

EL MOMENTO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

"PROMISE & PROGRESS"

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins.

The Johns Hopkins Hospital: Amy L. Mone, Director of Public Affairs, ha autorizado la traducción y publicación del artículo: "The Time is Now" by Valerie Mathews 2010/2011.

La convergencia de la más reciente tecnología y de los mejores cerebros del área ha hecho que el Centro de Cáncer Kimmel del Hospital Johns Hopkins sea el líder al convertir descubrimientos de laboratorio en nuevas terapias impresionantes que apuntan a características celulares únicas de cada paciente. Llegó el momento de actuar.

Por Valerie Mathews Mehl

Ha llegado el momento de la medicina personalizada del cáncer. Dentro de los próximos años, a todos los pacientes con cáncer del Centro de Cáncer Kimmel se les analizará sus tumores para revelar una "huella digital" única. La huella digital representa la combinación de alteraciones genéticas específicas del cáncer de cada persona. Así como cada persona es genéticamente única, así también hemos descubierto que sucede con el cáncer. Detectar estas alteraciones, dicen los científicos, mejorará los resultados del tratamiento, bloqueará los diferentes tipos de cáncer antes de que se desarrollen, y reducirá radicalmente los costos de los descubrimientos de drogas nuevas.

Los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel fueron los pioneros en la ciencia que nos llevó hasta aquí. "Cuando se habla de cáncer", dice **William Nelson**, director del Centro, "estamos en el centro del universo".

El camino lo pavimentaron **Bert Vogelstein**, figura emblemática en el mundo de la investigación del cáncer, y su colega de hace mucho tiempo, **Kenneth W. Kinzler**. El trabajo de ambos se considera universalmente como el más relevante en el área. En la década de los 80, sin el actual beneficio de la tecnología automatizada de secuencia de genes, ellos mostraron el cáncer como una enfermedad genética, causada por una serie de construcción de alteraciones genéticas heredadas y adquiridas. A medida de que los errores genéticos se acumulan, los cánceres de originan, se desarrollan, y finalmente hacen metástasis.

Más recientemente, Vogelstein, Kinzler, y sus colegas descifraron el mapa genético del cáncer, revelando un terreno inesperado, uno no caracterizado por errores genéticos previamente conocidos. En general, salvo algu-

nas excepciones, los tipos de cáncer eran muy diversos con una variedad de alteraciones poco comunes que variaban de cáncer en cáncer.

Nunca antes la medicina de cáncer personalizada había sido tan evidente. Si consideramos que el cáncer de cada individuo es único, los nuevos diagnósticos y tipos de tratamiento debieran tomar en cuenta lo anterior.

En el Centro Ludwig para la Genética del Cáncer, **Vogelstein, Kinzler, Victor Velculescu, Nikolas Papadopoulos, Luis Díaz**, y su brillante equipo de científicos jóvenes han realizado la mayor parte en esta nueva fase de la genética del cáncer. En total, han descifrado la secuencia genética de 90 tipos de cáncer, casi todos los cánceres secuenciados a la fecha. Por sus esfuerzos, Vogelstein se ha convertido en el científico más citado del mundo, significando que el trabajo de su equipo es el modelo clásico en el que otros se han basado para construir el propio.

"En el caso de la genética del cáncer, nos encontramos en la frontera de la frontera", dice Nelson. "Todos quieren hacer este tipo de investigación, y el Hospital de Johns Hopkins es el lugar donde quieren hacerlo". "Este es un momento decisivo", dice Nelson. El impacto de la investigación del gen del cáncer está destinado a cambiar la medicina del cáncer".

LOS PRINCIPIOS DE LA GENÉTICA DEL CÁNCER

Piense en el cáncer como en un reloj. Cuando cada célula del tumor se divide, ésta empieza a mutar a una cierta frecuencia. Con el tiempo, estas mutaciones se acumulan. Algunas de ellas conducen el desarrollo de cáncer, y otras simplemente se dejan conducir sin producir cáncer.

