



# La genómica revoluciona la oncología

MARTA RIESGO

Redactora de El Global

La era de la secuenciación masiva abre todo un campo de posibilidades para el abordaje de la oncología. La llegada de nuevos tratamientos o la evolución de los test genéticos aportan nuevos enfoques y un gran camino que puede estar acompañado por una mayor eficiencia para los sistemas de salud nacionales a nivel global. No obstante, aunque Estados Unidos ya incorpora estos test a su práctica clínica habitual, en Europa y España queda mucho camino por recorrer en este campo.

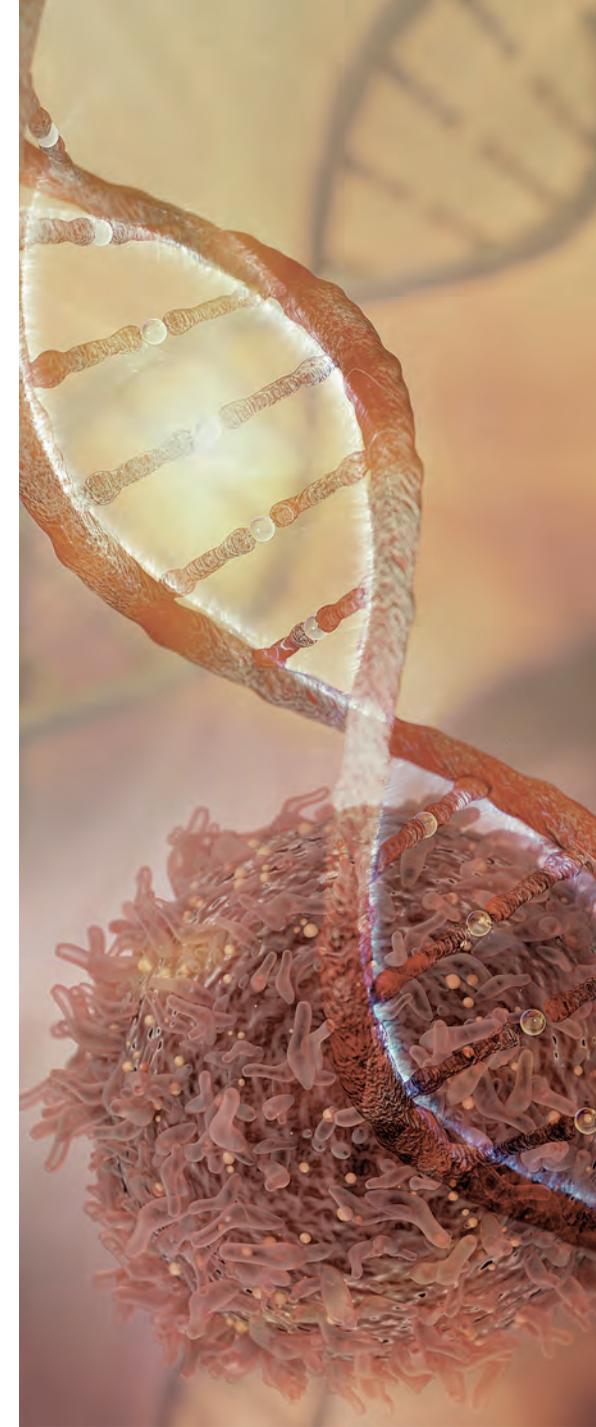
**KEY WORDS:** genómica, test genéticos, oncología, investigación, biopsia líquida, ensayos clínicos.

La era de la secuenciación masiva ha comportado una revolución en el área de la Oncología, permitiendo la obtención de catálogos de miles de genomas tumorales, por una parte, y posibilitando la detección de las alteraciones moleculares de los genomas tumorales de los pacientes. Esto se ha traducido en la incorporación de innovaciones totalmente disruptivas, ofreciendo verdaderos avances en el tratamiento de estas enfermedades. No obstante, aún queda mucho camino por recorrer. Un camino en el que los análisis genómicos pueden jugar un papel claro a la hora de abordar el tratamiento de cada paciente. Así lo asegura Gonzalo R. Ordóñez, CEO de la compañía DREAMgenics, empresa que ofrece la interpretación del genoma humano de forma personalizada a través de sus servicios de consultoría bioinformática, diseño de tecnología ad hoc para proyectos de investigación y herramientas de diagnóstico para el profesional médico.

