

La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología: cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario

Miguel Ángel Sanz Alonso¹, Federico Moscardó García²

¹ Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe (Valencia)

² Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe (Valencia)

RESUMEN EJECUTIVO

En el presente capítulo se aborda el impacto que la medicina personalizada está teniendo y puede tener en el futuro en el campo de la Oncohematología, tanto en la asistencia médica como en la investigación en sus distintas vertientes.

El capítulo se inicia con un abordaje bidimensional de cómo hacer realidad la medicina individualizada. En este sentido, se incide en la necesidad de considerar la caracterización tanto del paciente como de su enfermedad, ya que ambos puntos de partida resultan estratégicos para desarrollar la medicina individualizada. En relación con este punto, se trata el complejo desarrollo que a nivel molecular se ha producido en el estudio de las neoplasias oncohematológicas y las implicaciones más relevantes que está teniendo en la investigación médica.

Las repercusiones que estos conceptos o esta “nueva medicina” tienen en el desarrollo de la investigación se abordan con detalle en el apartado en el que se discute el papel de las agencias reguladoras en la aprobación de nuevos fármacos en el modelo que se plantea.

Finalmente, se realiza una aproximación práctica de cómo un modelo de medicina individualizada puede ser implantado en un servicio médico atendiendo a los principales obstáculos previsibles, así como a los aspectos éticos más cuestionados que, en el contexto de la salud pública, se presentan como verdaderos desafíos.

Puesto que no se trata de un documento de elevado contenido técnico en lo que a su vertiente médica se refiere, se ha optado por tomar un modelo de enfermedad al

que remitir los ejemplos oportunos cuando así sea necesario; en el caso que nos ocupa será la leucemia mieloblástica aguda (LMA).

ENFOQUE DE LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA EN ONCOHEMATOLOGÍA: PACIENTE Y ENFERMEDAD

El concepto de medicina individualizada en su amplia acepción hace referencia fundamentalmente al desarrollo de sistemas de prescripción farmacológica basados en el conocimiento completo del genoma de un paciente, anticipando de esta manera la eficacia del tratamiento administrado. Sin embargo, existe un abordaje complementario que ayuda a esta prescripción genómica y que es imprescindible para el desarrollo de la práctica médica personalizada. Se trata de la caracterización profunda de la enfermedad, la cual debe permitir el reconocimiento de entidades nosológicas específicas en su patogenia, fisiopatología y, por tanto, tratamiento. Quizás es en este campo donde, como se verá más adelante, se ha producido un desarrollo más notable y empieza a ofrecer una idea efectiva de lo que supone individualizar un tratamiento.

Medicina individualizada: paciente

Sistemas de prescripción genómica

El concepto de medicina individualizada, también conocida como medicina personalizada, se refiere en la

mayoría de las ocasiones al uso de la Genómica para establecer perfiles individuales que faciliten una prescripción terapéutica específica para un individuo concreto, controlando de esta manera la seguridad y la eficacia de las distintas drogas (1-5). Llevada hasta sus últimas consecuencias en una situación ideal, la medicina individualizada, referida fundamentalmente a la prescripción farmacológica personalizada, implicaría el estudio genético de la población, la gestión de toda la información generada, la accesibilidad a dicha información por parte de los médicos y la selección de la mejor opción terapéutica sobre la base de los perfiles previamente definidos (6). Es decir, la elaboración de sistemas genómicos de prescripción.

Existen dos conceptos que adquieren especial relevancia a la hora de hablar de medicina individualizada:

- **Farmacogenómica:** aplicación de las tecnologías genómicas al descubrimiento y desarrollo de fármacos, o bien estudio de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades de forma que sirva de base para identificar nuevas dianas terapéuticas.
- **Farmacogenética:** disciplina que trata de predecir, de acuerdo con un determinado perfil genético del paciente y de la neoplasia, la eficacia, el metabolismo y la toxicidad de un fármaco o de una combinación. Dicho de otra manera: interacciones genético-moleculares que determinan la respuesta o la toxicidad a los fármacos.

La impresionante evolución que ha acontecido en los últimos años en el conocimiento biológico de las enfermedades oncohematológicas, derivada de la aplicación de las nuevas tecnologías en el campo de la Biología Molecular, ha abierto grandes expectativas sobre el papel que esta metodología de trabajo podría tener en el manejo de otras enfermedades y, por supuesto, en el área de la farmacoterapia. Caracterizar el genoma de un paciente y disponer de datos objetivos acerca del comportamiento del mismo ante la administración de un determinado fármaco teóricamente aumentaría la eficacia de los tratamientos y contribuiría a reducir las reacciones adversas a los medicamentos, que en la actualidad provocan hasta el 7% de los ingresos hospitalarios (1, 7, 8). Todo ello se basa en la hipótesis de que el genoma del paciente puede marcar una susceptibilidad especial ante determinados medicamentos.

Un ejemplo de este fenómeno se aprecia en pacientes con déficit funcional de tiopurina metiltransferasa. Estas enzimas participan en el metabolismo de diversos fármacos empleados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), entre los que se encuentran la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina. Los pacientes con déficit de tiopurina metiltransferasa presentan una toxicidad mayor derivada del uso de estos fármacos y serían candida-

tos a una prescripción personalizada con dosis inferiores a las habituales (9).

Ejemplos similares se pueden encontrar en otras áreas de la Oncohematología, que afectan tanto a la toxicidad de los medicamentos como a la aparición de complicaciones relacionadas con procedimientos específicos o con el riesgo de desarrollar determinadas neoplasias. Pacientes con polimorfismos concretos de GST-M1 (*glutathione S-transferase*) tienen una propensión especial a desarrollar síndrome de obstrucción sinusoidal tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) que utilizan esquemas de acondicionamiento mieloablativo (10). Esta susceptibilidad podría deberse a diferencias en el metabolismo del busulfán. La presencia de determinados polimorfismos en genes de algunas citoquinas se correlaciona con la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped en el contexto del aloTPH y variaciones similares en otros genes como NOD2/CARD15 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain family, member 15*) desempeñan un papel de pronóstico incluso en la supervivencia tras este procedimiento (11). Otros rasgos en el genoma humano pueden determinar un riesgo aumentado de desarrollar leucemias agudas secundarias.

Nivel de desarrollo y principales dificultades

Parece indiscutible que el genoma de cada paciente influye en la incidencia y en la respuesta al tratamiento de determinadas enfermedades. No obstante, también es obvio que en la actualidad su impacto en el tratamiento de los pacientes es realmente pequeño, ya que para la gran mayoría de las neoplasias hematológicas aún se carece de tratamientos realmente efectivos, cuyo desarrollo es la piedra angular de la investigación actual. Centrar los esfuerzos y esperanzas fundamentales por lo que respecta al desarrollo de la medicina individualizada en la caracterización completa del genoma de los pacientes y condicionar la toma de decisiones clínicas a este aspecto puede llevar a una concepción idealista de la misma, con las consiguientes dificultades para su implantación en los distintos sistemas sanitarios.

