

ONCOLOGÍA VARIOS EXPERTOS EXPONEN LAS NOVEDADES DESCUBIERTAS EN ESTE CAMPO

Avances en terapias dirigidas a dianas moleculares específicas

→ Las investigaciones realizadas en Oncología apuntan hacia una solución individual para cada paciente. En este sentido, varios expertos in-

ternacionales han expuesto los avances más recientes en el I Simposio Internacional sobre Medicina Personalizada en Oncología.

■ Ester Crespo

La medicina personalizada en Oncología es ya una realidad, pero a pesar de que los tratamientos actuales han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de las personas con cáncer, es necesario avanzar en el desarrollo de terapias dirigidas a dianas moleculares más específicas, como se ha puesto de manifiesto en el I Simposio Internacional sobre Medicina Personalizada en Oncología, celebrado en el Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC).

Luis A. Díaz, director de Medicina Traslacional en el Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, en Baltimore (Estados Unidos), ha analizado cómo realizar una aplicación clínica de la secuenciación del genoma del cáncer. En su estudio observó que la utilidad clínica se basa en un 33 por ciento de pronóstico, 11 por ciento de predicción y 56 por ciento de asociación del cáncer. Además, visualizó que las mutaciones son altamente individuales. "Cada tumor es muy diferente y ésta es la clave de por qué la medicina personalizada es tan importante".

Esta información se puede utilizar para propósitos clínicos, según el especialista. Los datos genómicos se pueden emplear para la predicción: si esa terapia funciona o no en el paciente, para el pronóstico sobre la supervivencia, para los antígenos inmunes y para los biomarcadores dinámicos.

En cuanto al análisis pronóstico, en el estudio se observó que los pacientes con mutación ATRX/DAXX y



Ignacio Durán, director del Departamento de Tumores Genitourinarios del Centro Clara Campal; Ramesh Ramanathan; Emilian Calvo, director de investigación clínica del Clara Campal; Manuel Hidalgo; Mark Ricigliano y Luis A. Díaz.

Los datos genómicos se pueden utilizar para propósitos clínicos: la predicción, el pronóstico, los antígenos inmunes y los biomarcadores dinámicos

MEN1 mejoraban su supervivencia. Además, se vio que everolimus es efectivo para tumores de páncreas. "El 5 por ciento de los pacientes con enfermedad avanzada conseguirían respuesta parcial; es mejor everolimus que placebo".

Por otra parte, los marcadores predictivos son dianas terapéuticas y moduladores de la eficacia terapéutica. "Los biomarcadores dinámicos son los más útiles". Y en cuanto a los antígenos inmunes, hay que tener en cuenta que las mutaciones crean neo-antígenos. No

obstante, Díaz ha apuntado que existen barreras para la implantación y mejoras en la tecnología de secuenciación y que el problema en el análisis bioinformático es el almacenamiento, ya que hay una gran escala de reanálisis.

Farmacogenómica

Mark Ricigliano, presidente de Cell Path Therapeutics, en Baltimore (Estados Unidos), ha expuesto el uso de la farmacogenómica en oncología personalizada. Con las intervenciones farmacogenómicas (PGx), el enfo-

que se dirige a una aproximación centrada en la quimioterapia en la cual se desarrolla una única estructura genómica para evaluar la eficacia clínica.

"La relevancia clínica reside en definir un pequeño número de patrones de quimiosensibilidad relevante para cada enfermedad", explicó Ricigliano, y señaló que emplean los biomarcadores sobre todo para cáncer de mama y colorrectal (78 y 87 por ciento, respectivamente), con el objetivo de diagnosticar enfermedades y guiar las decisiones de tratamiento. También se usan en más del 50 por ciento de los pacientes con cáncer de pulmón.

La farmacogenómica, además, será usada para investigar el desarrollo temprano de fármacos, para examinar los biomarcadores para diagnósticos acompañantes y para el uso de ensayos de PGx basados en sangre, con el fin de seleccionar a los pacientes de los ensayos.

Cáncer de páncreas

El equipo de páncreas de Stand Up To Cancer (SU2C) ha desarrollado un ensayo en fase II sobre el perfil molecular de los pacientes con páncreas metastásico tratados previamente, constituyendo la primera terapia personalizada sobre esta enfermedad.

Así, Ramesh Ramanathan, director médico de Programas de Ensayos Clínicos en el Virginia G. Piper Cancer Center en Scottsdale, Colorado (Estados Unidos), ha afirmado que gran número de pacientes con cáncer de páncreas metastásico resistente (mPC, por sus siglas en inglés) tienen un adecuado estado funcional y podrían seguir un tratamiento posterior. Sin embargo, el objetivo de recuperar la terapia es pobre, ya que no existe tratamiento estandarizado ni la selección es empírica.

