

Estudian el origen de los cánceres hematológicos para desarrollar tratamientos más efectivos

El grupo de Hemato-Oncología del Cima y la Clínica busca entender el mecanismo de transformación de las células hematopoyéticas normales a tumorales

CUN ■ El mieloma, las leucemias y los linfomas son las enfermedades más prevalentes y de mayor impacto en el campo de la hematología. La búsqueda de terapias más eficaces contra estas patologías constituye el principal objetivo del grupo colaborativo integrado por investigadores del Cima y de la Clínica Universidad de Navarra de Hemato-Oncología.

Las enfermedades oncológicas constituyen una de las principales causas de muerte en los países occidentales, y a pesar de que los tumores hematológicos no son los más frecuentes, el estudio de nuevos tratamientos es continuo. En concreto, las terapias celulares

y la inmunoterapia, mediante la investigación de dianas moleculares, están cambiando el panorama terapéutico en hematología. Las principales líneas de investigación se dirigen a estudiar cómo participan los genes “en los mecanismos de transformación de una célula sana a una célula tumoral, de manera que puedan permitirnos identificar dianas de tratamiento para estas enfermedades”, reconoce el Dr. Felipe Prósper, director del programa y codirector del Servicio de Hematología y Hemoterapia de la Clínica.

Además, este grupo busca desarrollar biomarcadores que permitan detectar de forma

LA FRASE



“En general, las enfermedades hematológicas tienen un pronóstico y una respuesta a los tratamientos mejores que los tumores sólidos”.

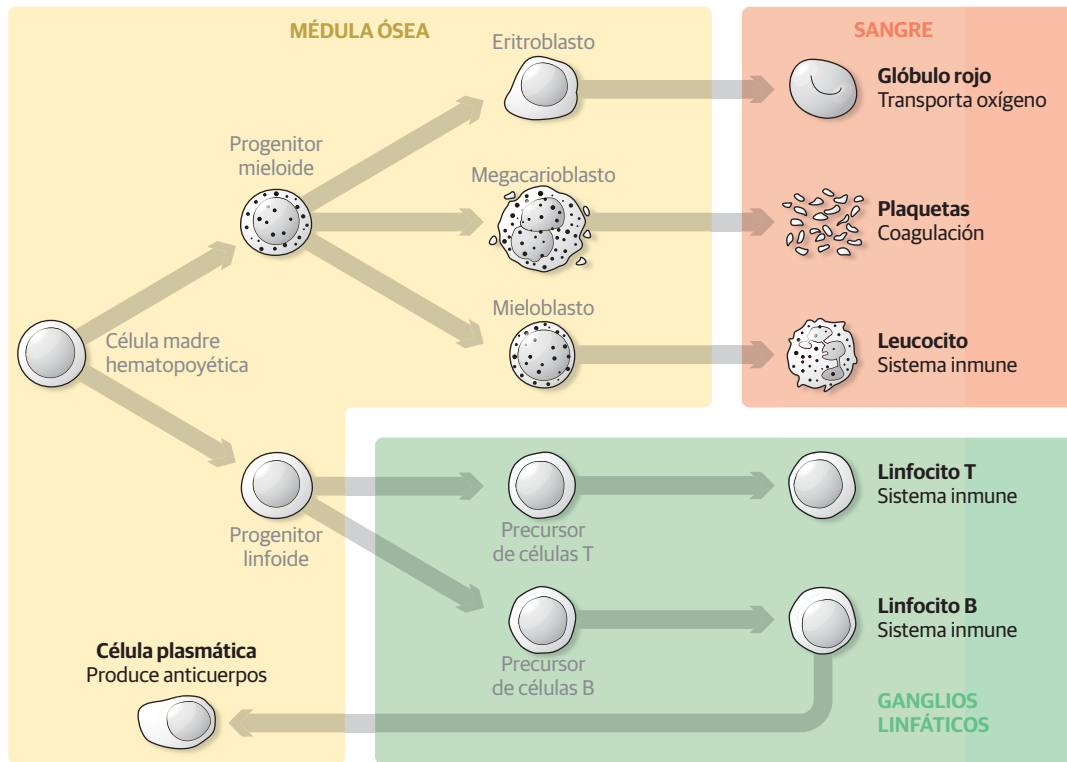
Dr. José Ángel Martínez Climent
Investigador del Cima.

precoz estas enfermedades y, al mismo tiempo, gracias a la identificación de nuevas dianas terapéuticas diseñar nuevos fármacos. Para ello, el equipo está dividido en áreas multidisciplinares que estudian las enfermedades hematológicas más prevalentes.