Ello no quiere decir que la evolución hacia la medicina personalizada no se esté produciendo. De hecho, esta nueva concepción de la práctica médica ha calado de forma muy significativa en el campo de la Oncohematología y su práctica es habitual en el manejo de algunas neoplasias oncohematológicas. Uno de los factores más relevantes que han conducido a esta situación ha sido el conocimiento detallado de los mecanismos implicados en la patogénesis de las enfermedades oncohematológicas.

¿Cuáles son los principales problemas para desarrollar la medicina personalizada desde la perspectiva de la caracterización completa del genoma de un individuo? Existen diversos documentos que los abordan, entre los

que destaca el *workshop Personalized Medicine Europe: Health, Genes and Society*, desarrollado por la *European Science Foundation* junto con el *Yoran Institute for Human Genome Research* en Tel-Aviv; y el documento *Personalized medicines: hopes and realities*, llevado a cabo por la *Royal Society* del Reino Unido (1, 12). De la revisión de los mismos, junto con el conocimiento de la biología humana y de las enfermedades, pueden deducirse los siguientes aspectos.

La implementación de los sistemas genómicos de prescripción requiere plazos de tiempo muy prolongados que oscilan entre 15-20 años y más de 40 años para comenzar a constituirse como una realidad con impacto elevado en la práctica médica habitual. Dentro de las dificultades para consensuar los distintos puntos de vista sobre la medicina individualizada, se puede decir que existe acuerdo en el largo plazo precisado para el desarrollo global de la misma, aun cuando la horquilla de tiempo es muy amplia.

Se percibe la necesidad de ir más allá de la Genómica si se quieren alcanzar cotas de desarrollo adecuadas. Deben jugar un papel importante áreas de conocimiento como la Proteómica, la Metabolómica, la Medicina Regenerativa, la terapia celular y la terapia génica, entre otras, así como técnicas como la interferencia del ARN, la Nanobiología o la Bioinformática. Es indiscutible, por tanto, el alto grado de complejidad tecnológica y de inversión económica que todo ello implica.

Actualmente, se sabe que los genes por sí solos no condicionan una enfermedad y que en la patogenia de la misma suelen participar múltiples factores. Es improbable también que un solo gen condicione la respuesta a un tratamiento concreto.

Se han descrito más de 11 millones de polimorfismos de un solo nucleótido en el genoma humano. Se entiende por polimorfismo una variación en una población más o menos estable que aparece con una frecuencia de al menos un 1%. Cuando los polimorfismos afectan sólo a un único nucleótido (unidades monoméricas de la secuencia del ADN), se denominan SNP (*single nucleotide polymorphism*). Correlacionar todas estas variaciones con patrones específicos de enfermedad o de respuesta al tratamiento es altamente complejo. En este sentido, son fundamentales los métodos de validación farmacogenética como herramienta de trabajo.

Se necesitan *softwares* apropiados para manejar de forma eficiente y en tiempo real toda la información que un sistema de prescripción genómica supondría. Existe una preocupación evidente acerca de las responsabilidades que el manejo y la protección de esa información implicarían.

Existen dudas sobre la igualdad de los pacientes frente a un sistema sanitario público en el contexto de la medicina individualizada. Habría que garantizar el acceso a una asistencia adecuada en el caso de aquellos genotipos de escasa prevalencia, lo que lleva necesariamente a definir las

responsabilidades y la implicación de la industria farmacéutica, ya que el desarrollo de nuevas terapias recae casi en su totalidad en este sector.

Así pues, desde el punto de vista de la caracterización del genoma del paciente y del desarrollo de sistemas de prescripción genómica, la medicina personalizada, aunque resulta altamente atractiva, parece un evento lejano en lo que se refiere a su desarrollo y a su utilización generalizada, incluso en el campo de la Oncohematología.

Medicina individualizada: enfermedad

En los últimos años gran parte de la investigación en Oncohematología se ha centrado en la caracterización clínica y biológica de las distintas neoplasias hematológicas. La incorporación de los estudios citogenéticos y moleculares ha cambiado radicalmente el conocimiento que se tenía de estos tumores y ha impactado de lleno en el manejo clínico de los mismos, convirtiéndose en una herramienta imprescindible actualmente.

Aportación de la caracterización de las enfermedades a la medicina individualizada

Si bien en un sentido estricto la caracterización de las enfermedades en la actualidad no conduce por sí misma a la individualización del tratamiento, el cual se adapta a un determinado grupo de pacientes con características similares en su patología, no es menos cierto que resulta absolutamente imposible personalizar el manejo clínico de un paciente si su enfermedad no se conoce en profundidad. De este modo, parece imprescindible que el desarrollo de la medicina personalizada se acompañe del conocimiento de cada una de las patologías de forma que permita la diferenciación de entidades hasta ahora identificadas dentro de un mismo grupo. Sólo de esta manera se pueden explicar comportamientos clínicos diferentes y diseñar estrategias terapéuticas adaptadas.

Ello cobra especial relevancia en el campo de la Oncohematología. Son muchos los estudios que demuestran que las neoplasias se asocian a cambios genómicos que alteran las vías de diferenciación y proliferación celulares, de forma que se podría hablar de la necesidad de caracterizar el “genoma de la enfermedad neoplásica” para poder adaptar el tratamiento de la misma. En este sentido, el avance que ha tenido lugar en los últimos años ha sido notable; ha condicionado cambios muy importantes en el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, ha sentado las bases para la evolución hacia la medicina personalizada y ha comenzado por un cambio en la mentalidad del médico que trata estas enfermedades.

Tomando como modelo la LMA, se aprecia la magnitud de estos cambios. El estudio del cariotipo de las células leucémicas identifica múltiples alteraciones con incidencias muy diferentes y comportamientos clínicos

diversos, y se reconocen entidades nosológicas independientes (Tablas I y II). La citogenética se ha convertido en el factor pronóstico individual más relevante en la LMA; permite estratificar a los pacientes en tres grupos: favorable, intermedio y desfavorable. De acuerdo con estos grupos de riesgo, se observan diferencias significativas en todos los índices de respuesta al tratamiento, incluyendo las tasas de remisión completa, el riesgo de recaída y la supervivencia global, como se aprecia en la Tabla III.

Paralelamente a las alteraciones citogenéticas, se han descrito numerosas alteraciones moleculares de las que se empieza a conocer su papel en el proceso de la leucemogénesis, así como el valor pronóstico que otorgan, especialmente en subgrupos en los que la citogenética no permite profundizar más en este aspecto. Estas alteraciones moleculares se han convertido, además, en dianas potenciales para el tratamiento con agentes terapéuticos específicos (*targeted therapy*), que empiezan a utilizarse en el contexto de ensayos clínicos. Mención especial en el campo de la terapia frente a dianas moleculares merecen la leucemia mielocítica crónica (LMC), paradigma del tratamiento con inhibidores tirosín-cinasa que ha modificado el curso natural de la enfermedad, y la leucemia promielocítica aguda (LPA), en la que el tratamiento con ácido holo-trans retinoico (ATRA) permite alcanzar cifras espectaculares de curación.

