

La lucha contra las enfermedades oncológicas

La ciencia acelera contra el cáncer

Los resultados de las investigaciones llegan cada vez con más prontitud a los pacientes

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Investigadores de la Universidad de Tokio descubrieron en el 2007 una alteración genética en cánceres de pulmón que afectan a personas jóvenes no fumadoras. Meses después se iniciaban ensayos clínicos de un fármaco contra esta alteración genética. Los primeros resultados de los ensayos, muy positivos, se presentaron en el 2010. Al año siguiente, en agosto del 2011, se autorizaba la comercialización del crizotinib. Sólo habían pasado cuatro años desde el descubrimiento de la alteración genética en este tipo de cáncer de pulmón.

El crizotinib sólo es eficaz para aquellos pacientes que tienen una alteración concreta en el gen ALK, que son una minoría. Pero es "un ejemplo de cómo los resultados de las investigaciones están llegando cada vez más rápido a los pacientes", explica Josep Baselga, director médico del hospital Memorial Sloan Kettering en Nueva York. "Hasta hace poco decíamos que los resultados de la investigación tardaban entre diez y quince años en llegar a los hospitales. Pero hay muchos casos en que ahora podemos reducir este tiempo a la mitad".

El crizotinib es también un ejemplo de cómo las nuevas terapias diseñadas para atacar moléculas concretas de las células tumorales están cambiando el pronóstico de cánceres que hasta hace poco tenían pocas opciones de tratamiento.

"Hay otros muchos ejemplos", añade Josep Tabernero, jefe del Instituto de Oncología de Vall

MITAD DE TIEMPO
El tiempo de desarrollo de muchos fármacos oncológicos se ha reducido a la mitad

QUEMANDO ETAPAS
Los compuestos se diseñan a medida, se ensayan sin retrasos y se aprueban rápido

d'Hebron (VHIO), centro líder en Europa en ensayos clínicos de nuevos fármacos oncológicos. Está el ibrutinib, aprobado el pasado noviembre contra un tipo de linfoma y un tipo de leucemia, sólo seis años después de que la empresa Celera Genomics de EE.UU. diseñara el fármaco. Están el vemurafenib y el ipilimu-

mab contra un elevado porcentaje de melanomas. El lapatinib contra algunos cánceres de mama. El recién llegado idelalisib contra algunos linfomas y algunas leucemias de mal pronóstico. El caso clásico del imatinib (más conocido por su nombre comercial Glivec), que la compañía Novartis había abandonado porque no funcionaba bien como antiinflamatorio y que fue rescatado por la insistencia de los investigadores, porque descubrieron que podía ser útil contra un tipo de leucemia, y después también contra un tumor gastrointestinal...

"Estamos quemando etapas en todas las fases del desarrollo de las nuevas terapias", explica Joan Albanell, jefe del servicio de oncología del hospital del Mar. Se ha acortado el tiempo de diseño de las moléculas que se convertirán en fármacos, el tiempo de los ensayos clínicos para comprobar su eficacia y el tiempo que tardan las autoridades sanitarias en aprobarlos.

El diseño se ha acelerado gracias a los avances científicos de las tres últimas décadas, desde el descubrimiento de los primeros genes del cáncer humano en 1982, que han revelado las interioridades de las células tumorales. Ahora los investigadores saben cómo deben ser las moléculas para atacar las células cancerosas,



En Vall d'Hebron. El Instituto de Oncología de Vall d'Hebron (VHIO, imagen superior) se ha erigido en centro líder en Europa en ensayos clínicos de nuevos fármacos oncológicos

Médicos y pacientes se adaptan a los avances de la investigación

Un nuevo perfil de oncólogo

J. CORBELLA Barcelona

Los avances en la investigación del cáncer han transformado la manera de practicar la oncología, las expectativas de los pacientes y la actuación de las compañías farmacéuticas, coinciden en señalar los especialistas consultados para este reportaje.

"Ser oncólogo es diferente hoy día que hace diez años", explica Rafael Rosell, jefe de servicio del Institut Català d'Oncologia (ICO) en el hospital Germans Trias i Pujol. "Antes podías centrarte en el tratamiento clínico de un tumor determinado. Ahora, para ser un buen oncólogo, ne-

CAMBIOS RÁPIDOS
"Ser oncólogo es diferente hoy día que hace diez años", declara Rafael Rosell

PACIENTES INFORMADOS
"Cada vez hay más pacientes bien informados", destaca Josep Baselga

cesitas comprender la ciencia del cáncer". En el ICO, en médicos jóvenes "buscamos este nuevo perfil de oncólogo que comprende la biología molecular de los tumores", declara Rosell. En cuanto a los no tan jóvenes, "estamos obligados a formarnos de manera permanente para no quedar atrás".