Son patologías para las que en los últimos años se han ido desarrollando nuevos fármacos y en las que la investigación es constante. Precisamente la Clínica y el Cima han participado en numerosos ensayos clínicos. “En general, las enfermedades hematológicas tienen un pronóstico y una respuesta a los tratamientos mejores que los tumores sólidos”, explica

Formación de las células sanguíneas

La célula madre hematopoyética, al madurar, da lugar a varios tipos de células

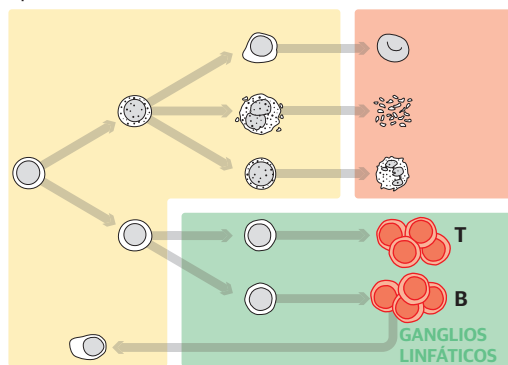


Tipos de tumores hematológicos

Se clasifican en función del tipo celular que se encuentre alterado

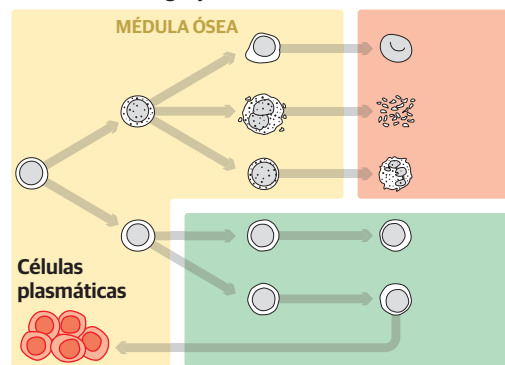
Linfomas

Proliferación de los Linfocitos B o T maduros dentro de los ganglios linfáticos, que aumentan de tamaño. Hay unos 53 tipos de linfomas.



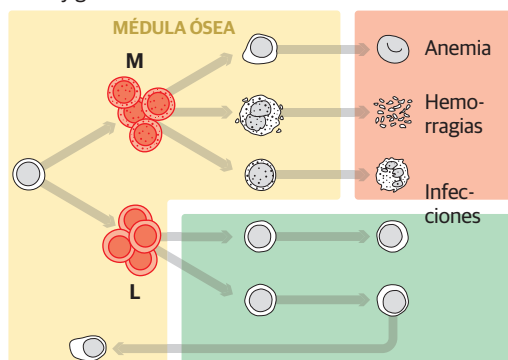
Mielomas

Proliferación tumoral de células plasmáticas en la médula. Pueden provocar lesiones óseas. Sus anticuerpos pueden detectarse en sangre y orina.



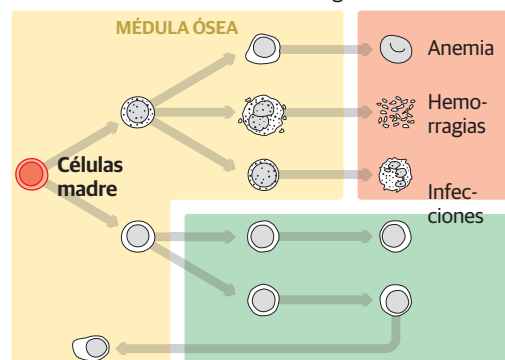
Leucemia aguda

Algún tipo de células progenitoras no llega a madurar y prolifera en exceso en la médula ósea. Es muy grave. **M:** Mieloblástica. **L:** Linfoblástica



Síndrome mielodisplásico

Las células madre hematopoyéticas no maduran bien y producen células defectuosas, lo que provoca diversos síntomas. Puede derivar a leucemia aguda.



el Dr. José Ángel Martínez Clement, investigador del Cima.

