



«El cáncer también afecta a las personas que están a nuestro alrededor»

JULIETA BARRAGÁN, adolescente que tuvo leucemia linfoblástica aguda (Valencia, 1997). «He preferido ver el vaso medio lleno, creo que lo que he ganado es mayor que lo que he perdido: la forma de ver las cosas, la familia, la fuerza...».

64

EM2 CIENCIA

EL MUNDO. MIÉRCOLES 4 DE FEBRERO DE 2015

GENÉTICA TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS

MEDICINA A LA MEDIDA DEL PACIENTE

Diseñar un 'menú' personalizado de fármacos ahorraría unos 25.000 euros por paciente

Laura Tardón Madrid

Diseñar un *menú* específico de medicamentos según las características individuales de cada paciente. Ese es uno de los grandes retos de la oncología: lograr fármacos personalizados más eficaces, con menos efectos secundarios y capaces de aumentar la supervivencia de personas con metástasis, mejorar su calidad de vida y de ahorrar al sistema de salud hasta 25.000 euros por paciente, según estiman algunos trabajos realizados por los Institutos Nacionales de la Salud estadounidenses (NIH). Lejos de ser una entelequia, la medicina personalizada ya empieza a ofrecer alternativas reales a los pacientes oncológicos. Tales son las expectativas de esta rama que el presidente de Estados Unidos, Barack Obama, ha anunciado esta misma semana un ambicioso plan que pretende conseguir hasta un millón de genomas completos. Para ello, destinará una partida presupuestaria de 215 millones de dólares en el transcurso de 2016. El cáncer será protagonista de esta iniciativa.

Se trata de obtener cada vez un mayor conocimiento de las alteraciones que presenta el genoma en los distintos tipos de tumores, es decir, de poner apellidos a sus nombres. De esta forma, se puede trabajar en el estudio de fármacos que actúen de forma selectiva sobre el tumor, inhibiendo el gen dañado y, por lo tanto, interfiriendo en el crecimiento del tumor y la supervivencia del afectado. «Llevamos años buscando defectos en el ADN que nos permitan encontrar puntos vulnerables en las células tumorales», expone Manel Esteller, director del programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Idibell. Hasta la fecha, se han logrado identificar algunas mutaciones responsables de la activación de determinados genes que promueven el cáncer. En el caso de las leucemias, concretamente la mieloide crónica y la mieloide aguda, ante los defectos en BCR-ABL y PML-RARA, existen unos fármacos inhibidores que logran «una supervivencia superior al 90%. Antes, era de un 20%-25%». Es en estos tumores donde «la medici-

na personalizada ha causado un efecto más drástico».

Precisamente en este campo, la Fundación BBVA acaba de otorgar el Premio Fronteras del Conocimiento en Biomedicina a Tony Hunter, Joseph Schlessinger y Charles Sawyers. Gracias al trabajo molecular que han desarrollado en los últimos 20 años, hoy la leucemia mieloide crónica cuenta con dos fármacos que han cambiado su pronóstico. Ha dejado de ser una sentencia de muerte para convertirse en una enfermedad crónica.

Otro de los progresos más brillantes tiene que ver con el cáncer de mama. Gracias al descubrimiento del oncogen HER2, a día de hoy, en la práctica clínica, hay un grupo de mujeres con cáncer en estado inicial que se benefician de un tratamiento muy concreto con el que «las probabilidades de eliminar el tumor se duplican», apunta Laura García Estévez, coordinadora de la Unidad de

BARACK OBAMA HA ANUNCIADO UN AMBICIOSO PROYECTO PARA CONSEGUIR HASTA UN MILLÓN DE GENOMAS COMPLETOS

EL OBJETIVO ES PONER APELLIDOS A LOS DIFERENTES TUMORES PARA DESARROLLAR FÁRMACOS DIRIGIDOS

Mama de HM Universitario Sanchinarro-Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC). A partir del análisis de la muestra del tumor, si el equipo médico identifica dicha alteración genética en el HER2, que ocurre en el 18%-20% de los casos, la perspectiva mejora notablemente. El tratamiento dirigido frente al HER2 (terapia anti-HER2) «prácticamente no produce efectos secundarios».

Cuando la paciente sufre metástasis, agrega la especialista, si son HER2 positivo, «la mediana de supervivencia puede ser de hasta 50 meses, es decir, casi cuatro años».