Vogelstein está interesado en los conductores. Él y su equipo descubrieron que para cada tipo de cáncer hay un pequeño número de alteraciones genéticas -aproximadamente diez- que realmente gatillan el cáncer. El problema es que estos 10 genes varían de paciente en paciente. Hay unas pocas alteraciones comunes a todos los cánceres, pero lo que se ha hecho cada vez más claro es que, del mismo modo que una huella digital es específica a cada individuo, también lo es el perfil genético del cáncer de cada individuo. Esto explica por qué dos cánceres aparentemente similares pueden responder de forma tan diferente a la terapia. Los genes que gatillan estos cánceres probablemente no son iguales.

Vogelstein, quien se ha ocupado en las últimas tres décadas en descifrar el código genético del cáncer, ha hecho un llamado a la acción. Cuando habló en una reciente reunión de la Asociación Estadounidense de Investigación del Cáncer, dijo que la mayoría de los grandes descubrimientos en la genética del cáncer ya se han hecho. "Puede que haya unas pocas sorpresas más. Quizás encontremos unos pocos genes que mutan más frecuentemente en muchos tipos de cáncer", dice Vogelstein. "Pero a estas alturas estos tipos de mutaciones comunes ya habrían sido descubiertas, explica". Agrega que la mayoría de los nuevos descubrimientos en esta área serán mutaciones de menor ocurrencia que varían de un cáncer a otro y de paciente en paciente.

La mala noticia es que estas alteraciones son abrumadoramente numerosas y diversas. La buena noticia es que Vogelstein ha descubierto que las vías celulares que penetraron, no lo son. Prácticamente todos los genes gatilladores de cáncer operan a través de 12 vías celulares medulares, y Vogelstein afirma que todas estas vías son muy conocidas y están bien estudiadas en el mundo de la investigación.

"Uno de los desafíos que tenemos por delante es determinar cómo operan estos genes cancerosos en células humanas", afirma Kinzler. "Las células humanas no se comportan necesariamente como las células de ratones u otros organismos".

Pensar, por ejemplo, en nuestro sistema de autopistas. Podemos bloquear una salida para evitar que los automóviles entren a un camino. También puede que esta medida detenga el flujo vehicular en forma momentánea, pero eventualmente los autos comenzarán a tomar otras pistas para tener acceso a la autopista central. Lo mismo ocurre con las vías de los genes. Los investigadores clínicos están estudiando las drogas que bloquean la actividad que promueve el desarrollo y diseminación de las células cancerosas. Las terapias funcionan durante un período, pero en el tiempo los genes del cáncer parecen adaptarse corrompiendo otras vías para cumplir su misión. Como resultado, se necesitarían múltiples fármacos dirigidos para combatir totalmente el cáncer.

Aunque se ha avanzado considerablemente en esta dirección, Kinzler afirma que le tomará muchos años a los investigadores resolver el puzle adecuadamente. "Sin embargo, ya tenemos una aplicación inmediata en la forma de test basado en los genes", afirma.

UN TEST UNIVERSAL PARA EL CÁNCER

Las nuevas tecnologías permiten a los científicos mirar el genoma completo, no sólo para la investigación, como estamos acostumbrados, sino en la clínica, paciente a paciente. Es la realidad del diagnóstico y terapia personalizados.

A medida que las células del tumor se dividen, éstas desarrollan su propio flujo sanguíneo para obtener los nutrientes que necesitan para alimentarse y desarrollarse, y como resultado, fragmentos del ADN del cáncer se transportan en el flujo sanguíneo, dejando evidencia registrada de su existencia. El ADN contiene las alteraciones específicas del cáncer; la acumulación de errores que ocurre a medida de que el tejido normal se transforma en cáncer invasivo y mortal. Ha estado siempre ahí, flotando en un mar de células normales, pero hasta ahora los científicos no habían contado con la tecnología para verlo y sacarlo.

Victor Velculescu, colega de Vogelstein y Kinzler en el Centro Ludwig, estaba buscando mutaciones genéticas comunes que pudieran ser objetivos terapéuticos, cuando observó reagrupamientos genéticos en las células de todos los pacientes que estudió. "Nos dimos cuenta de que estos reagrupamientos podían ser usados como base para tests muy sensibles para detectar cáncer", dice Velculescu.