Otros estudios como los cambios a nivel epigenético, entendidos como los cambios reversibles a nivel del ADN que hacen que unos genes se expresen o no, o los estudios de análisis masivos de expresión de ADN o micro-ARN ponen de manifiesto que las alteraciones en estas neoplasias son múltiples, abren las puertas al reconocimiento de un número cada vez mayor

de entidades nosológicas independientes y ofrecen múltiples posibilidades para desarrollar nuevos agentes terapéuticos.

Terapia adaptada al riesgo y terapia frente a dianas concretas

El espectacular avance en la investigación a nivel molecular ha consolidado dos conceptos de tratamiento que, aun haciendo referencia a modalidades distintas, suponen una clara aproximación hacia la medicina personalizada; ofrecen una imagen más próxima que se extrae de los modelos de sistemas de prescripción genómica. Son los conceptos de *tailored therapy* y *targeted therapy*.

Aunque su traducción literal al castellano no es sencilla, por *tailored therapy* se podría entender la terapia adaptada al riesgo. Básicamente, se busca integrar toda la información disponible del paciente y su enfermedad

Tabla II. Grupos de pronóstico en función de la citogenética

| Grupos de pronóstico | Alteraciones citogenéticas |
|----------------------|---|
| Favorable | t(8;21) inv(16) |
| Intermedio | Normal, +8, +21, +22, abn(11q23), del(9q), otras |
| Desfavorable | -5/del(5q), -7/del(7q), abn(3q), 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22), cariotipos complejos con ≥3(5) anomalías |

Aparecen en negrita las alteraciones en las que existen discrepancias entre las distintas clasificaciones.

Tabla I. Alteraciones citogenéticas en la leucemia mieloblástica aguda

| | MRC (%) n = 1.612 | CALGB (%) n = 1.213 | SWOG/ECOG (%) n = 609 |
|---------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|
| Normal | 680 (42) | 582 (48) | 244 (40) |
| t(8;21) | 122 (8) | 81 (7) | 50 (8) |
| inv(16) | 57 (4) | 96 (8) | 53 (9) |
| 11q23 | 60 (4) | 54 (5) | 42 (7) |
| +8 | 48 (3) | 41 (3) | 25 (4) |
| Otras numéricas | 219 (14) | - | - |
| Otras estructurales | 366 (23) | - | - |
| t(6;9) | - | 8 (0,7) | 11 (2) |
| t(9;22) | - | - | 7 (1) |
| abn(3q) | 40 (3) | 12 (1) | 12 (2) |
| Alto riesgo | 163 (10) | 248 (22) | 106 (30) |

MRC: Medical Research Council; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla III. Pronóstico en función del cariotipo

| | n | RC (%) | MI (%) | R (%) | RR (%) | SG (%) | Grupo |
|--------------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|-----------|
| Favorable | 377 | 91 | 8 | 1 | 35 | 65 | MRC |
| | 177 | 88 | - | - | 21 | 55 | CALGB |
| | 121 | 84 | - | - | - | 55 | SWOG/ECOG |
| Intermedio | 1.072 | 86 | 6 | 8 | 51 | 41 | MRC |
| | 800 | 67 | - | - | 67 | 24 | CALGB |
| | 278 | 76 | - | - | - | 38 | SWOG/ECOG |
| Desfavorable | 163 | 63 | 14 | 23 | 76 | 14 | MRC |
| | 147 | 32 | - | - | 92 | 5 | CALGB |
| | 184 | 55 | - | - | - | 11 | SWOG/ECOG |

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción; R: resistencia; RR: riesgo de recaída; SG: supervivencia global; MRC: Medical Research Council; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group.

para, con las opciones terapéuticas actuales, diseñar una estrategia lo más adaptada posible al paciente. Por tanto, se pretende optimizar al máximo los tratamientos actuales para alcanzar la mejor relación entre riesgo y beneficio. Dicha aproximación al tratamiento de los pacientes oncohematológicos puede considerarse en la actualidad como una herramienta imprescindible y exigible a todos los centros que manejen pacientes con estas enfermedades. Se debe tener acceso a toda la biotecnología necesaria para estratificar el riesgo y predecir la evolución de los pacientes dentro de lo razonable conforme al conocimiento actual. Dentro del grupo cooperativo español PETHEMA, que coordina gran parte de la investigación clínica de las enfermedades oncohematológicas en España, ésta es una estrategia estándar en muchos de sus protocolos terapéuticos.

El concepto de *targeted therapy* supone un paso más hacia la individualización del tratamiento de un paciente en función de las características biológicas de su enfermedad. Traducido como “terapia dirigida a una diana”, busca precisamente explotar las alteraciones específicas de las neoplasias que participan en el proceso de la oncogénesis para evitar sus efectos y controlar la enfermedad. Sin duda alguna, uno de los grandes paradigmas de esta modalidad de tratamiento es la terapia con retinoides de la LPA. Los retinoides actúan uniéndose a receptores nucleares que son factores de transcripción inducibles por ligandos (RAR y RXR) y desempeñan un papel clave en la diferenciación mieloide. Estos receptores forman heterodímeros que se unen a genes concretos de respuesta (RARE) que controlan su expresión (Figura 1) a través de un mecanismo en el que intervienen los procesos de acetilación de histonas.

Como se observa en la Figura 2, la acetilación de histonas induce una conformación más relajada de la cromatina, lo que produce una activación transcripcional.

En condiciones fisiológicas los heterodímeros de RXR-RAR reclutan complejos represores de la transcripción con actividad histona deacetilasa que impiden la acetilación de histonas y, por tanto, generan una represión transcripcional (Figura 3). Dosis fisiológicas de ATRA son suficientes para liberar esos complejos correpresores y reclutar complejos coactivadores que facilitan la acetilación de histonas, el paso a una conformación más relajada de la cromatina y, en definitiva, una activación transcripcional.