El estudio analizó a 35 pacientes que fueron sometidos a una biopsia percutánea. Los resultados mostraron que aproximadamente el 60 por ciento de ellos se mantuvieron con vida de media más de seis meses.

PROTEINOMA FUNCIONAMIENTO EN REDES

La 'M. pneumoniae' descifra cómo la célula aprovecha sus recursos limitados

■ Redacción

La bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, que causa la neumonía atípica, ayuda a los científicos a descifrar cómo las células aprovechan al máximo sus recursos limitados. Estudiando todas las proteínas que produce esta bacteria, investigadores del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) en Heidelberg (Alemania) en colaboración con el Centro de Regulación Genómica en Barcelona (CRG-EMBL) han encontrado que el secreto es un control detallado, según los datos que se publican en el último número del *Molecular Systems Biology*.

Las células tienen vías para plegar y doblar las proteínas, cambiando sus propiedades químicas una vez fabricadas. Estos cambios posteriores a la producción de proteínas se llaman modificaciones postraslacionales.

Nuevas funciones

Los equipos de Anne-Claude Gavin y Peer Bork del EMBL, junto con Luis Serrano, de la Unidad CRG-EMBL de Biología de Sistemas, han medido cuántas proteínas de *M. pneumoniae* tiene este tipo de modificaciones. Han encontrado que dos de las formas para doblar las proteínas más comunes en nuestras células son igual de prevalentes en esta bacteria tan simple. Llamadas fosforilación y acetilación de lisina, estas modificaciones postraslacionales también se comunican e interaccionan unas y otras: alterando una de las modificaciones se pueden causar cambios en la otra.

El desciframiento de las distintas redes podría ofrecer información muy útil para el futuro desarrollo de nuevos fármacos

Teniendo en cuenta que *M. pneumoniae* es uno de los organismos vivos con el menor número de proteínas diferentes, esta interacción entre la fosforilación y la acetilación de lisina podría ser una vía para conseguir nuevas funciones para un número limitado de proteínas. Por ejemplo, doblar cada proteína de formas diferentes permitiría conseguir una gran variedad de funciones. "El hecho de que nuestras células compartan con un organismo tan simple las mismas estrategias de plegado de proteínas nos hace pensar que este mecanismo es muy antiguo y que evolucionó antes que nosotros y *M. pneumoniae* nos separáramos en el árbol de la evolución", según los autores.

Alterando la capacidad de *M. pneumoniae* para plegar proteínas, también han descubierto que un error no necesariamente se propaga. Igual que en nuestras propias células, las proteínas de esta bacteria raramente trabajan solas. Los científicos esperan describir con el tiempo las diferentes redes. Este fenómeno podría predecir en qué lugar una alteración dirigida podría causar más daños o qué red podría ofrecer información valiosa para el futuro diseño de fármacos.

COMPRENDER EL MECANISMO

El trabajo que se publica hoy se ha dirigido desde el EMBL en colaboración con el Centro de Regulación Genómica de Barcelona, la Universidad de Utrecht, la Universidad Georg-August de Gotinga y la Universidad de Heidelberg, ambas en Alemania.

Asimismo, el trabajo aporta información sobre el funcionamiento de *Mycoplasma pneumoniae* y contribuye al proyecto que Luis Serrano lleva entre manos desde hace tiempo: conocer a la perfección esta bacteria para comprender los mecanismos y redes que hacen funcionar un organismo simple y muy pequeño que podría servir, por ejemplo, como vector para curar enfermedades. Alterando la capacidad de *M. pneumoniae* para plegar proteínas, también descubrieron que un error no necesariamente se propaga. Las proteínas de esta bacteria raramente trabajan solas.

MÁS ESTUDIOS EN MEDICINA PERSONALIZADA

Otro de los estudios puestos en marcha en medicina personalizada en Oncología es el uso de modelos de xenoinjertos humanos en modelos de ratones inmunodeficientes para seleccionar el fármaco más efectivo con el que tratar al paciente. Manuel Hidalgo, director del Centro Oncológico Clara Campal, ha explicado que, aunque esta aproximación es altamente predictiva a causa de la complejidad y los costes, tiene limitaciones para la implantación. Por su parte, Fernando López-Ríos, director del Laboratorio de Dianas

Terapéuticas en el CIOCC, expuso otro estudio que se centra en biomarcadores en los que se está empleando inmunohistoquimioterapia, hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en sus siglas en inglés). Las primeras conclusiones mostraron que es factible este análisis y que los investigadores están a favor de una aproximación simultánea más instintiva. López-Ríos ha añadido la importancia de ser precisos y la necesidad de una mayor disponibilidad de ensayos comerciales validados.