Lo que Velculescu encontró no fueron los cambios típicos de secuencia de una sola letra al código genético humano alfabético ATCG, sino dos trozos de ADN de ubicaciones distantes juntos por error. Como un rompecabezas mal armado, los pedazos de ADN de diferentes partes del genoma se habían juntado donde no correspondía. El error sólo ocurre en células cancerosas, nunca ocurre en células normales, colocando en su lugar todos los elementos necesarios para un biomarcador hecho a la medida, específico al cáncer y sólo al cáncer.

"Funcionalmente, no sabemos lo que hacen", dice Velculescu, "pero sabemos que prácticamente están en todos los cánceres. Nos dimos cuenta de que no eran objetivos terapéuticos, pero eran tan únicos que pensamos podían usarse para mapeo y monitoreo".

Los investigadores denominaron la técnica para encontrar los trozos de ADN mezclados "Análisis Personalizado de Terminaciones Reagrupadas", PARE (por su sigla en inglés).

El test, que constituye la primera aplicación de la actual generación de tecnología de secuenciación genética, no sólo detecta el cáncer sino que también puede informar si una terapia funciona al medir en tiempo real, la cantidad de ADN cancerígeno en el flujo sanguíneo. Si funciona, el ADN cancerígeno debería disminuir. Si no, debería aumentar. Asimismo, si los niveles de ADN cancerígeno aumentan deben alertar a los médicos sobre la posibilidad de que un cáncer previamente tratado ha vuelto.

Este test es universal, preciso y específico ya que es capaz de extraer una célula anormal dentro de un mar de 400.000 células normales. Detecta cánceres que son invisibles a escáner de tomografía computarizada

(scanner CT, por su sigla en inglés), a rayos-X, y a otros métodos existentes de detección del cáncer.

Velculescu y su equipo trabajaron con muestras tumorales de seis pacientes, analizando 40 millones de segmentos de secuencia en par (segmentos cortos de ADN que sirven como hitos al crear un mapa físico del genoma) por muestra y fueron capaces de crear un test biomarcador personalizado y preciso para cada paciente y tipo de cáncer.

Actualmente, los tests cuestan unos miles de dólares. El test de estudio cuesta US\$ 5.000 por paciente. En comparación, los escáneres de CT cuestan alrededor de US\$ 1.500, pero no proporcionan ni la mitad de los detalles ni la información específica sobre tumores que proporciona el test biomarcador. Los investigadores anticipan que en cinco años más los tests estarán listos para usarse en pacientes, cuando la infraestructura esté lista para automatizar el test y reducir el costo.

El test personalizado puede revelar si es que una persona queda curada con cirugía, o de lo contrario, si quedan células cancerosas que requerirán tratamiento adicional. "Si no hay ADN canceroso en la sangre, entonces no se necesita terapia adicional", dice **Luis Díaz**, médico científico que trabaja con el equipo de Vogelstein para trasladar sus descubrimientos de laboratorio a los pacientes. Por la misma razón, si los niveles del biomarcador empiezan a subir después de la cirugía o de la quimioterapia, los médicos sabrán que aún queda cáncer, incluso cantidades tan pequeñas que son indetectables por los scanners de CT.

Actualmente, no hay una manera definitiva para determinar si un paciente tiene células cancerosas microscópicas escondidas entre la bastante mayor cantidad de células normales. En consecuencia, Díaz afirma que todos reciben quimioterapia, pero no la adecuada a su cáncer sino una versión genérica, útil para todos. "Las personas que aún tienen células cancerosas necesitan quimioterapia intensiva y no la versión diluida que reciben ahora", dice Díaz. "Y tan importante como lo anterior es que los pacientes que quedan sin cáncer no deberían recibir tratamiento".

El nuevo test puede resolver este dilema. Hasta la fecha, el test ha tenido 100% de sensibilidad y especificidad. A diferencia de los tests de detección para detectar cáncer a los cuales nos hemos acostumbrado, como el PSA para el cáncer de próstata, éste es específico al cáncer, no simplemente asociado a él. "Si este test muestra que hay cáncer", dice Vogelstein, "es casi seguro que el cáncer está ahí".