En la LPA este mecanismo se ve alterado y produce un bloqueo de la diferenciación celular. La traslocación citogenética característica de la LPA, t(15;17), da lugar a una fusión entre los genes PML y RAR α , y a la correspondiente proteína de fusión PML/RAR α (Figura 4). Estos heterodímeros anómalos de PML/RAR α se caracterizan por que tienen la capaci-

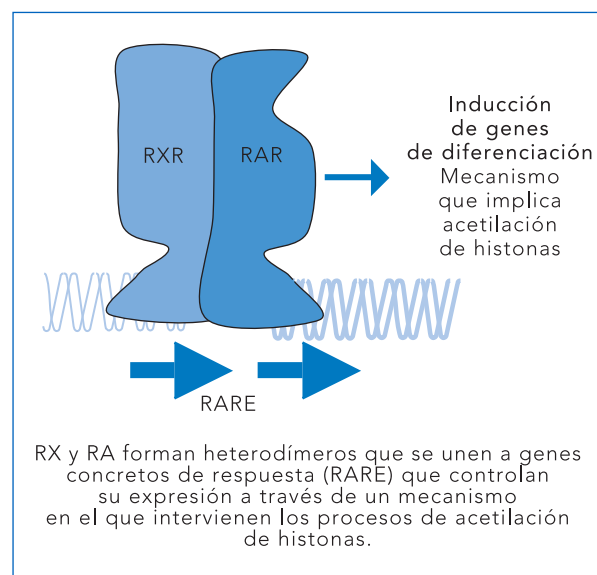


Figura 1. Papel de los receptores retinoides en la transcripción

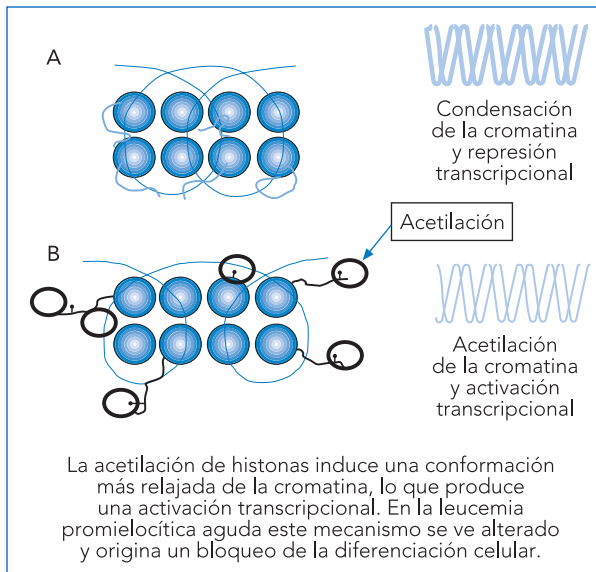


Figura 2. Efectos de la acetilación de histonas sobre la cromatina

dad de fijar con más fuerza el complejo correpresor y las dosis fisiológicas de ATRA no son suficientes para su liberación, por lo que la célula permanece en un estado de represión transcripcional (Figura 5). Por tanto, se necesitan dosis farmacológicas de ATRA para desbloquear este proceso, liberar el complejo co-

repressor y llevar a la célula a un estado de activación transcripcional que finalmente permita su diferenciación.

Este impresionante modelo biológico del funcionamiento de una célula neoplásica y su corrección mediante una molécula farmacológica ha visto su traducción en unas tasas de curación definitiva que superan el 80% (frente al 30% de la era pre-ATRA) con una probabilidad extremadamente baja de recaída (Figuras 6 y 7). No obstante, la investigación en la LPA ha continuado de forma muy activa, indudablemente estimulada por el conocimiento biológico a nivel molecular, y ha permitido que otro compuesto como el trióxido de arsénico se haya establecido como otro agente terapéutico excelente que alcanza remisiones de la enfermedad sin necesidad de quimioterapia citotóxica. Así, la investigación básica y la investigación clínica se retroalimentan en un verdadero modelo de investigación traslacional que progresivamente conduce a la individualización cada vez mayor del tratamiento de estos pacientes.

Por tanto, se puede concluir que en el campo de la Oncohematología, además del genoma del paciente y sus implicaciones en la prescripción farmacológica, se cuenta con el genoma de la célula neoplásica. Ésta expresa cambios a nivel genético, molecular, proteómico y/o epigenético, constituye su razón de ser y explica su comportamiento. Ambas perspectivas, paciente