«Todos los individuos tienen una composición genética diferente y es lo que hace que respondamos de manera distinta ante determinados medicamentos», expone Javier Benítez, director del programa de genética del cáncer humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

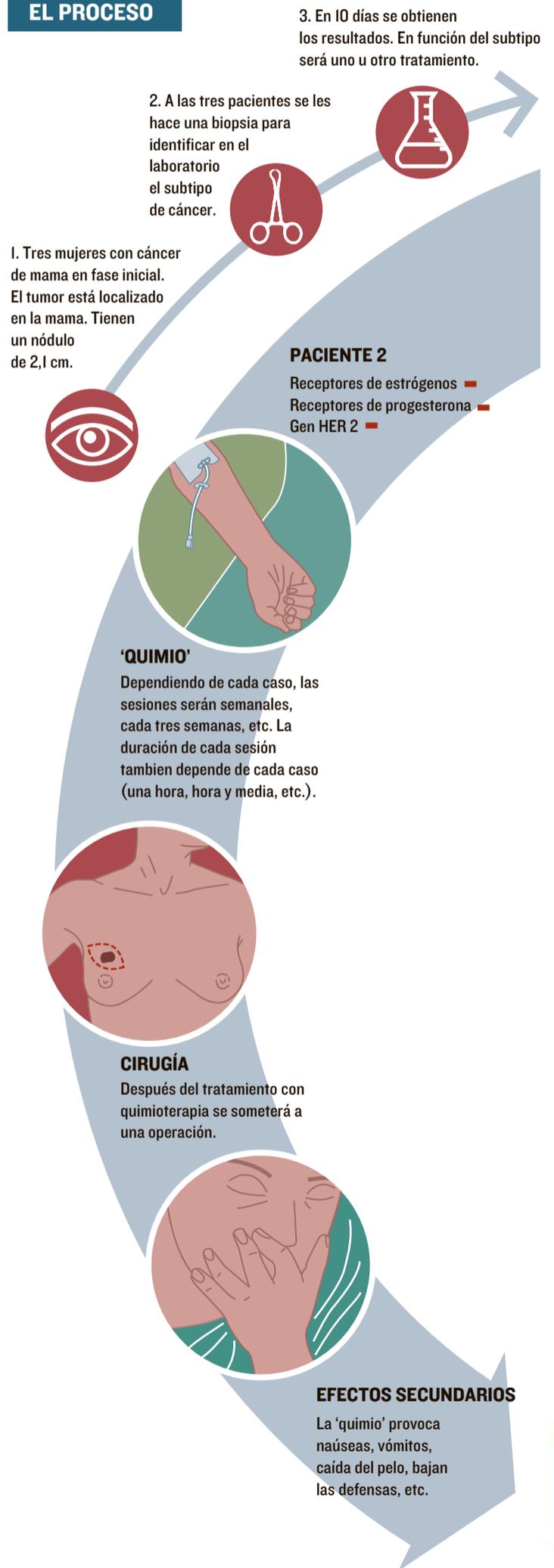
También en el cáncer de pulmón ha habido un *boom* en los últimos tres años. Entorno al 15% de los afectados, generalmente personas no fumadoras, alberga alteraciones en los genes EGFR-Factor de Crecimiento Epidérmico- y ALK. Lo que se hace de forma estandarizada, argumenta Javier de Castro, jefe de sección de Oncología de Oncología Médica y coordinador de la Unidad de Cáncer de Pulmón del Hospital Universitario La Paz de Madrid, es «analizar la posible presencia de estas mutaciones en los pacientes metastásicos». Cuando son positivas, «el tratamiento indicado no sería la quimioterapia sino inhibidores específicos de dichas alteraciones». La terapia consigue «bloquear el funcionamiento de las células tumorales y, por lo tanto, impide el crecimiento de la lesión». Con la *quimio*, el 40% de los pacientes responde y la supervivencia media es de 12 meses de vida. En los pacientes mutados, continúa el experto, «los inhibidores alcanzan resultados en el 60%-70% de los casos y una supervivencia de 30 meses, casi el triple que con el tratamiento convencional».

La fotografía en cáncer de colorrectal avanzado hace cinco años ofrecía una sola opción para el 100% de los pacientes: la quimioterapia. Ahora, sin embargo, «cuando identificamos mutaciones en los genes KRAS y NRAS sabemos que los enfermos no van a responder a la *quimio*. Es lo que llamamos una selección negativa», señala Josep Taberner, jefe del departamento de Oncología Médica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. El último paso en este campo ha sido «la diferenciación de cuatro subtipos de tumor que habría que tratar de una forma más personalizada».

El papel de la investigación en España es puntero y así queda reflejado en los congresos internacionales de cáncer. Hay numerosos grupos trabajando y desarrollando ensayos clínicos en este sentido. En el CNIO, Javier Benítez y su equipo están buscando otro tipo de marcadores, no constitucionales. «Durante el proceso de cáncer se va adquiriendo gran cantidad de alteraciones genéticas que también marcan la pauta con respecto al mejor tipo de tratamiento para cada individuo».