Finalmente, los médicos serán capaces definitivamente de contestar la pregunta clave del paciente, "¿Estoy sano?", afirma Díaz.

Con la capacidad de monitorear la secuencia del cáncer de cada paciente en tiempo real, los médicos esperan atacar la propagación de la enfermedad muy tempranamente, manteniéndola a raya y no impidiendo su función a órganos y tejidos vitales. "Eventualmente, esperamos ser capaces de desarrollar terapias adaptadas y hechas a la medida al ambiente genético del tumor de cada paciente, y como consecuencia, mejoraremos

los resultados", afirma Díaz.

Como director del Centro, este es el tipo de avance que Nelson quiere ver. "Existen otras instituciones que tienen mucho equipamiento e investigadores trabajando en elaborar la secuencia del ADN de todo, desde polillas a elefantes", afirma Nelson. "Nos hemos enfocado mucho en nuestro uso de la tecnología, y como resultado, con menos recursos y en menos tiempo, nos hemos convertido en los pocos que hemos podido aplicarlo a la medicina humana".

Vogelstein afirma que finalmente estos avances podrían llevarnos a la prevención del cáncer. Gran parte de los cánceres comunes tienen una larga historia. La línea de tiempo biológica del cáncer -desde sus inicios hasta la metástasis- es de 20 a 30 años. Los últimos 2 a 3 años de este proceso, dice Vogelstein, es cuando el cáncer se propaga desde sus sitios originales hacia otras partes del cuerpo. "Casi todos los pacientes que mueren de un tumor sólido, como el cáncer de colon o el cáncer pancreático, se ubican dentro del marco de los 2 a 3 años", afirma Vogelstein. "Eso nos da alrededor de 27 años para intervenir y curarlos, quizás sólo con cirugía".

"Treinta años atrás, empezamos con una caja negra", dice Vogelstein. "Ahora conocemos gran parte de los genes más importantes involucrados y virtualmente todas las vías genéticas a través de las cuales actúan los genes. Y alcanzaremos aún mejores logros cuando utilicemos esta información para ayudar a la gente".

EL EPIGENOMA DEL CÁNCER

Al aplicar los descubrimientos del gen del cáncer a tratamientos, los investigadores se están concentrando en las vías por las cuales los genes de cáncer alterados penetran, puesto que los genes mismos pueden ser esquivos a la terapia. Muchos de los cánceres que gatillan mutaciones genéticas se encuentran en genes supresores de tumores. La pérdida de estos genes quita importantes frenos en el desarrollo de la célula, pero es difícil atacar un objetivo que ya no está.

Sin embargo, a veces, los genes supresores de tumores se hacen ineficaces sin ser mutados. Las causas de esto se conocen como alteraciones epigenéticas. Los cambios bioquímicos al ambiente del ADN, en lugar de actuar directamente sobre él, pueden silenciar genes claves. Los investigadores han descubierto que al utilizar drogas para bloquear esta actividad bioquímica se dan una oportunidad para revertir los cambios y resetear el ADN a su ambiente de pre-cáncer.

El investigador del Centro de Cáncer Kimmel, **Stephen Baylin**, es a la epigenética del cáncer lo que Vogelstein es a la genética del cáncer. Él y su colega **Jim Herman** son los expertos líderes en el tema, citados más frecuentemente que ningún otro investigador en el tema. El trabajo epigenético de ambos sobre cáncer al pulmón le significó a Baylin el reconocimiento del Instituto Nacional de Cáncer por el trabajo de investigación más destacado en su programa SPORE (por su sigla en inglés, Programas

Especializados de Excelencia en la Investigación), una empresa enfocada a traspasar en forma rápida los descubrimientos del laboratorio al cuidado del paciente.