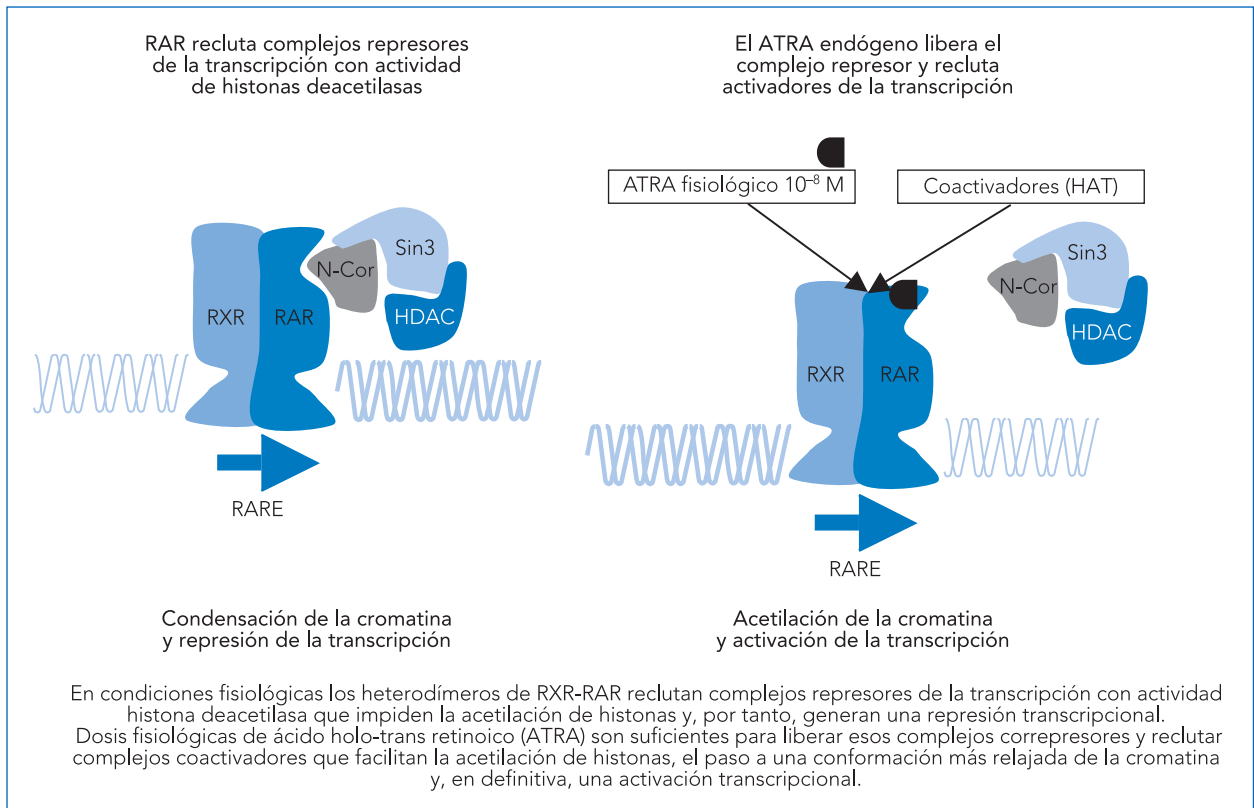


Figura 3. Funcionamiento normal de los receptores retinoides

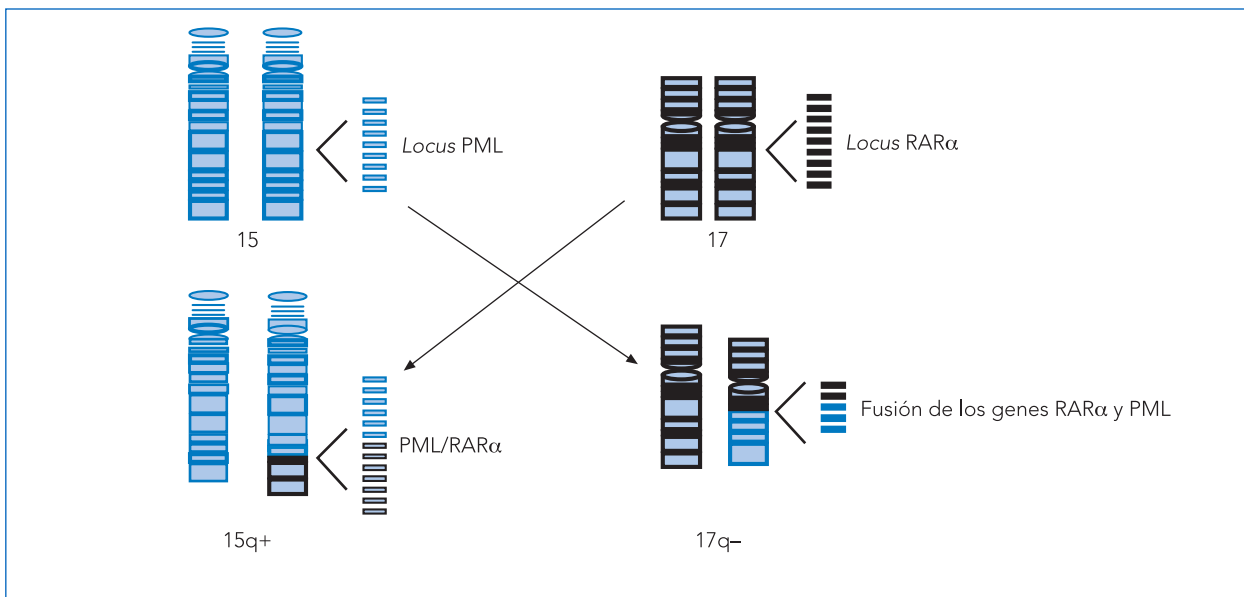


Figura 4. Traslocación t(15;17) y gen de fusión PML/RARα

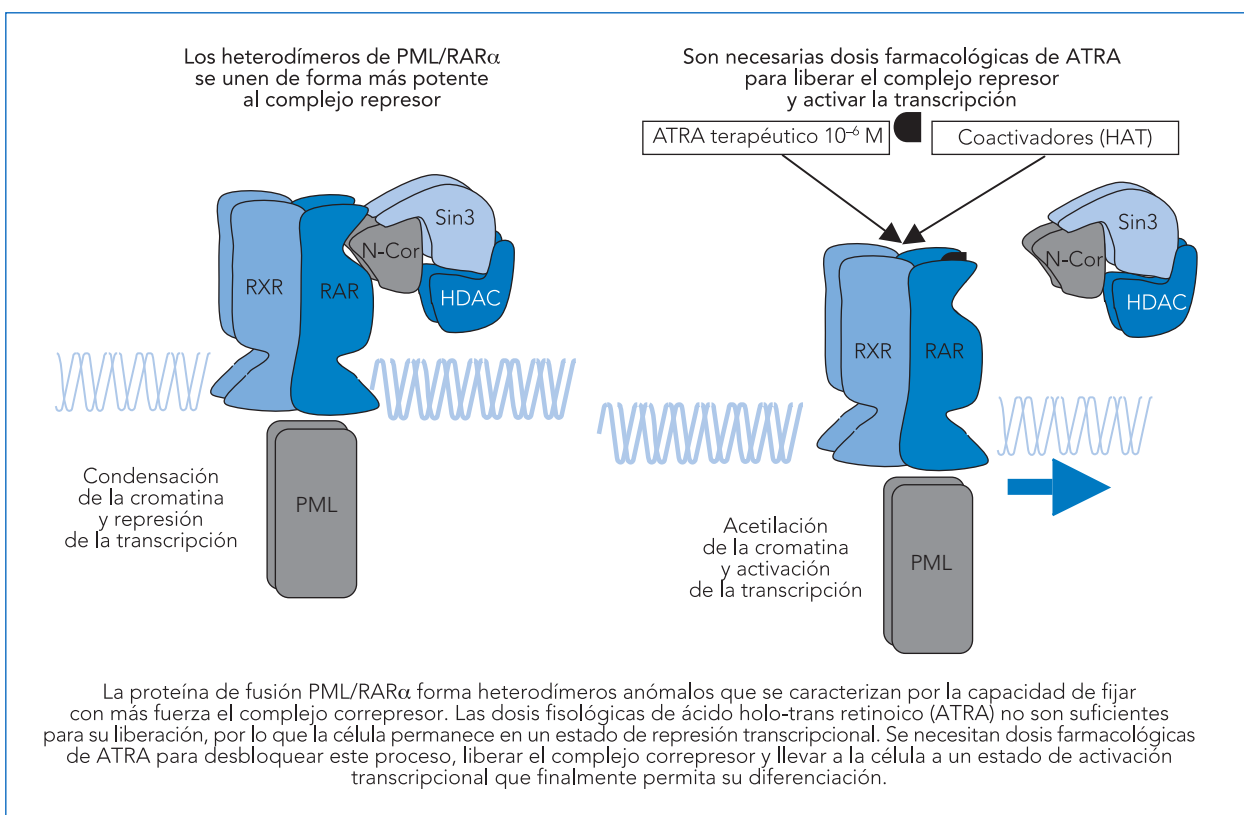


Figura 5. Efectos de PML/RARα

y enfermedad, representan caminos que deben acabar confluyendo para abordar el desafío de la Oncofarmacogenómica. Sin embargo, es innegable que el conocimiento de la biología de las neoplasias hematológicas

cas y su repercusión en la asistencia médica tiene ya en la actualidad un impacto considerable que aún no muestran los sistemas de prescripción genómica en vías de desarrollo.

