

MERITXELL NOMDEDEU, INVESTIGADORA POSTDOCTORAL DEL GRUPO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNIC

“ESTAMOS AL COMIENZO DE OTRO NIVEL DE MEDICINA, QUE INTENTA CONOCER MÁS LA BASE BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD”



Aunque todavía queda un largo camino por recorrer, en los últimos cinco años ha habido una progresión muy importante del conocimiento en leucemia aguda y mielodisplasia, y el futuro es esperanzador.

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de enfermedades de la médula ósea que se caracterizan por presentar una hematopoyesis (fabricación de las células de la sangre) ineficaz, y por un incremento del riesgo de desarrollar una leucemia aguda. Su expresión clínica más frecuente es la anemia, por producción alterada de glóbulos rojos. También puede existir neutropenia (o descenso de glóbulos blancos), con incremento de riesgo de presentar infecciones graves, y descenso del número de plaquetas o plaquetopenia, con incremento del riesgo de hemorragias. El único tratamiento curativo de los síndromes mielodisplásicos a fecha de hoy es el trasplante de médula ósea.

Hablamos sobre la enfermedad, su pronóstico y el presente y futuro de la investigación con **Meritxell Nomdedeu**, investigadora postdoctoral del grupo de Hematología del Hospital Clínic, quien aporta feedback clínico a la investigación más básica y traslacional que realiza el grupo. “Ahora mismo estoy coordinando la parte española de un estudio en el que pretendemos desarrollar un índice pronóstico para síndromes mielodisplásicos secundarios, relacionados con tratamientos previos. Es decir, personas que por lo que sea han recibido habitualmente radioterapia o quimioterapia, y posteriormente desarrollan un síndrome mielodisplásico. Estos síndromes parecen ser de naturaleza diferente a los SMD adquiridos de novo, se comportan de una manera mucho más

agresiva, con lo cual los factores pronóstico que utilizamos para tomar decisiones en síndromes mielodisplásicos de novo parece que no son aplicables en SMD secundarios, y supone una carencia muy importante”.

Colaboración internacional

Este estudio se denomina “Análisis de los factores pronósticos y aplicabilidad de los modelos pronósticos utilizados habitualmente en pacientes con SMD relacionados con el tratamiento”. Un estudio del International Working Group (IWG-PM) for Myelodysplastic Syndromes (MDS), en el que se han incluido más de 1.800 casos que provienen del registro español de SMD, del registro austríaco-alemán, el registro suizo, el registro italiano y el de tres centros americanos: MD Anderson Cancer Center (Houston Texas), Lee Moffitt Cancer Center (Tampa; Florida) y Cleveland Clinic (Cleveland, Ohio). Tal y como nos explica la investigadora, “la iniciativa del estudio partió hace unos tres años del Hospital Clínic, y fue propuesto y aceptado por el grupo español de SMD. Posteriormente se propuso al grupo alemán y austríaco, con quien mantenemos una colaboración muy fructífera, desarrollar el trabajo conjuntamente, compartiendo los datos de ambos registros, y estamos trabajando con ellos desde hace un año. En este año se han sumado el resto de centros europeos y americanos, y han aportado sus datos al registro conjunto del estudio”. El trabajo se dirige desde el grupo español (**Meritxell Nomdedeu** y **Guillermo Sanz**), y desde el grupo austríaco-alemán (**Andrea Kuendgen** y **Ulrich Germing**), con el soporte estadístico de **Arturo Pereira** en el grupo español, y de **Heinz Tuechler** en el grupo austríaco-alemán. Los resultados preliminares del estudio se aceptaron para su presentación como comunicación oral en el Congreso Europeo de Hematología que se realizó en junio en Viena (EHA 2015), y la segunda fase del estudio se presentará en el próximo congreso americano de Hematología, que se celebrará este mes de diciembre en Orlando, Florida (ASH 2015).

Presente y futuro

Dado que estas enfermedades suelen debutar a edades avanzadas, hasta hace relativamente pocos años la mayoría de pacientes no tenían opción de tratamiento más allá de las transfusiones periódicas. “Gracias al mayor conocimiento de la biología de la enfermedad”.

explica Nomdedeu, “en los últimos años han aparecido algunos tratamientos que podrían tener impacto en su historia natural”. Por ejemplo, la azacitidina, introducida a la práctica asistencial desde hace algo menos de diez años, es un fármaco que revierte la hipermetilación del ADN propia de estas enfermedades, con lo que también revierte la alteración de la expresión de algunos genes implicados en su desarrollo. Por otro lado, la lenalidomida, un fármaco inmunomodulador, tiene un efecto importante sobre un subgrupo de síndromes mielodisplásicos conocido como síndrome 5q. En opinión de la investigadora, “el futuro va en la línea de una medicina cada vez más personalizada, hacia el conocimiento de la base molecular de la enfermedad, y de cada persona en concreto, y encontrar dianas terapéuticas que se puedan aplicar a cada persona ahorrando toxicidad innecesaria”. Defiende, además, que la biotecnología es indispensable para poder ofrecer terapias personalizadas, “sin el desarrollo de la biología molecular a gran escala que ha tenido lugar en los últimos años hubiese sido impensable tener el conocimiento que tenemos ahora de la base molecular de algunas enfermedades”. En leucemia aguda hace ya años que hay una serie de alteraciones moleculares que permiten perfilar el pronóstico de la enfermedad y se están aplicando de manera sistemática a la práctica clínica, pudiendo ofrecer al enfermo que tiene una determinada mutación tratamientos dirigidos, que mejoran el resultado de la quimioterapia. “Aunque mielodisplasia va un poco por detrás, también hay alguna característica molecular que empieza a ser aplicable. Por ejemplo hay una mutación del gen P53 que sabemos que predice un pronóstico muy malo y una muy mala respuesta a ciertos fármacos, entonces intentamos cada vez más determinar si hay o no estas mutaciones antes de decidir cualquier tratamiento”, expone Nomdedeu. +

Un nuevo paradigma

Meritxell Nomdedeu ilustra cómo ha avanzado su especialidad en el último lustro. “Yo comencé la residencia de hematología en 2009, y entonces aparecieron los primeros artículos que secuenciaban una muestra de una persona con una leucemia mieloblástica aguda. Ahora eso es casi como la prehistoria, actualmente en los trabajos que se hacen aparecen centenares y centenares de exomas secuenciados, de genomas completos secuenciados, ha sido una progresión muy vertiginosa en los últimos años, ha habido un punto de inflexión gracias a avances tecnológicos, que han abaratado los costes y han permitido disponer de muchísima información”.

En su opinión, “estamos al comienzo de otro nivel de medicina, que intenta conocer mucho más la base biológica de la enfermedad, y que permitirá diseñar fármacos mucho más eficaces, un cambio de paradigma. Se empieza a pasar de lo que era una observación clínica al conocimiento de la base molecular de aquello que observábamos, es un momento interesantísimo”.