Los avances científicos están transformando también la actitud de los pacientes ante el cáncer, señala Josep Baselga, del hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York. "Cada vez hay más pacientes que están bien informados de la ciencia del cáncer, que entienden que la investigación está aportando soluciones y la seguirá aportando en el futu-

ro", declara el oncólogo. "Esto nos obliga a los médicos a darles información realista y comprensible y a no crear falsas expectativas que puedan generar frustración".

Baselga destaca también cómo los avances científicos ante el cáncer están revolucionando la industria farmacéutica. Salvo excepciones, las nuevas terapias moleculares ya no se crean en grandes multinacionales. Son obra, de manera creciente, de investigadores que descubren puntos vulnerables en las células tumorales y desarrollan compuestos para atacarlas. Los propios investigadores crean pequeñas compañías biotecnológicas para iniciar el desarrollo del fármaco. Si el proyecto es prometedor, las grandes multinacionales acaban adquiriendo la compañía pequeña, que no tiene el músculo financiero para pagar las fases finales, y más costosas, del desarrollo.●



LAS ETAPAS DE DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO

Diseño

Obtención de una molécula candidata a convertirse en fármaco

Ensayos preclínicos

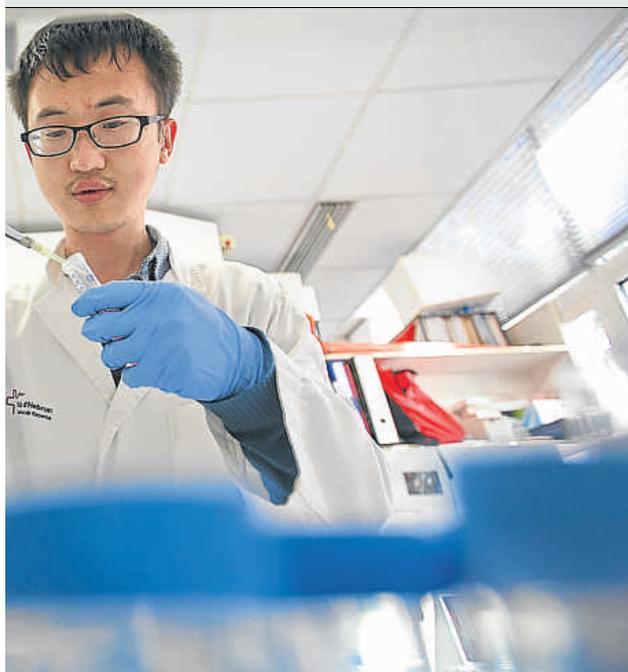
La posible eficacia y toxicidad de la molécula se evalúan inicialmente en cultivos celulares en el laboratorio y en animales

Ensayos clínicos

La molécula se ensaya en pacientes voluntarios. Primero en grupos pequeños para determinar la dosis, y después más grandes para evaluar la eficacia y la toxicidad

Aprobación

Si se superan con éxito los ensayos clínicos, se solicita a las autoridades sanitarias que autoricen la comercialización del fármaco



FOTOS: MANÉ ESPINOSA

Análisis de muestras. Los análisis de ADN se utilizan en algunos casos para decidir el tratamiento de un paciente. En la foto inferior, un investigador del VHIO procesa una muestra para analizarla

mientras que en el pasado los fármacos se buscaban a ciegas, probando miles de compuestos y mirando cuáles podían tener algún efecto. "Es más rápido encontrar algo cuando sabes lo que buscas", resume Albanell.

Al saber cómo actúan los fármacos en las células tumorales, ahora es posible seleccionar a las personas que más se beneficiarán de ellos. Esto permite acelerar los ensayos clínicos, ya que bastan grupos reducidos de pacientes para comprobar la eficacia y seguridad de los fármacos. En cambio, cuando no se sabía quién respondería al tratamiento y quién no, hacían falta largos estudios con miles de pacientes para conseguir resultados estadísticamente significativos.