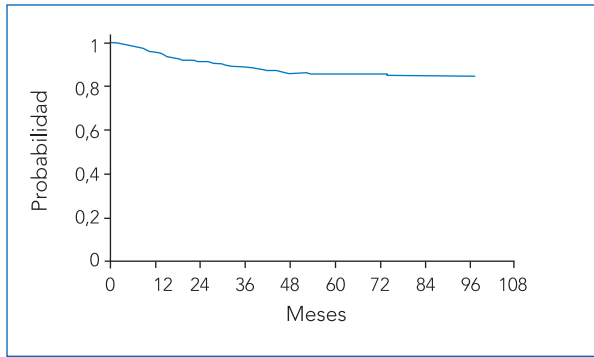


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad en la leucemia promielocítica aguda (PETHEMA)

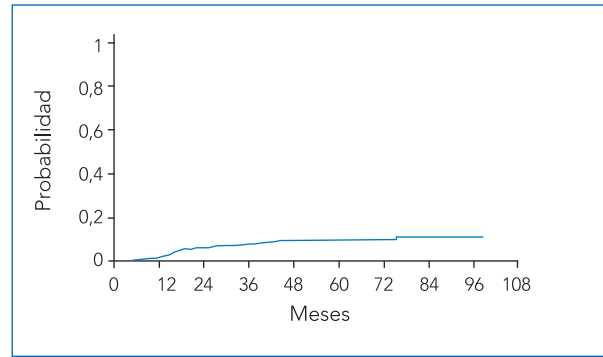


Figura 7. Probabilidad de recidiva en la leucemia promielocítica aguda (PETHEMA)

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES: IMPACTO EN LOS MODELOS DE INVESTIGACIÓN

La irrupción de todo el conocimiento anteriormente expuesto está trayendo consigo una auténtica revolución en la investigación dentro del campo de las Ciencias de la Salud. La investigación básica y la investigación clínica, ésta orientada a la validación de tratamientos o al análisis del comportamiento de las enfermedades, deben aproximar sus objetivos en una tercera vía denominada investigación traslacional, en la que la información generada en el laboratorio experimental alcanza su aplicación en los pacientes (*from the bench to the bedside*). Este flujo no es unidireccional, dado que el conocimiento de las peculiaridades clínicas de cada enfermedad nutre a su vez de ideas y objetivos al investigador básico, y centra los estudios en aquellas áreas de mayor interés sociosanitario. Por consiguiente, la investigación traslacional traslada ideas, conceptos y resultados desde el laboratorio a la clínica, y viceversa.

A nuestro parecer, el mayor impacto que ha tenido la ampliación del conocimiento de la biología molecular del cáncer en los modelos de investigación ha sido su contribución al desarrollo de la investigación traslacional, hasta el punto de que este concepto se asocia equívocamente en la práctica al estudio del cáncer. Por tanto, toda investigación en Oncohematología debería plantearse desde la perspectiva de la investigación traslacional. No obstante, este atractivo camino de la investigación no está exento de dificultades, algunas condicionadas por el desarrollo tecnológico y por las limitaciones propias de la ciencia; muchas otras, por no decir la mayoría, son de tipo organizativo, conceptual y económico. Sobre estas últimas se puede intervenir de forma eficaz, por lo que un documento de consenso debería trazar las líneas estratégicas básicas requeridas para desarrollar la investigación traslacional, vía indispensable para la medicina individualizada.

En los últimos años la investigación en Ciencias de la Salud ha sufrido una notable expansión, se ha abordado

desde múltiples disciplinas y distintas ubicaciones. Universidades, centros de investigación y hospitales participan activamente en la investigación sanitaria, si bien en múltiples ocasiones sus caminos no convergen, aun cuando el asunto de estudio y los objetivos estén estrechamente relacionados. Por tanto, para desarrollar una buena investigación traslacional es necesaria la coordinación entre todas las instituciones que participan en este proceso.

Puesto que el receptor final de la investigación sanitaria en Oncohematología es el paciente y todos los resultados obtenidos en un laboratorio precisan la correspondiente validación en modelos clínicos, sería deseable que la investigación básica estuviese dirigida a dar soporte a las estructuras hospitalarias, incluso sería recomendable la integración de los centros de investigación básica dentro de los grandes hospitales para desarrollar el trabajo bajo una misma coordinación. En este sentido, nos parece excelente el modelo del *MD Anderson Cancer Center* en EE. UU., que desde el año 2000 dispone de una unidad específica de investigación traslacional desde la que se coordinan multitud de líneas de trabajo bajo la premisa fundamental de su exportación al manejo clínico del paciente. Incluso cuenta con unidades de hospitalización específicas para la investigación de tratamientos con dianas terapéuticas concretas.

Modelos como éste aportan ventajas claras en la gestión de la investigación en la era de la Genómica:

- Establecimiento de líneas de investigación estratégicas en función de las prioridades sociosanitarias.
- Optimización de los recursos humanos mediante la creación de puntos de encuentro estratégicos de múltiples disciplinas científicas.
- Contacto directo con el paciente desde el núcleo mismo del área científica, lo que permite mantener una perspectiva clara de las necesidades de los enfermos.
- Optimización de los recursos económicos destinados a la investigación.
- Optimización de los recursos materiales.

La investigación básica necesita muestras biológicas procedentes de los pacientes. Se facilita, de este modo, toda la logística que rodea a la experimentación básica.

Se favorece el flujo recíproco entre la investigación básica y la investigación clínica, lo que permite el traslado de los hallazgos de laboratorio a modelos clínicos para su validación de una forma más fácil.

Por tanto, el conocimiento de los mecanismos básicos de la biología molecular de las enfermedades ha puesto de relieve la necesidad de la investigación traslacional como modelo fundamental para la investigación en Oncohematología. Especialmente, teniendo en cuenta su relevante papel en distintas facetas de la práctica clínica, como la identificación de entidades nosológicas específicas, la estratificación pronóstica, la identificación de dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos para tratar estas enfermedades. Se hace necesario dotar a los sistemas de salud de estructuras adecuadas para el desarrollo de dicha investigación.

DISEÑO Y DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA ONCOFARMACOGENÓMICA

La investigación clínica tiene su máximo exponente en los ensayos clínicos como método de validación de los nuevos tratamientos en modelos clínicos. Mediante estos estudios se procede a establecer los grados de evidencia de las distintas recomendaciones médicas que justifican, posteriormente, su aplicación y el momento apropiado de la misma. Al margen de los ensayos en fase I-II, que ofrecen los datos preliminares en relación con el perfil de seguridad y la eficacia de un determinado tratamiento, son los ensayos aleatorizados en fase III los que otorgan conclusiones más sólidas y grados de evidencia mayores.

Ahora bien, ¿cómo encaja esta forma tradicional de investigación clínica fuertemente consolidada en la era de la Farmacogenómica y en la búsqueda de dianas terapéuticas específicas? Si se analizan el funcionamiento de estos estudios y la metodología empleada para la obtención y extrapolación de conclusiones, se observa que empiezan a surgir ciertas discrepancias que deben obligar a adaptar la metodología y el diseño de estos ensayos al nuevo panorama que se abre en la investigación biomédica.