Actualmente, en lugar de clasificar los tumores según su origen anatómico, se pueden clasificar según la alteración genética que presentan. Y es precisamente aquí donde juega un papel esencial los análisis y la interpretación de los datos obtenidos tras la secuenciación genómica, con los que se pueden identificar cuál es la alteración que está detrás de la aparición o el desarrollo del cáncer de un paciente.

“La Oncología es una de las principales áreas de interés para DREAMgenics desde su creación y una de las áreas clínicas donde mayor impacto pueden tener las nuevas tecnologías genómicas y las terapias personalizadas de precisión”, explica Ordóñez. En este sentido, DREAMgenics ha desarrollado y validado de manera conjunta con el Instituto de Medicina

Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), unas nuevas plataformas de diagnóstico molecular denominadas ONCOgenics. Estas plataformas permiten la interpretación clínica del genoma tumoral y germinal de manera simultánea o por separado. Así, esta plataforma analiza a partir de una biopsia del tumor todos los genes y reordenamientos genéticos asociados a terapias dirigidas ya aprobadas para el tratamiento del cáncer.





Tal y como explica el CEO de la compañía, a través de estrategias genómicas y bioinformáticas, la muestra se procesa y se genera un informe que incluye las alteraciones identificadas, su descripción y las implicaciones terapéuticas relacionadas. De esta forma, “el oncólogo cuenta con la información necesaria para seleccionar el tratamiento más adecuado para el paciente”. Y es aquí donde precisamente estas plataformas pueden actuar como herramientas de ahorro para el sistema, pues al determinar con mayor exactitud el tratamiento más adecuado para cada paciente, se consigue deshechar los fármacos que puedan no aportar beneficios clínicos.

De hecho, “ahora se puede ver que fármacos desechados en su momento por su invalidez o por no cumplir los estándares que marca la FDA o la EMA, en realidad sí que pueden ser eficaces para determinados subtipos tumorales con origen en una mutación determinada”, asevera.

Sin embargo, Ordóñez asegura que queda mucho camino por recorrer para que estos análisis logren cobrar protagonismo en la práctica clínica diaria. “Si bien los análisis genómicos son ya habituales en las rutinas clínicas de hospitales en Estados Unidos o algunos países europeos, en nuestro país aún existe un gran desconocimiento de la utilidad de la bioinformática y de la genómica aplicada a la Medicina”, explica. Desde su punto de vista, “aunque los grupos de investigación básica llevan años aplicando las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, son muy escasos los avances en este campo que han sido trasladados a la práctica clínica para el beneficio de los pacientes”.

En este sentido, para conseguir que los avances tecnológicos y científicos lleguen al paciente, el CEO de DREAMgenics considera necesario “que los medios, los profesionales sanitarios y la población sean conscientes de que el futuro de la Medicina pasa por la Genómica y la Bioinformática y que, para ello, es necesario contar con empresas de confianza, con experiencia, y que ofrezcan calidad y seguridad a los pacientes y profesionales”.



## A diferencia de Estados Unidos, Europa y España siguen sin incorporar los test genéticos a la práctica clínica

### NUEVOS ENSAYOS CLÍNICOS

Gracias a los descubrimientos en la genética y la biología del cáncer, los ensayos clínicos han ido evolucionando hacia ensayos de base genómica como los *umbrella trials* y los *basket trials*, capaces de reducir los tiempos y costes del ensayo clínico seleccionando a priori los pacientes que más probablemente se podrán beneficiar del mismo. En los *umbrella trials*, el objetivo es contar con empresas de secuenciación e interpretación genómica para determinar las diferentes alteraciones genéticas presentes en una muestra de pacientes con el mismo tipo de cáncer. Una vez identificadas estas mutaciones, el objetivo es utilizar diferentes fármacos en estos pacientes según sus diferentes mutaciones, de forma que se ahorran tiempos y se consigue mayor eficacia.