En menos de 10 años se ha pasado de tratar todos los tumores por

EL PROCESO



FUENTE: Elaboración propia

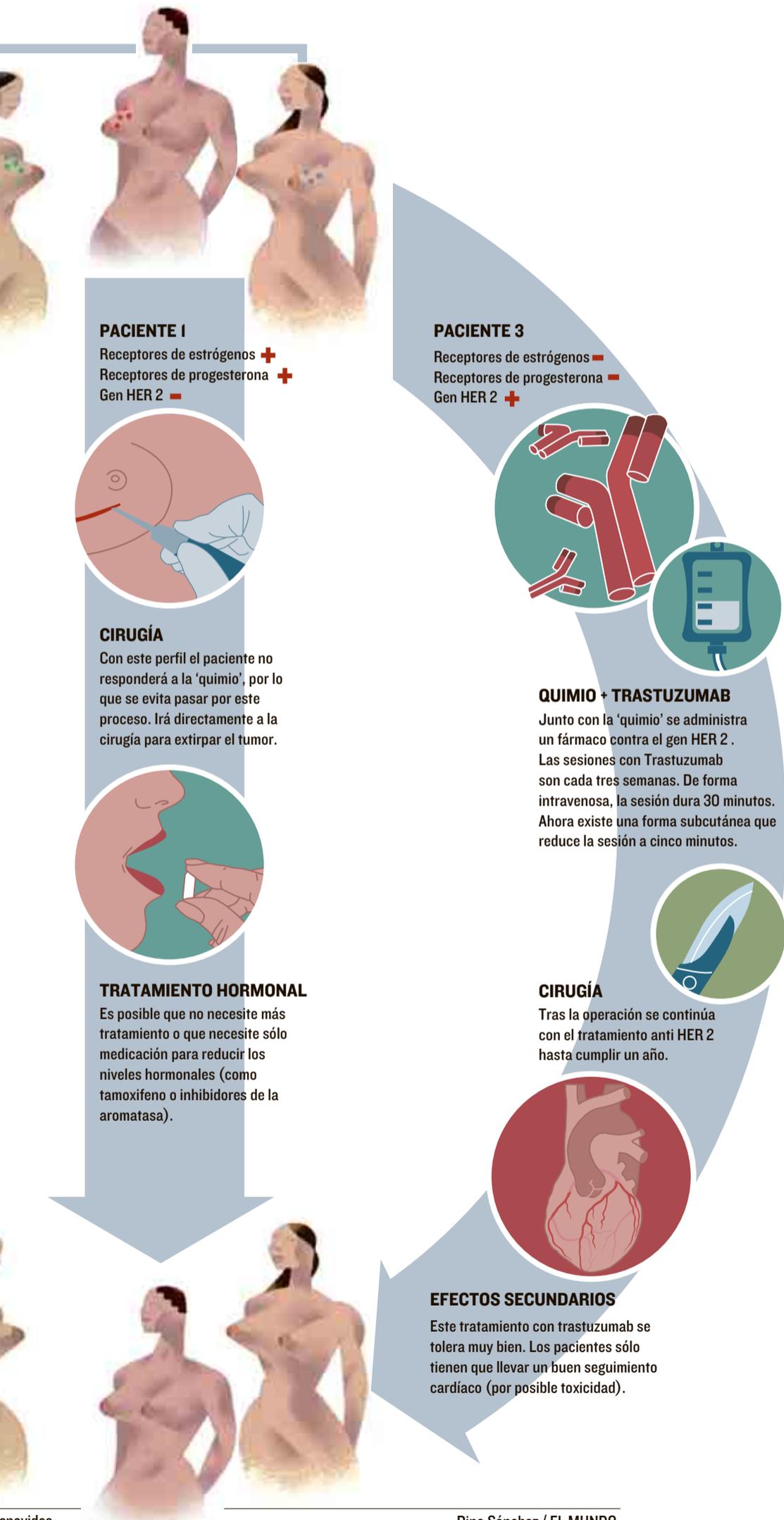
ILUSTRACIÓN: Toño B

ÁNGEL CASAÑA, redactor jefe de EL MUNDO (Barcelona, 1964). «Obviamente, si se consigue sobrevivir, el cáncer fortalece. Resitúa a quien lo padece en una nueva vida. Genera un nuevo mapa humano, con personas que aparecen y otras que se desvanecen».