Baylin comenzó su trabajo en epigenética en la década de los 80 cuando descubrió regiones de genes con metilación aumentada, que consiste en un proceso bioquímico que parece ocurrir sólo en células cancerosas. Descubrió que este cambio químico era como no permitirles a los genes supresores de tumores que cumplieran su labor. Con el apoyo de la Fundación Commonwealth, de los Fondos Ludwig, de la Sociedad de Fideicomiso Hodson y los Institutos Nacionales de Salud, él y su equipo empezaron a buscar maneras de aplicar estas observaciones a pacientes con cáncer.

Antiguos estudios de laboratorio sobre cáncer al pulmón y leucemia en el Centro de Cáncer Kimmel y en otros centros condujeron recientemente a la realización de ensayos clínicos del primer agente desmetilante, la azacitidina-5. Los resultados promisorios obtenidos en una condición de leucemia y de pre-leucemia conocida como síndrome mielodisplásico (SMD) hicieron que la FDA aprobara la droga para tratar el SMD. Actualmente, están trabajando para probar la eficacia de la droga en otros cánceres.

Su investigación los ha llevado a otros cambios que funcionan en conjunto con la metilación, específicamente algo conocido como la estructura de la cromatina.

La cromatina es una combinación compleja de ADN y proteínas, principalmente histonas. Su función es comprimir el ADN para hacerlo caber dentro del núcleo de las células, proporcionando así un mecanismo para controlar la expresión de los genes y la replicación del ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina están controlados por las histonas. Una cromatina suelta permite una expresión normal del gen. Al agregar metilación a la ecuación, se verá cómo las histonas mantienen al ADN firmemente unido, interfiriendo de ese modo con la expresión normal de los genes, incluyendo los genes supresores de tumores. Mantiene a los genes en un estado perpetuo de no expresión.

Antes de este descubrimiento, la gran mayoría de expertos que estudiaba los genes cancerígenos, consideraba el silenciamiento de los genes como un proceso lineal a lo largo del ADN, como si los genes fueran planos, objetos de una sola dimensión. La investigación no consideró la forma en que los genes están agrupados.

Para un conjunto de genes supresores de tumores, este agrupamiento puede hacer que las células se comporten de una manera primitiva, y tipo embrionaria. A diferencia de las verdaderas células embrionarias que reciben y responden a señales de no hacer más células, las células cancerosas mantienen su capacidad de replicarse, renovarse y dividirse. Las células nunca reciben el comando de no dividirse en parte porque la metilación del ADN anormal ha silenciado las señales clave de limitación del crecimiento. "La cromatina es mantenida en forma apretada y comprimida, especialmente cuando está asociada a la metilación del ADN", afirma Baylin. "Estos espirales y bucles más apretados se tocan e interactúan con

muchos sitios de genes, conformándolos en una estructura que inhibe los genes supresores de tumores", dice Baylin.

NUESTRA INVESTIGACIÓN SOBRE EL CÁNCER TAMBIÉN ESTÁ CURANDO OTRAS ENFERMEDADES

Rastreado bacterias

Cuando Luis Díaz comenzó sus estudios clínicos sobre bacterias devoradoras en el centro sin oxígeno de los tumores, le hizo falta una forma de rastrear las bacterias en pacientes para asegurarse de que realmente iba donde se suponía debía ir y de que atacaba el cáncer según lo planificado.

El residente Chetan Bettegowada colaboró con el experto en imagenología de cáncer, Marty Pomper, y con el investigador de biología del cáncer, Shubin Zhou, para desarrollar un marcador que pudiera rastrear las bacterias terapéuticas de Díaz, y no sólo ese tipo de bacteria, sino cualquier tipo. Actualmente el marcador está siendo usado para ayudar a las personas con articulaciones protésicas que padecen dolor, a detectar la fuente de dolor. El marcador informa a los médicos si el dolor es el resultado de infección bacteriana.