Se puede afirmar que las conclusiones de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III se fundamentan en la validación estadística de las diferencias observadas entre distintos grupos de tratamiento. Esta metodología conlleva algunos problemas, sobre los que se ha debatido ampliamente y que adquieren especial relevancia desde la perspectiva del tema que nos ocupa. Entre ellos destaca el tamaño muestral. La validación estadística de las diferencias encontradas entre distintos grupos para la ocurrencia de un fenómeno concreto está fuertemente influenciada por el tamaño muestral, fundamentalmente en función de cuál sea la incidencia del fenómeno es-

tudiado y la magnitud de la diferencia observada. De esta manera, la estimación del tamaño de la muestra es uno de los primeros escollos con los que se enfrenta el investigador en el diseño de un ensayo clínico.

Ello puede chocar frontalmente con el espíritu de la caracterización genómica de los pacientes y de las enfermedades en la búsqueda de una medicina personalizada mediante el desarrollo de drogas dirigidas contra dianas génicas. Es altamente probable, y de hecho ya sucede en la actualidad, que la individualización de las entidades nosológicas conforme a sus características moleculares proporcione grupos de pacientes realmente pequeños debido a la baja incidencia de determinadas alteraciones que, sin embargo, son especialmente interesantes desde el punto de vista patogénico y como dianas potenciales. Este aspecto puede dificultar significativamente la realización de ensayos clínicos en fase III aleatorizados, más aún cuando se espera que el número de moléculas con potencial actividad frente a las neoplasias oncohematológicas se vaya incrementando en un futuro próximo, lo que indudablemente puede influir en la capacidad económica de la industria para desarrollar productos a través de esta metodología de validación.

Cómo afrontar este problema es uno de los puntos clave en el desarrollo de la medicina personalizada, con grandes implicaciones en la industria farmacéutica, las entidades reguladoras de la aprobación de medicamentos, la investigación clínica y el acceso igualitario de los pacientes con enfermedades o alteraciones de baja incidencia a un tratamiento de calidad técnicamente posible. En este sentido, no es fácil aportar soluciones, aunque a nuestro entender la falta de una validación estadística sólo puede ser suplida por un mayor conocimiento biológico tanto de la enfermedad como de los mecanismos de acción y los cambios que induce el fármaco empleado. La elección de pacientes en los que por la biología de su enfermedad, referida fundamentalmente a los cambios moleculares que la condicionan, se prevé una respuesta clínica al fármaco empleado puede tener como resultado la selección de poblaciones en las que la efectividad de un tratamiento se observe en tamaños muestrales menores, lo que permitiría extraer conclusiones sin necesidad de comparaciones aleatorias de grupos de pacientes.

Los ensayos basados en poblaciones seleccionadas sobre la base de marcadores moleculares indiciarios de respuesta aportarían también otras ventajas a los estudios actuales. Estos estudios se realizan en grandes grupos poblacionales con la posterior extrapolación de los resultados (Figura 8). Muchos pacientes tratados no obtienen beneficio alguno del fármaco, con la consiguiente toxicidad y gastos innecesarios. Si estos grupos de pacientes no se identifican adecuadamente, la extrapolación de los resultados conlleva que reciban de forma estandarizada un tratamiento que no les ofrecerá beneficio alguno.

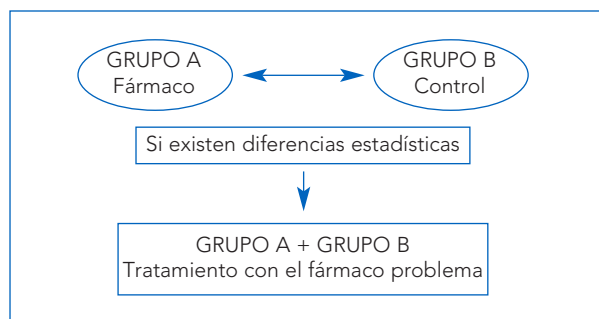


Figura 8. Ensayos clínicos aleatorizados

APROBACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS: PAPEL DE LAS INSTITUCIONES SANITARIAS

Las agencias reguladoras de medicamentos desempeñan un papel clave en la traslación de las investigaciones farmacológicas al uso clínico cotidiano. De ellas depende en último lugar que el medicamento investigado esté disponible para un uso estándar. Si se analizan las misiones que la propia *European Medicines Agency* (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) definen en sus respectivas webs, se puede elaborar una idea del enorme papel que desempeñan y van a desempeñar en la investigación farmacológica, incluida la Farmacogenómica.

La EMA define su misión como “promover la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos para el beneficio de la sanidad pública y animal”. La AEMPS define su misión como “garantizar a la sociedad la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y de los animales”.

Lejos de conceptos tan amplios, la aprobación de medicamentos presenta vertientes distintas y complejas que precisan una sólida metodología de investigación y un análisis detenido de los grupos de pacientes a los que un medicamento va dirigido, ya que la relación riesgo-beneficio puede interpretarse de manera diferente en función de las características de los pacientes. Desde el punto de vista de la Oncohematología, hay aspectos muy importantes que en nuestra opinión deberían tenerse en cuenta y que se detallan a continuación.

Cabe destacar la incorporación de biomarcadores y de sistemas de validación de los mismos que aumenten la calidad de la información disponible en lo que se refiere a eficacia y toxicidad del medicamento estudiado. La EMA considera de forma clara este apartado, que ha tratado en su *workshop* EMA/8645/04 (*EMA/EFGCP Workshop on Ethics in Clinical Development-From Legislation to Implementation*), al que se puede acceder desde la

dirección <http://www.emea.europa.eu/index/indexb1.htm>. En él se aborda la relevancia de la Farmacogenética en la evaluación de los ensayos clínicos. Consideramos que este punto es fundamental a fin de aprobar de forma más rápida el medicamento para su uso cotidiano.

El perfil de la población a la que el fármaco va dirigido es, a nuestro entender, primordial. El conocimiento a nivel molecular de las enfermedades oncohematológicas ha dado lugar a la identificación de distintos grupos de pacientes con características específicas y con comportamientos clínicos muy diferentes, que incluyen desde evoluciones relativamente indolentes a cursos clínicos de alta agresividad y muy corta supervivencia. La consideración de las variables toxicidad y eficacia puede cambiar para cada uno de estos grupos, y se precisa una respuesta adaptada por parte de las autoridades que facilite el acceso rápido a determinados tratamientos.

La seguridad de un medicamento debe evaluarse de forma exhaustiva, evitando la traslación de toxicidades graves a la práctica habitual, pero además debería valorarse en relación con el potencial beneficio que el paciente puede experimentar, dado que el tiempo puede jugar un papel importante. En determinadas poblaciones la efectividad de un medicamento se mide en términos de supervivencia y la tardanza en el acceso a ese medicamento puede influir significativamente sobre la misma. Por tanto, la validación de ensayos clínicos apoyada en el uso de biomarcadores nos parece una estrategia clave para acelerar el traslado de los resultados de la investigación a la práctica clínica.

