto do Estado, promovendo modificacións normativas que deron lugar á incorporación do artigo 85 na Lei de Investigación Biomédica (Lei 14/2007), conseguindo que o Ministerio e o Goberno modificasen dita lei. Asemade, contribuíuse ao desenvolvemento de marcos normativos autonómicos, incluíndo o Código 15101022012021 e o Decreto 12/2024.

Porque as preocupacións de María non rematan nas paredes do laboratorio, saen del e teñen que ver, por exemplo, coa reivindicación de máis recursos para a I+D+i, coa defensa dunha carreira investigadora digna, coa petición dun acceso en igualdade ás prazas de investigación dentro e fóra do ámbito universitario e cun tema que case permanece agochado, quizás porque incomoda, a situación dos/as investigadores/as galegos/as que se viron obrigados a buscar no estranxeiro un futuro profesional. Sobre este tema, Mayán leva anos promocionando e organizando reunións anuais para partillar traballos realizados por eses exiliados científicos e fomentar o retorno a Galicia.

Outro tema ao que lle presta moita atención é o da discriminación de xénero, ao constatar as dificultades para que as mulleres desenvolvan a súa carreira profesional en igualdade de con-

dicións que os homes. Nesta cuestión, entre outras iniciativas, participou activamente no grupo de traballo ASEICA-Mujer da *Asociación española de investigación sobre el cáncer* e foi a primeira coordinadora do grupo *Muller e Ciencia* na *Sociedade Española de Bioquímica e Bioloxía* (SEBBM).

Ademais, a preocupación de María polo acceso do público xeral á Ciencia levouna a participar en numerosas actividades de divulgación científica. Faino de forma regular vía online e en redes sociais, así como en radio, televisión e prensa escrita. Tamén organizou seminarios e charlas de divulgación científica coa colaboración de diversas institucións.

O discurso que acabamos de escoitar aborda un tema ben interesante, que Mayán desenvolveu dun xeito accesible, algo que é de agradecer, a historia do cancro e os camiños que seguen os investigadores na busca alternativas para mellorar a vida dos doentes.

Lembremos que a nivel mundial, o cancro segue a ser unha das principais causas de morbilidade e mortalidade, con aproximadamente 9,7 millóns de mortes relacionadas con el en 2022, segundo datos da *Axencia Internacional para a Investigación do Cancro* (IARC). A IARC estimou que en 2022 se diagnosticaron aproximadamente 18,7 millóns de novos casos a nivel mundial (excluíndo os cancros de pel non melanoma) e que esta cifra alcanzará os 32,6 millóns en 2050.

En España, o número de cancros diagnosticados en 2025 alcanzará os 296.103 casos, segundo o informe «Cifras do cancro en España 2025», elaborado pola *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) e a *Red Española de Registros del Cáncer* (REDECAN). Os diagnosticados con máis frecuencia en España en 2025 son o cancro de colon e recto (44.573 casos novos), o de

mama (37.682), o de pulmón (34.506), o de próstata (32.188) e o de vexiga (22.435).

O reto ao que se enfrontan os investigadores e o persoal sanitario é enorme, pero o seu esforzo ofrece datos esperanzadores. Así, por exemplo, a supervivencia dos afectados en España duplicouse nos últimos 40 anos. A investigación oncolóxica, o labor de María e os seus colegas, é un factor clave para esa mellora de expectativas.

Esa investigación en Galicia experimentou unha evolución significativa ao longo do século XX e comezos do XXI. Nunha primeira etapa, estivo centrada principalmente na práctica clínica hospitalaria, cunha actividade investigadora escasa e pouco estruturada. Nesta fase inicial participaron médicos como Ramón Baltar Domínguez e José Goyanes Capdevila. Baltar era un experto cirurxián que presentou, con Antonio Martínez de la Riva, José García Blanco e Juan Varela Gil, un relatorio nas «Jornadas Médicas Gallegas» celebradas en Vigo en agosto de 1931, «El cáncer en Galicia», unha monografía de 142 páxinas que revisaba o tema, recollendo os datos dunha enquisa remitida polos autores aos médicos. O presidente desas «Jornadas» foi José Goyanes Capdevila, quen era director do *Instituto Nacional del Cáncer* (Madrid), desde a súa fundación en 1922.

Na segunda metade do século XX, os estudos oncolóxicos baseáronse en análises clínicas e traballos epidemiolóxicos realizados en hospitais de referencia. Un labor que estaba orientado principalmente á descrición da incidencia tumoral e á avaliación dos tratamentos dispoñibles.

O verdadeiro impulso da investigación oncolóxica tivo lugar a partir dos anos 80 e 90, coincidindo coa consolidación do sistema público de saúde e a creación do *Servizo Galego de Saúde*

(SERGAS). Este período introduciu avances tecnolóxicos clave no diagnóstico e tratamento do cancro, e reforzou a colaboración entre hospitais e universidades galegas, favorecendo o desenvolvemento de proxectos de investigación clínica.

No século XXI, Galicia alcanzou un maior nivel de especialización coa creación de institutos de investigación sanitaria acreditados, como o *Instituto de Investigación Biomédica* da Coruña (INIBIC), o *Instituto de Investigación Sanitaria* de Santiago (IDIS) e o *Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur* (IIS Galicia Sur). Estes centros integran investigación básica, clínica e epidemiolóxica, con especial atención –como nos acaba de explicar Mayán– á oncoloxía molecular, medicina personalizada, inmunoterapia, etc. Na actualidade, a investigación oncolóxica galega participa activamente en redes nacionais e internacionais, cuxa presenza é destacada en ensaios clínicos e estudos multicéntricos.

Na nosa cidade a referencia é o *Servizo de Oncoloxía do Complexo Hospitalario Universitario* da cidade (CHUAC), con labor clínico e de investigación e un laboratorio propio no *Instituto de Investigación Biomédica* da Coruña (INIBIC), entidade que integra os grupos de investigación do CHUAC, da Universidade de A Coruña (UDC) e da Área de Atención Primaria local.

A incorporación de María Mayán ao Instituto «José Cornide» de Estudios Coruñeses supón un privilexio para a nosa entidade.

Benvida, pois, María ao Instituto.