Anemia de célula falciforme

En 1984, los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel observaron que un paciente con leucemia, que también tenía anemia de célula falciforme se sanó de ambas enfermedades luego de un trasplante de médula. La anemia de célula falciforme es una enfermedad de la sangre dolorosa en la que los glóbulos rojos tienen forma de medias lunas en lugar de discos y bloquean los vasos sanguíneos. Hasta hace muy poco, los donantes de médula debían ser "totalmente compatibles" con el paciente para evitar complicaciones inmunológicas insalvables. En los afroamericanos -el grupo más afectado por la anemia de célula falciforme- los pacientes que no podían encontrar compatibilidad dentro de sus familiares inmediatos eran enfrentados con descorazonadoras posibilidades. "La posibilidad de encontrar un donante no emparentado es menos que el 10%", afirma Richard Jones, experto líder en trasplante de médula.

Esto era así hasta que los investigadores **Ephraim Fuchs** y **Leo Luznik** desarrollaron trasplantes haploidénticos o mitad compatibles. En este caso, uno de los padres, la mayoría de los hermanos o hermanas, y todos los hijos del paciente serán medio compatibles. Desde que fue pionero en la terapia, el Centro de Cáncer Kimmel ha realizado más de 200 trasplantes semicompatibles, ha curado a pacientes con cáncer a la sangre, con anemia de célula falciforme, y otras enfermedades. Los pacientes son tratados con una droga inmunosupresora llamada ciclofosfamida luego del trasplante para disminuir las complicaciones que resultan de una compatibilidad de tejidos menos que perfecta. Las células de la médula son inmunes a la droga y vuelven a poblar la sangre y el sistema inmunológico con células sanas.

Hasta la fecha, siete pacientes han sido tratados por anemia de célula falciforme, seis están sanos, y ninguno padeció complicaciones inmunológicas.

Entre las historias de éxito está la de Pamela Newton. Por más de 15 años sufrió de dolor paralizante por estar lisiada. Era tan agudo el dolor, que era hospitalizada al menos dos veces al mes donde se le administraba dosis diaria de medicamento para aliviarle el dolor. Actualmente, luego de un trasplante semi-idéntico, ella está curada. Quince años atrás, tuvo que dejar la universidad debido a la debilitante enfermedad. Hoy en día, ella está sin dolor y matriculada en la escuela de teología.

Cuando los investigadores sacaron la metilación del ADN de los genes, utilizando para ello una combinación de azacitidina-5 y una droga conocida como inhibidor de HDAC por su capacidad para bloquear histonas, los espirales se soltaron, y se restauró en alguna medida la expresión de los genes.

Resulta aún desconocido lo que gatilla los cambios en la estructura de la cromatina que promueven el cáncer. Baylin sospecha que algo de ello se debe a agresiones ambientales continuas a las células, tales como la inflamación crónica. Debido a que las células tratan de renovarse y reparar tejidos una y otra vez, algo se rompe, las alteraciones epigenéticas se acumulan, y algunas células se bloquean en este estado primitivo. Como consecuencia, algunas células aprenden a vivir fuera del contexto de su ambiente normal y comienzan a expandirse autónomamente más allá de los límites de los mecanismos de control de células normales.

Con fondos de la institución "Stand Up To Cancer", Baylin y su equipo trasladaron sus descubrimientos de laboratorio a la clínica con estudios en pacientes con cáncer al pulmón, mama y colon. Gracias al aprendizaje brindado por antiguos ensayos clínicos de leucemia, los nuevos estudios de pacientes combinan el agente desmetilante azacitidina-5 del ADN con inhibidores de HDAC específicamente hecho de histonas para detectar tanto la metilación anormal de genes como las alteraciones al conglomerado de ADN que ayudan a mantener a raya las células cancerosas.

Es un concepto nuevo. En lugar de atacar y destruir células que se replican como lo hacen en forma estándar las drogas de quimioterapia, lo que hace realmente esta terapia es reprogramar células para que se comporten más como células normales. Las respuestas clínicas en pacientes con cáncer al pulmón que han durado por bastante tiempo después de que el tratamiento ha terminado, indican que está funcionando. En los casos de ensayos de cáncer al colon y al pulmón, aún es muy temprano para evaluar, sin embargo, Baylin y equipo están optimistas de que verán resultados favorables también en estos cánceres.

