

Nuevas posibilidades de personalizar el tratamiento del osteosarcoma infantil

Un osteosarcoma visto al microscopio

Especialistas de la Clínica publican en la segunda revista de mayor impacto mundial de pediatría un estudio sobre los mecanismos de la enfermedad

CUN ■ Un equipo de especialistas de la Clínica ha comprobado la existencia de variantes genéticas que presentan mayor resistencia a un determinado tratamiento y una mayor toxicidad del fármaco en algunos pacientes infantiles afectados de osteosarcoma. De este modo, el trabajo profundiza en los mecanismos de la enfermedad para poder obtener en el futuro una personalización terapéutica.

En concreto, la investigación se ha centrado en el análisis de los efectos secundarios debidos a la administración de metotrexato en cien de estos pacientes. “Hemos

elegido este medicamento porque para tratar el osteosarcoma infantil se administran dosis muy elevadas, cuantificadas en gramos, lo que significa multiplicar por mil las dosis de metotrexato que se aplican en otras enfermedades oncológicas más frecuentes, como puede ser la leucemia. Unas dosis tan altas pueden provocar efectos tóxicos muy importantes, de ahí la necesidad de conocer los mecanismos genéticos que intervienen en la resistencia al tratamiento y en la tolerancia al fármaco”, detalla la doctora Ana Patiño, investigadora principal del artículo publicado en la revista

científica *The Journal of Pediatrics*, segunda de mayor impacto mundial en su especialidad.

En el estudio han participado también el doctor Luis Sierrasesúмага, director del departamento de Pediatría de la Clínica y especialista en oncología pediátrica, como autor senior; la doctora en Biología, Marta Zalacain; el

El pronóstico de supervivencia de los pacientes pediátricos se sitúa en el 70%, frente al 60-65% de media de otros centros internacionales

doctor Mikel San Julián, especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, y la técnico de laboratorio, Lucía Marrodán. Cabe destacar que la doctora Marta Zalacain sufrió a los 11 años un osteosarcoma, patología de la que fue tratada y curada en la Clínica por el equipo del doctor Sierrasesúмага, grupo con el que esta bióloga y bioquímica actualmente trabaja e investiga los mecanismos de la enfermedad.

SERIE DE 100 PACIENTES. El trabajo ha sido elaborado sobre una serie de 100 pacientes, una de las más largas del mundo dada la escasa inci-



De izquierda a derecha Ana Patiño, Mikel San Julián, Lucía Marrodán, Marta Zalacain y Luis Sierrasesúmaga.

dencia de la enfermedad, estimada anualmente en una persona por cada millón de habitantes. Para dar una idea de la importancia de la serie estudiada cabe señalar “que en toda España se diagnostican una media anual de 45 pacientes infantiles afectados por un osteosarcoma. Por tanto, el centenar de pacientes que hemos estudiado supone una serie muy larga que además aporta la excepcionalidad de ofrecer acceso a su material genético, al material del tumor y a todos los datos clínicos completos de los cien pacientes estudiados”, afirma el doctor Sierrasesúmaga.

UN 70% DE SUPERVIVENCIA. El pronóstico de supervivencia de los pacientes pediátricos tratados en la Clínica de un osteosarcoma, incluidos los metastásicos, se sitúa en el 70%, frente al 60-65% de media de otros centros internacionales de referencia en el tratamiento de esta enfermedad oncológica. “Como consecuencia de la elevada supervivencia obtenida –añade la doctora Patiño– nuestra preocupación no sólo se centra en los pacientes que tratamos, sino también en la calidad de vida de aquellos que superan la enfermedad, de ese 70%”. Con tal motivo, el objetivo del trabajo de investigación radica en encontrar

herramientas terapéuticas que minimicen los efectos tóxicos de los tratamientos y maximicen los efectos terapéuticos.

“Observando las variantes genéticas de los genes implicados en el metabolismo del metotrexato hemos comprobado que algunas de estas variantes están asociadas a diferente toxicidad del fármaco y a obtener mejores o peores efectos terapéuticos”, describe la especialista. En concreto, el equipo investigador ha estudiado las variantes genéticas de los niños en quienes los tumores se presentaban intrínsecamente resistentes al medicamento. Son aquellos pacientes en los que es necesario administrar dosis muy elevadas de metotrexato para obtener una buena respuesta.

Para conocer estos detalles, los investigadores han contado con la estrecha colaboración del departamento de Farmacología de la Clínica donde se ha analizado la cinética del fármaco en sangre en cada uno de los pacientes estudiados. “De este modo, hemos comprobado si el niño eliminaba la cantidad de fármaco que restaba después de haber producido el efecto terapéutico necesario, ya que en caso de que no lo eliminase, podía provocarle una toxicidad importante”, advierte la doctora Patiño.

“Le dije al médico que estudiaría por qué células buenas se vuelven malas”

La doctora **Marta Zalacain** superó a los once años un osteosarcoma y veinte años después investiga con el equipo que le trató.

CUN ■ El doctor San Julián, que me intervino tras el osteosarcoma, recuerda que en una ocasión le dije que de mayor quería estudiar por qué, sin hacer nada malo, unas células buenas de pronto se volvían malas”, asegura Marta Zalacain Díez (Bilbao, 1976), doctora en Ciencias Biológicas, de la Universidad de Navarra. Hace ya dos décadas de aquel diagnóstico.

Fue a los 11 años cuando, tras un golpe que recibió en la pierna derecha practicando judo, le detectaron un osteosarcoma en el fémur. “Gracias a las radiografías que me hicieron tras el golpe que recibí, pudieron diagnosticarme el tumor”, recuerda la investigadora.