En los *basket trials*, por el contrario, no se incluye a pacientes con el mismo tipo de cáncer, sino a pacientes con la misma mutación genética, independientemente del tipo de cáncer que tenga. La filosofía aquí, explica González, es que “si un fármaco es eficaz para evitar el crecimiento tumoral detectando su diana e inhibiéndola, probablemente este efecto sea independiente del tipo tumoral concreto del paciente”.

Como continúa Ordóñez, “ahora la posibilidad de secuenciar el genoma de cada paciente antes de enrolarlo en un ensayo clínico cambia completamente el paradigma en la investigación”. Pero los avances no acaban aquí ya que, como apunta este, “todo este conocimiento genómico está generando una nueva manera de investigar y de hacer ensayos clínicos mucho más eficaz”.

La evolución de los ensayos clínicos se está traduciendo en una mayor rapidez y eficacia en el descubrimiento de terapias altamente innovadoras en el campo de la oncología. Precisamente hace unas semanas que la agencia norteamericana del medicamento (FDA) ha dado su visto bueno a la que es considerada la primera terapia génica para el tratamiento del cáncer. Se trata del fármaco Kymriah (tisagenlecleucel), de Novartis, un nuevo tipo de inmunoterapia modificadora de genes para la leucemia. El tratamiento fue aprobado para pacientes de hasta 25 años que han recidivado o no han mejorado con el tratamiento previo de la leucemia linfoblástica aguda de células B (ALL).

Kymriah pertenece a una nueva clase de tratamientos llamados terapias CAR-T. Implica extraer las células T que combaten las enfermedades de un paciente para modificarlas genéticamente. De este modo, una vez extraídas se les incluye un nuevo gen que contiene una proteína específica (un receptor de antígeno) que dirige a las células T a acabar con las leucémicas. Una vez que las células son modificadas, se inyectan de nuevo en el enfermo para que ataquen a las células tumorales.



## La posibilidad de secuenciar el genoma de cada paciente antes de enrolarlo en un ensayo clínico concreto está cambiando completamente el paradigma de la investigación de nuevos fármacos oncológicos

Nada más conocerse la aprobación, la compañía aseguraba que el precio para esta innovación se situaría en 475.000 dólares (400.000 euros), lo que le situaría como uno de los fármacos más caros de la historia. “Consideramos adecuado el precio y estudiamos muchos factores, incluido el valor médico y clínico”, aseguró Bruno Strigini, director ejecutivo de oncología de Novartis.

“Kymriah es el primero de un tipo de tratamiento que llena una importante necesidad no satisfecha para niños y adultos jóvenes con esta grave enfermedad”, aseguró Peter Marks, director del Centro de Evaluación Biológica de la FDA. “No solo proporciona a estos pacientes una nueva opción de terapia, donde existían opciones muy limitadas, sino que el tratamiento ha mostrado una remisión prometedoras de la enfermedad, con tasas de supervivencia prometedoras”, añadió.

Novartis anunció en marzo que para final de este año solicitaría el visto bueno a la Agencia Europea de Medicamentos.

Esta aprobación no hace más que demostrar que la investigación en oncología está pasando por un buen momento. “Los avances hasta ahora nos hacían ver aspectos nuevos del cáncer, como el dinamismo, la evolución, los subtipos... y es ahora cuando comenzamos a ver la dimensión, lo que nos permite ser más efectivos para tomar soluciones altamente favorables”, explica el presidente de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Vall d’Hebron, Josep Tabernero. Desde su punto de vista, “la biología molecular nos ha permitido conocer bien los diferentes tumores, como se vuelven resistentes, como podemos aplicar medidas preventivas, epidemiología molecular, etc”. Y es que, actualmente, explica, “estamos en un momento muy favorable y hay que transmitir un mensaje de tranquilidad y ánimo porque aunque estamos registrando un pequeño incremento de la incidencia está bajando enormemente la mortalidad”.