Estimamos relevante, especialmente en el contexto de la Oncología, la asociación estrecha entre la práctica clínica y la investigación. Se puede considerar que la investigación en su concepción más amplia se prolonga más allá del lanzamiento comercial de un medicamento y forma parte de la asistencia cotidiana en Oncología. Se deben habilitar cauces para facilitar este tipo de investigación no comercial y considerarla como parte del desarrollo de los tratamientos farmacológicos. La dotación de los principales hospitales es adecuada para este propósito y los grandes grupos cooperativos o redes de trabajo ofrecen un marco inmejorable para la investigación en todas sus fases. Valoramos oportuno que se establezca un estrecho contacto entre las autoridades sanitarias y los grandes grupos cooperativos.

Por consiguiente, las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos tienen una función de suma importancia y su papel es clave en el desarrollo de la Farmacogenómica. Es imprescindible su implicación en la incorporación de nuevas herramientas de validación de los resultados de los ensayos clínicos para adaptar el diseño de los mismos al escenario que representa la medicina personalizada, así como favorecer otras vías de investigación.

IMPLEMENTACIÓN DE MODELOS BASADOS EN LA TERAPIA PERSONALIZADA: CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE UNA UNIDAD ASISTENCIAL

Es obvio que el desarrollo de la medicina basada en la Genómica requiere adaptar las estructuras sanitarias y la concepción de la asistencia médica por parte de los profesionales de la salud. De forma esquemática se enumeran los principales requisitos que, en nuestra opinión, son necesarios para abordar la práctica médica desde la perspectiva de la Genómica y de la investigación traslacional.

Cambios en la estructura física y recursos materiales de las unidades asistenciales

- Incorporación de centros y unidades de investigación a los hospitales.
- Aplicación de la nueva biotecnología a la asistencia médica (necesidad de recursos tecnológicos).
- Diseño de unidades centrales de asistencia especializada de alto nivel de excelencia.
- Estructuras para crear biobancos y para su mantenimiento.

Cambios en la gestión de las unidades asistenciales

- Integración de múltiples disciplinas profesionales en las distintas vertientes de las Ciencias de la Salud.
- Diseño de planes estratégicos de investigación a nivel institucional y en las propias unidades asistenciales.
- Integración en grupos cooperativos a nivel nacional e internacional, incluyendo la participación en las redes temáticas de investigación.
- Elaboración de protocolos asistenciales que incorporen el uso de biomarcadores.
- Estructuras organizativas que faciliten el desarrollo y la promoción de ensayos clínicos.
- Colaboración estrecha con la industria farmacéutica y con los centros de investigación básica.
- Educación en investigación y medicina traslacional.
- Incorporación de políticas de calidad a la práctica asistencial diaria.

Además de los cambios en las unidades asistenciales, es necesario elaborar definiciones concretas y en la terminología adecuada de los conceptos relacionados con la medicina personalizada y con la Farmacogenómica. Consideramos que es preciso delimitar el campo de la medicina personalizada y sus plazos previstos de desarrollo e implantación. Los conceptos altamente complejos o la definición de grandes objetivos ex-

clusivamente pueden conducir a la sensación por parte de los profesionales de una visión utópica de la misma. Es preciso definir distintos niveles de medicina personalizada y transmitir las ventajas de su aplicación sobre la base del nivel de desarrollo actual.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA EN ONCOHEMATOLOGÍA EN EL CONTEXTO DE LA SANIDAD PÚBLICA

Uno de los puntos más conflictivos en relación con la medicina personalizada guarda relación con los problemas éticos derivados de su aplicación. Distintos grupos de trabajo han tratado ampliamente este punto sin que se haya llegado a un consenso.

Los problemas éticos más destacados ante el reto de la medicina personalizada son:

- ¿Cómo afectará a las poblaciones con menor incidencia de patologías o a los enfermos en los que se predice la falta de respuesta a un determinado tratamiento?
- ¿Qué responsabilidad recae sobre la industria farmacéutica en lo referente al desarrollo de tratamientos para estos pacientes?
- ¿Se puede garantizar la accesibilidad de todos los pacientes a las nuevas biotecnologías?
- ¿Cómo afectará a las distintas responsabilidades derivadas de la gestión, la investigación y la asistencia médica?
- ¿Cómo va a garantizar el sistema de salud la igualdad de los distintos individuos ante el desarrollo de la medicina personalizada?

Son cuestiones que deben abordarse en los distintos documentos de consenso.

CONCLUSIONES

Es preciso definir el marco real de la medicina personalizada. Sólo la Farmacogenómica resulta insuficiente para alcanzar la medicina individualizada, si bien es indudable su utilidad y debe delimitarse su papel.

El genoma del paciente puede aportar información en el sentido de la prescripción de medicamentos, pero, sobre todo en el caso de la Oncología, no es suficiente para una prescripción individualizada. El conocimiento profundo de la biología de la enfermedad es un punto clave que da frutos en la actualidad y que debe considerarse en los modelos de medicina personalizada.

El fundamento de la medicina personalizada en la elaboración de sistemas de prescripción genómica requiere plazos largos para obtener resultados y puede transmitir una visión utópica de la medicina individualizada.

En nuestra opinión, el modelo de investigación más apropiado es la investigación traslacional y se deben adoptar las medidas oportunas para que pueda llevarse a cabo.

El diseño de ensayos clínicos para desarrollar nuevos medicamentos debería incluir dianas terapéuticas y utilizar el conocimiento en Genómica a fin de facilitar la validación de los resultados en tamaños muestrales pequeños.

La aprobación de medicamentos podría incluir el uso de biomarcadores como sistema de validación de resultados. En poblaciones cuyo curso clínico es malo debe fa-

cilitarse la incorporación de nuevas drogas al mercado en tiempos cortos y debe reconocerse la investigación que sucede tras la aprobación comercial.

Son necesarios cambios estructurales en la organización hospitalaria y en las unidades asistenciales encaminadas a facilitar la investigación y la medicina transnacional como camino hacia la medicina personalizada.

Se debe garantizar el acceso igualitario de los pacientes a la curación de sus enfermedades con independencia de su incidencia y del coste del desarrollo de su tratamiento. Debe garantizarse el acceso de todos los pacientes a la nueva Biotecnología Aplicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gurwitz D, Livshits G. Personalized Medicine Europe: Health, Genes and Society. Tel-Aviv University. Tel-Aviv, Israel. June 19-21, 2005. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 376-80.
2. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, *et al.* A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; 442: 835-47.
3. Flordellis CS. The emergency of a new paradigm of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 515-26.
4. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491-6.
5. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571-9.
6. Ratain MJ. Personalized medicine: building the GPS to take us there. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (3): 321-2.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.
9. Krynetsky EY, Schuetz JD, Galpin AJ, *et al.* A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (4): 949-53.
10. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 104 (5): 1574-7.
11. Mayor NP, Shaw BE, Hughes DA. Single nucleotide polymorphisms in the NOD2/CARD15 gene are associated with an increased risk of relapse and death for patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4262-9.
12. The Royal Society. Personalized medicines: hopes and realities. London, UK. 2005.