Un ejemplo clásico es el del gefitinib, desarrollado inicialmente contra el cáncer de pulmón. Los ensayos clínicos iniciales se hicieron sin seleccionar a los pacientes, ya que no se sabía quiénes responderían al tratamiento y quiénes no. Después se descubrió, gracias al trabajo de Rafael Rosell en el hospital Germans Trias i Pujol, que el gefitinib sólo es eficaz en personas que tienen alterado el gen EGFR. A partir de ese momento, "se empezó a avanzar más rápido, porque se pudo seleccionar a aquellos pacientes que se benefician del fármaco y los resultados de los ensayos clínicos fueron más claros", destaca Josep Tabernero, de Vall d'Hebron.

Con resultados claros de eficacia y de efectos secundarios, la aprobación de los nuevos tratamientos por parte de las autoridades sanitarias resulta mucho más rápida que en el pasado. Contra el cáncer de mama, es ilustrativo el caso del pertuzumab, aprobado en el 2012 para el 25% de pacientes que tienen alterado el receptor HER2. Como es habitual en nuevos tratamientos oncológicos, el pertuzumab se aprobó en un principio para pacientes con metástasis. Pero al año siguiente ya se aprobó para pacientes que tenían un tumor localizado con

alteraciones en el receptor HER2.

"Esto hubiera sido impensable hace apenas cinco años, cuando se tardaba mucho en aprobar los fármacos para las fases iniciales de la enfermedad", destaca Rafael Rosell, del hospital Germans Trias i Pujol. Esta rapidez se explica porque "ahora conocemos mejor la biología de las células tumorales y entendemos por qué un fármaco debe ser eficaz en fases iniciales".

Algunos descubrimientos sobre el cáncer siguen necesitando largos años de trabajo antes de fructificar en mejoras para los pacientes. Es el caso de la investigación sobre el origen de las metástasis que el investigador Joan Massagué presentó el 27 de febre-

LA INVESTIGACIÓN DA FRUTOS La eclosión de nuevas terapias es resultado de los avances en el estudio del cáncer

TERAPIAS MOLECULARES Se diseñan para atacar moléculas concretas de las células tumorales

ro en la revista *Cell*. Aunque su objetivo final es desarrollar tratamientos específicos contra las metástasis, aún falta comprobar que distintos tipos de metástasis se forman por el mismo mecanismo, diseñar un fármaco que pueda evitar que aparezcan y demostrar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos. Pero "todo lo que sea avanzar en la comprensión científica del cáncer acaba siendo útil para los pacientes antes o después", recuerda Rafael Rosell. En el caso de la investigación de Massagué, "no sabemos cuánto tardará, pero no hay ninguna duda de que ayudará a mejorar el tratamiento del cáncer".

Resultados prometedores de una innovadora inmunoterapia

J. CORBELLA Barcelona

Una terapia experimental que educa a las células inmunitarias de los propios pacientes para que aprendan a combatir las células cancerosas ha tratado con éxito a un 88% de personas que tenían una forma grave de leucemia.

La terapia consiste en extraer células de los pacientes y modificarlas genéticamente en el laboratorio para que reconozcan una molécula de las células cancerosas. Una vez transfundidas en los pacientes, estas células inmunitarias están listas para atacar el cán-

cer. La terapia se ha ensayado en 16 personas con leucemia linfoblástica aguda que no respondían a los tratamientos y que tenían mal pronóstico. Según resultados presentados en la revista *Science Translational Medicine*, catorce de las dieciséis tuvieron una respuesta completa a la terapia y pudieron someterse a un trasplante de médula ósea para curarse.

"Estos resultados extraordinarios demuestran que la terapia celular es un tratamiento potente para los pacientes que han agotado todas las terapias convencionales", declara Michael Sadelain,

codirector del estudio, en un comunicado difundido por el hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York.

Técnicamente llamadas receptores de antígeno quiméricos (CAR, por sus iniciales en inglés), las moléculas que se añaden a las células inmunitarias para que puedan atacar el cáncer emergen como una terapia prometedora. Tres equipos de investigación de EE.UU. han presentado en el último año resultados positivos en grupos reducidos de pacientes con leucemia. Otros investigadores están desarrollando CAR para atacar otros tipos de cáncer -entre ellos, colorrectales, melanomas y de riñón-. "Es muy prometedor, pero aún preliminar", advierte Joan Albanell, jefe del servicio de oncología del hospital del Mar de Barcelona.