### NOVEDADES EN ESMO

Las investigación en el campo de la genética aplicada a la oncología también ha sido protagonista en el último Congreso de ESMO celebrado en Madrid. En una de las ruedas de prensa del encuentro se presentó un estudio que muestra como gracias a la secuenciación del ADN, los pacientes con cánceres raros para los que no se dispone de tratamiento estándar podrían recibir terapias existentes que muestran beneficios en pacientes tratados para diferentes tipos de cáncer y que portan las mismas mutaciones genéticas.

Así, el Centro de Tratamiento Personalizado del Cáncer (CPCT), una red de más de 40 hospitales en los Países Bajos, ha recolectado biopsias de pacientes con cáncer metastásico, los cuales son analizados por el Sistema de Secuenciación Genómica Integral (WGS). “Al secuenciar todo el genoma encontramos coincidencias entre los tumores y los errores de ADN. Por ejemplo, el gen ERBB2 se detecta principalmente en pacientes con cáncer de mama, pero sabemos que también está presente en pacientes con otros tumores”, dijo Emile Voest, investigador principal del estudio, del Netherlands Cancer Institute de Amsterdam.

“Ahora la pregunta es: ¿Cómo podemos lograr que se beneficien de los fármacos existentes, potencialmente activos? Esa es la base de nuestro protocolo de redescubrimiento de fármacos, que actualmente incluye 19 fármacos de 10 compañías diferentes”, informó.

“Tenemos pruebas preclínicas que sugieren que ciertos fármacos, en los que los pacientes con una determinada aberración genética y cierto tipo de cáncer son sensibles, podrían ser igualmente activos en pacientes con la misma mutación en otros tumores. Pero también sabemos que el tejido de fondo es extremadamente importante, por eso creamos cohortes de estudio no sólo de acuerdo a la mutación genética, sino también con el tipo de tumor específico”, explicó Voest. Hasta ahora, se ha observado un beneficio clínico en el 37 por ciento de los participantes en el ensayo.



## ENTREVISTA AL Dr. Ángel Ayuso Sacido

Coordinador científico de la Fundación de Investigación HM Hospitales



“Los test genéticos aportarán ahorros, pero aún falta demostrar su coste efectividad”

### ¿Cómo diría que ha transformado la genómica el abordaje del cáncer?

R. La genómica, junto con otras técnicas ómicas, nos está abriendo las puertas a un escenario mucho más amplio de cada tipo de cáncer, lo que nos permite agrupar e identificar diferentes subtipos, con características moleculares y clínicas distintas. Este hecho tan significativo en la investigación oncológica está guiando el cambio desde tratamientos generalizados a tratamientos diseñados para grupos de pacientes con características comunes, más eficaces y eficientes, en el camino hacia la medicina personalizada.

### P. ¿Podríamos decir que la biopsia líquida es el gran avance de la década en este área?

R. Sin duda es uno de los grandes avances en medicina. Hasta el momento, la única fuente de información molecular sobre los tumores sólidos provenía de la muestra obtenida mediante cirugía, en aquellos pacientes en que era posible. Sin embargo esta información, aunque esencial, tiene dos limitaciones importantes. La primera es que sólo da información de una parte del tumor, el cual suele ser muy heterogéneo, por lo que no sabemos que alteraciones moleculares tiene el resto del tumor. La segunda es que nos da información del tumor en un momento concreto, como si se tratara de una fotografía, y no nos dice nada sobre como evoluciona a nivel molecular, por ejemplo, tras la cirugía o quimioterapia. En este sentido, el análisis de alteraciones moleculares en biopsia líquida complementa la biopsia de tejido sólido, permitiendo superar dichas limitaciones: la representación tumoral es homogénea y se puede obtener información molecular del tumor en cualquier momento durante el curso de la enfermedad.