Sin embargo, no todos los medicamentos se han mostrado efectivos ni todos los pacientes responden por igual a los tratamientos. “Y es en esos pacientes en los que estamos trabajando: en los que presentan tipos de tumores con respuestas peores”, añade.

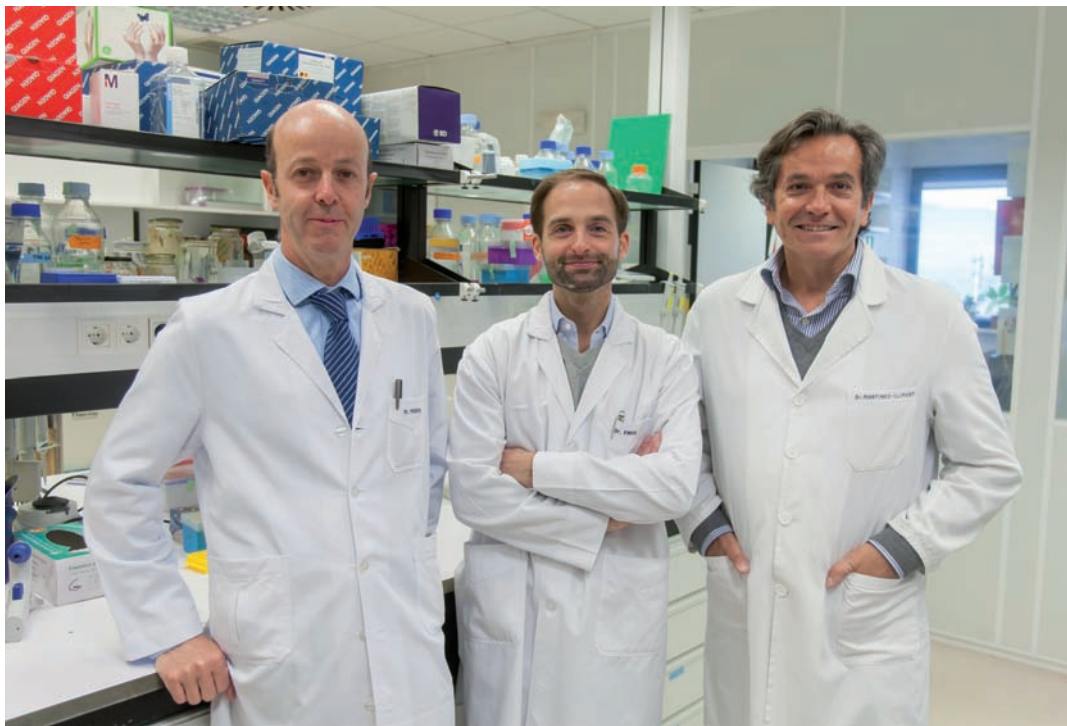
MECANISMOS EPIGENÉTICOS.

La epigenética estudia cómo afectan los factores ambientales a la expresión genética (capacidad de marcar qué genes deben ser expresados, en qué grado y en qué momento). Estos mecanismos epigenéticos hacen referencia a los cambios heredables de la expresión genética que ocurren en una célula sin modificar su secuencia de ADN. Por lo tanto, la investigación de estas alteraciones pretende entender por qué una célula normal pasa a convertirse en una célula tumoral.

Tanto el mieloma como los síndromes mielodisplásicos son dos de los campos en los que se centra este estudio epigenético. Los investigadores acuden al origen para estudiar la transformación de esas células y, de esta forma, “entender su mecanismo de funcionamiento básico”. Un conocimiento que podría aportar nuevos factores pronósticos, es decir, datos que ayuden a predecir la evolución del paciente y a generar nuevos tratamientos.

Pero en esta línea no solo se estudia la célula sino también su medioambiente. La acción de la célula tumoral viene influida también por su entorno, en este caso, su ubicación en la médula ósea donde está acompañada por otra serie de células distintas. “Ese medioambiente se denomina nicho hematopoyético y, con su estudio, se trata de entender qué papel juega en la transformación de la célula tumoral”, apunta el Dr. Prósper.