EL MUNDO. MIÉRCOLES 4 DE FEBRERO DE 2015

CIENCIA E M 2



su estadio clínico a hacerlo, en la medida que se va ampliando conocimiento, por su firma molecular. No obstante, falta camino por recorrer, advierten los expertos consultados por EL MUNDO. «Seguramente sólo uno entre cuatro tumores puede ser tratado con medicina personalizada en la actualidad», puntualiza el investigador Esteller. A lo largo de un año, explica, «los científicos, a nivel internacional, descubren unos 50 genes alterados en cáncer. Al final, la industria farmacéutica sólo tendrá uno o dos productos que hayan demostrado ser capaces de inhibirlos». En este aspecto, «nuestro papel es esencial. Las inversiones en I+D que ha hecho la industria farmacéutica en las dos últimas décadas son, en buena medida, responsables de que la medicina personalizada sea una realidad en la lucha contra el cáncer», subraya Federico Plaza, vicepresidente del Instituto Roche. En melanoma, por ejemplo, este laboratorio obtuvo en España la aprobación en 2014 de un medicamento que supone «la primera terapia personalizada para los pacientes con mutación BRAF, aproximadamente la mitad de todos los casos».

«Realmente, dianas con posibilidad de tratamiento aprobado hay pocas», remarca Fernando López-Ríos, anatomopatólogo y director del Laboratorio de Dianas Terapéuticas del Hospital HM Sanchinarro de Madrid. En paralelo a la práctica clínica, se emprenden numerosos ensayos clínicos con pacientes avanzados muy seleccionados y sin alternativa terapéutica cuyos tumores se analizan de forma exhaustiva «con el objetivo de

DOS NUEVOS MEDICAMENTOS CONSIGUEN QUE LA SUPERVIVENCIA DE UN TIPO DE LEUCEMIA PASE DEL 20% AL 90%

EN CÁNCER DE MAMA, EL 20% DE LAS AFECTADAS TIENE UN TRATAMIENTO QUE DUPLICA LA POSIBILIDAD DE ÉXITO

identificar alteraciones genéticas». No siempre existen fármacos capaces de inhibirlas y cuando los hay, a veces el medicamento no está aprobado en España, pero «se puede aplicar como uso compasivo». Gracias a estos trabajos, «pasas de ver a un niño ingresado en el hospital sin opciones a verlo en el colegio. Es muy emocionante», reconoce el patólogo.

JOSÉ LUIS DE LA SERNA

Más allá de los genes

Hace 21 años, EL MUNDO tuvo la oportunidad de entrar por primera vez en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC). La visita fue para comprobar cómo estaban preparando allí el embrión de una especialidad nueva que con el tiempo se convertiría en el cimiento sobre el que se construiría el futuro de la lucha contra el cáncer. Hasta entonces, la anatomía patológica de las lesiones malignas se resolvía con microscopio óptico y algo de inmunohistoquímica, pero de los diversos apellidos moleculares que tiene el tumor de un enfermo dado se sabía muy poco, o nada. En MSKCC y en otras grandes instituciones, se gestaba entonces el concepto de patología molecular y los más visionarios sugerían que con el tiempo habría que acuñar incluso un nuevo nombre: la patología de sistemas. A día de hoy es casi inconcebible desconocer las características genéticas de la mayoría de los tumores malignos. Visto por un microscopio óptico el cáncer de un determinado enfermo puede ser similar al de otro que esté en la habitación de enfrente. Sin embargo, cuando se profundiza en las moléculas y receptores que expresa cada uno de ellos se pueden observar diferencias marcadas. Algo parecido a lo que ocurre al aproximar la lupa de Google Maps sobre dos ciudades que desde cierta distancia parecen iguales, y luego no lo son. Esas disparidades conforman un pronóstico y un tratamiento como jamás tuvo antes el cáncer.

La presencia del patólogo moderno es un requisito esencial en la oncología del siglo XXI. Se acabaron los tiempos en los que esos especialistas estaban en el sótano del centro hospitalario, casi desconocidos para sus compañeros.

La declaración de Obama hace unos días apoyando el proyecto de Medicina de Precisión en EEUU, que puede ser una revolución científica, está muy relacionada con los genes, y dará sus primeros frutos con el cáncer. Sin embargo, el auténtico concepto de oncología personalizada debe tener en cuenta ciertas características que van más allá del ADN.

La llamada *Patología de Sistemas* tiene muy claro la trascendencia de los genes pero pretende afinar aún más. ¿Es un tumor muy heterogéneo? ¿Hay datos sobre el papel del sistema inmune y su potencial capacidad para controlar la proliferación de células malignas? ¿Está muy vascularizado?

Por otra parte, la medicina personalizada en cáncer no es algo que haya que aplicar únicamente para tratar pacientes con una patología que ya ha producido síntomas. El mayor avance que se tiene frente a la enfermedad maligna es la prevención y el diagnóstico precoz. A la espera de que dentro de unos años los genes alerten de la predisposición real de cada individuo a padecer tumores, ya se puede hacer quimioprevención del cáncer de mama en las mujeres que sean calificadas de alto riesgo, colonoscopias al menos en personas con antecedentes familiares cercanos y tomografías de tórax en fumadores empedernidos salvo que hayan abandonado su adicción 20 años antes. Eso también es hacer oncología personalizada.