### P. Entonces, ¿Diría que la biopsia líquida es la punta de lanza de la oncología de precisión?

R. Disponer de nuevas alternativas terapéuticas junto con la capacidad para identificar que pacientes son

sensibles o resistentes a las mismas a tiempo real son, sin lugar a dudas, las dos líneas de investigación que fundamentan la oncología de precisión.

### P. Algunos expertos apuntan a que la aplicabilidad de la biopsia líquida, en la actualidad, está limitada. ¿A qué se debe?

R. Creo que es verdad que actualmente la búsqueda en alteraciones en ADN en biopsia líquida está limitada por la escasa cantidad de ADN obtenido en sangre periférica y la razón tan baja de ADN mutado/ ADN total. Sin embargo, es sólo cuestión de tiempo que las técnicas mejoren en sensibilidad lo suficiente como para poder superar esta limitación en todo tipo de tumores.

### P. Biopsia líquida vs plataformas genómicas.... ¿cuáles son los pros y contras?

R. En realidad son compatibles, la biopsia líquida consiste en la identificación de diferentes tipos de moléculas, procedentes de las células del tumor, en fluidos como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, etc. En la práctica, la técnica más usual se fundamenta en la identificación de alteraciones en el ADN extraído en sangre periférica. En este sentido, este ADN puede ser utilizado para análisis genéticos pero también para análisis genómicos.

### P. Mientras en otros países como Estados Unidos los test genéticos están completamente integrados en la práctica clínica, en Europa parece que su incorporación es lenta, ¿A qué cree que se debe?

R. Se debe sobre todo al sistema de seguridad social, y a la necesidad de demostrar que estas técnicas son coste-efectivas antes de que formen parte de la práctica clínica, y aún falta un poco de experiencia para poder demostrar este punto.

### P. Sin embargo muchos expertos apuntan a los ahorros que estos test pueden generar a los sistemas, ¿comparte esta opinión?

R. Sin duda estos tests van a suponer un ahorro al sistema de salud, sin embargo será necesario un

poco más de experiencia para demostrar que efectivamente son coste-efectivos.

### HM Hospitales y Atrys Health trabajan en el desarrollo del primer kit para un marcador de tumor cerebral en sangre, ¿Cómo evoluciona este proyecto y que implicaciones puede tener en el abordaje de la enfermedad?

R. Aunque la identificación de alteraciones moleculares en biopsia líquida en pacientes con tumores que secretan mucha cantidad de ADN en sangre periférica es un hecho, otros tumores con localizaciones especiales como el cerebro, liberan muy poca cantidad de ADN al torrente sanguíneo. En estos casos la identificación de alteraciones moleculares en ADN procedente del tumor supone un reto importante a nivel tecnológico. En este sentido HM Hospitales y Atrys Health trabajan en la implementación de un nuevo método que permite identificar algunas mutaciones relevantes en el manejo de tumores cerebrales. Actualmente hemos mejorado los protocolos para obtener mayor cantidad de ADN tumoral a partir de cantidades limitadas de sangre periférica, un primer paso importante para el desarrollo de un kit comercial.

### P. Sociedades científicas como la SEOM aseguran que, aunque la industria farmacéutica está realizando un gran esfuerzo investigador, falta inversión pública para avanzar en estudios genéticos enfocados al área de oncología ¿Comparte esta posición?, ¿Con qué barreras cree que se encuentran tanto clínicos como investigadores?

R. No es un secreto que la inversión pública en investigación se reduce año tras año. Esta reducción afecta a muchas áreas de la investigación biomédica, incluida también el diseño e implementación de técnicas altamente sensibles para la identificación de alteraciones genéticas a tiempo real en pacientes oncológicos, lo que sin duda es necesario para avanzar en la aplicación de nuevas alternativas terapéuticas que mejoren la calidad de vida y supervivencia de dichos pacientes. ■