PASA A LA PÁG. 26 >>



De izq. a dcha.: los Doctores Felipe Prósper, Bruno Paiva y José Ángel Martínez Climent.

<<VIENE DE LA PÁG.25

“Cuando conoces qué tienes que atacar en las células tumorales o en el medioambiente celular que las rodea, puedes actuar y diseñar estrategias más efectivas y menos tóxicas”, señala el Dr. Martínez Climent. En los laboratorios del Cima estudian el origen de las enfermedades hematológicas para poder dar el paso a la asistencia clínica mediante ensayos clínicos y el desarrollo de nuevos fármacos. Una línea que se siguen también en la investigación de los síndromes linfoproliferativos.

“Estamos buscando mejores marcadores de diagnóstico, dianas terapéuticas específicas y, sobre todo, pretendemos encontrar los puntos débiles de cada uno de los diferentes síndromes linfoproliferativos”, reconoce. Los síndromes linfoproliferativos son un grupo de tumores malignos que derivan de la transformación de los linfocitos (células inmunitarias que se forman en la médula ósea), siendo los más comunes

los linfomas no Hodgkin de células B, que suponen más de la mitad de los casos.

La gran heterogeneidad de estas enfermedades plantea una dificultad añadida a la hora de localizar procedimientos terapéuticos, ya que no todos los pacientes tienen la misma respuesta. “Hoy en día disponemos de numerosos fármacos que son potencialmente eficaces contra diversas proteínas en la célula del tumor, pero lo que necesitamos son marcadores que nos permitan predecir

LA FRASE

“Buscamos entender qué poblaciones celulares en concreto tienen un papel clave en la eficacia de algunas inmunoterapias y, de este modo, lograr una monitorización del sistema inmune más eficaz”.

Dr. Bruno Paiva
Investigador del Cima.

la respuesta a cada una de estas drogas en cada paciente. Además, estamos muy interesados en estrategias que persiguen la activación del sistema inmune contra el tumor, empleando lo que llamamos inmunoterapia”, explica el investigador principal de este grupo, el Dr. Martínez Climent.

MIELOMA MÚLTIPLE. Precisamente, una de las enfermedades hematológicas que se ha beneficiado de la inmunoterapia y las terapias dirigidas en los últimos años es el mieloma múltiple. Los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia con anticuerpos específicos o las células CAR T son algunas de estas estrategias que se han investigado tanto en el Cima como en la Clínica.

Al igual que en el resto de enfermedades, este grupo de investigación dedica parte de sus recursos a estudiar el origen de las gammopatías monoclonales, la transformación de las células benignas en tumorales y, así, mejorar tanto el pronós-

tico como los tratamientos. Pero, además, busca “entender el mecanismo de resistencia a los fármacos. Aquí nuestra aproximación es innovadora ya que la realizamos en las células del paciente. A la hora de evaluar la respuesta al tratamiento hacemos estudios de enfermedad mínima residual con vistas a predecir el pronóstico del paciente”, admite el Dr. Bruno Paiva, investigador del Cima en este campo.

El sistema inmune es otro ámbito de conocimiento en el que profundizan en este grupo. “Buscamos entender qué poblaciones celulares en concreto tienen un papel clave en la eficacia de algunas inmunoterapias y, en base a ello, lograr una monitorización del sistema inmune más eficaz”.

LEUCEMIAS AGUDAS. La última enfermedad que centra una de las líneas de investigación son las leucemias agudas, un trastorno clonal de las células progenitoras de carácter muy agresivo. Una patología en la que los porcentajes de recaída son elevados. “A pesar de los avances realizados en la leucemia mieloide aguda, el porcentaje de pacientes que recaen es elevado. Por lo tanto, son necesarios estudios que abran nuevas perspectivas terapéuticas”, señala la Dra. María D. Odero, investigadora principal del Cima en este programa.

El pronóstico ha mejorado en los últimos años y ya hay, incluso, algún tipo de leucemia aguda que puede curarse con los tratamientos, donde el trasplante de médula ósea juega un papel importante. La terapia más común es la quimioterapia, pero se sigue investigando para desarrollar nuevos procedimientos que ofrezcan alternativas a aquellos pacientes que no responden al tratamiento.