Hoy, aquellos deseos infantiles confesados al doctor San Julián se han hecho realidad. La doctora Zalacain forma parte del equipo que actualmente investiga los mecanismos genéticos que intervienen en la aparición del osteosarcoma en niños, así como de la respuesta posterior al tratamiento. Además, el grupo de trabajo está liderado por el doctor Luis Sierrasesúmaga, director del departamento de Pediatría de la Clínica y experto en Oncología Pediátrica. Se trata

del especialista que hace dos décadas intervino en el tratamiento y posterior curación del osteosarcoma de Marta.

Lo cierto es que la dura experiencia vivida condicionó la elección del camino profesional de esta bióloga. “Después de pasar por la enfermedad, quise estudiar y dedicarme a algo relacionado con la Medicina. En concreto me decantaba por Medicina, Enfermería o Biología”, explica la doctora Zalacain.

Finalmente, se inclinó por esta última opción, ¿por qué?

En COU tuve un profesor que impartía muy bien las clases de Biología y esto me marcó. Por eso estudié Biología y Bioquímica en la Universidad de Navarra. Dos carreras de las que disfruté mucho. Pero terminé y no tenía muy claro por qué tipo de salida profesional decantarme. Tampoco sabía si hacer una tesis. Al final me decidí por intentar trabajar en un laboratorio.

Y lo consiguió.

Lo conseguí gracias al doctor Sierrasesúmaga, a quien conocía debido a que fue quien me trató la enfermedad. Él me presentó a la doctora Patiño y me explicó

PASA A LA PÁG. 6 >>

<< VIENE DE LA PÁG. 5

que dirigía el laboratorio de Pediatría para investigación, en el que, entre otras cuestiones, estudiaban el osteosarcoma.

Un factor decisivo para su elección profesional.

Ahí se me abrieron los ojos. Comencé de voluntaria en el laboratorio mientras terminaba el último curso de Bioquímica. Colaboré aprendiendo técnicas de laboratorio. Después me plantearon elaborar una tesis y así lo hice.

¿Su tesis doctoral versó sobre el osteosarcoma?

No, el tema no tenía nada que ver. La tesis versó sobre la inestabilidad genética en sangre del cordón umbilical de madres fumadoras.

¿Por qué ese tema?

Porque el proyecto ya estaba aprobado y había financiación para desarrollarlo. Además me gustó. A partir de ahí, leí la tesis en febrero de 2005. Y me contrataron para el laboratorio de Pediatría.

Por el trabajo de su tesis le concedieron además el Premio Ordesa de Pediatría, uno de lo más importantes en investigación pediátrica.

Me lo concedió la Asociación Española de Pediatría en 2005. El premio es bianual y la verdad es que es un premio de gran entidad.

Tras su tesis, enseguida dirigió el rumbo de sus investigaciones hacia cuestiones más próximas a la enfermedad que sufrió de niña ¿Investigar el mecanismo del osteosarcoma era desde el inicio su objetivo principal?

Sí. Aunque no creo que pueda hacer más que otro investigador, la verdad es que es un tema que me condiciona. Y dentro de los tumores que existen, para mí siempre va a ser el tumor estrella, el prin-

cipal tumor en el que voy a invertir todos mis esfuerzos para combatirlo.

Sin embargo, el osteosarcoma infantil tiene una incidencia muy baja, un caso nuevo al año por cada millón de habitantes. No debe ser fácil contar con casuística suficiente para poder desarrollar una investigación sólida.

Desde luego si alguien sufre un osteosarcoma o conoce a alguien próximo que se lo hayan diagnosticado, les diría que deben remitirlo a la Clínica Universidad de Navarra. Lo digo totalmente convencida y con profundo conocimiento de causa. Porque es uno de los hospitales que trata mayor número de osteosarcomas infantiles y sabe cómo tratarlos. No en vano, nos han incluido en un metaestudio internacional al que aportamos el análisis de 300 casos de osteosarcomas.

Dentro de sus planes más inmediatos ¿figura continuar investigando los mecanismos del osteosarcoma?

Sí, sí. Desde los cultivos de células, hasta cualquier otra técnica más en el campo de la genómica o proteómica o en el estudio en el que trabajamos actualmente centrado en un proyecto sobre microRNAs, pequeñas moléculas de RNA capaces de regular la expresión de miles de genes. Se trata de un proyecto para el que ya tenemos financiación y cuyo objetivo es intentar dar, en un mismo paciente, con el perfil que diferencia el hueso sano del hueso tumoral.

¿Cuál sería su mensaje para un joven que pasase por una circunstancia similar a la suya?

Le diría que mucho ánimo, que su familia es lo más importante. Que para la familia también es una experiencia muy dura, pero que hay que hacer una piña, junto a padres, hermanos, abuelos, tíos



Marta Zalacain.

“El lado positivo de mi enfermedad lo constituyen todas las amistades que hice, los niños que estaban pasando por lo mismo que yo ”

“Si alguien sufre un osteosarcoma, le diría que venga a este centro. Lo digo totalmente convencida y con profundo conocimiento de causa”

y amigos. Que se sale adelante y que tengan mucho ánimo, que aunque es un trance duro, se pasa. Y que a pesar de todo se puede hacer una vida normal. Ahora ya no es como antes, cuando el cáncer era una palabra tabú. Les diría que piensen que sólo es una temporada mala.

¿Destacaría algún aspecto positivo de la enfermedad?

El lado positivo de mi enfermedad lo constituyen todas las amistades que hice, los niños que estaban pasando por lo mismo que yo durante ese año y medio que duró el tratamiento. Para mí son parte de mi familia.