Utilizar drogas que combatan específicamente los mecanismos anormales permite a los investigadores darle a los pacientes dosis menores y aún así mantener la eficacia. Ellos creen que las dosis menores les permiten dar con el objetivo epigenético sin interferir con la actividad de otros genes que no estén en la mira. Como consecuencia, el daño colateral a células normales ha sido menor, con pocos y suaves efectos laterales, entre los cuales tenemos fatiga, poca disminución en los conteos de los glóbulos de la sangre, e irritación en el sitio de la inyección.

Esto constituye un gran contraste para los estudios realizados en los años 70 y 80 cuando se usaba altas dosis de droga y todo se abandonaba porque las drogas eran muy tóxicas. "Reducimos la dosis y agregamos un inhibidor de HDAC y estamos trabajando para probar mediante ensayos clínicos lo que ya sospechábamos; que la combinación de las dos drogas es segura y funciona mejor que cada una por separado", afirma Baylin.

En ensayos clínicos anteriores, los médicos científicos Charles Rudin y Rosalyn Juergens están teniendo mucho éxito en pacientes con cáncer al pulmón. Pacientes que han fallado en al menos tres intentos con quimioterapia estándar están teniendo resultados. "Incluso estamos viendo respuestas a la metástasis. Lesiones en el hígado, hasta donde se ha propagado el cáncer al pulmón, están desapareciendo, dice Baylin. "No estamos hablando de una cura, pero se trata de regresiones duraderas del peor estado de la enfermedad. De modo que, quizás estemos en una etapa donde estamos empezando a controlar incluso los cánceres más difíciles".

Baylin y su equipo están ahora listos para trasladar la terapia a pacientes con cáncer en etapa temprana, justo después de cirugía para prevenir la recurrencia del cáncer.

La paciente Myra Thompson de 66 años es una de las pacientes que se ha beneficiado de la nueva terapia.

Luego de haber sido diagnosticada con cáncer al pulmón de células pequeñas, empezó con quimioterapia. A pesar de seis meses de tratamiento, el cáncer siguió desarrollándose. Sin más opciones, el oncólogo local que ella consultaba cerca de su casa en Harrisburg, Pensilvania, le dijo que la tendría que derivar a un centro de cáncer más grande. "Le dije que me derivara al Hospital de Johns Hopkins", dice Thompson.

Bajo la supervisión de Juergens, ella empezó tratamiento con la droga desmetilante azacitidina-5 en combinación con un inhibidor de HDAC. Su cáncer no se ha desarrollado desde entonces. Thompson va al Centro de Cáncer Kimmel una vez al mes por 10 días ambulatoriamente durante los cuales le administran una píldora y le colocan una inyección en el abdomen. Aparte de sentirse un poco cansada y de perder un poco de peso, Thompson no ha sentido otros efectos laterales. "Me siento muy bien", dice. "Veo gente con cáncer al pulmón que no se siente tan bien como yo. Yo les recomiendo ir al Johns Hopkins y ser parte de este ensayo de investigación".

A pesar del éxito de los ensayos, Baylin dice que aún hay desafíos por pasar. "Estamos volviendo al laboratorio para aprender a personalizarlo. Necesitamos desarrollar una huella dactilar molecular que nos dirá a qué pacientes ayudará y a cuáles no".

El hecho de revivir la azacitidina-5 puede ser un indicio de un cambio en la cultura del cáncer. "Los ensayos clínicos han sido diseñados para encontrar la dosis más alta tolerable, pero esto no va a funcionar para esta droga en particular y para otras terapias diseñadas para medicina personalizada", dice Baylin.

A diferencia de las terapias para el tratamiento del cáncer que el mundo conoce hasta ahora en que se eliminan células indiscriminadamente -las cancerosas y las normales- esta nueva generación de terapias orientadas a propósitos específicos no mata células directamente. En vez de eso, esperamos que estas terapias reprogramen las células cancerosas para que se maten ellas mismas.

UN NUEVO PARADIGMA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE LA DROGA CONTRA EL CÁNCER

El mundo del cáncer ha creado un cisma entre los investigadores que trabajan para combatir el cáncer. La ciencia y los tratamientos correspondientes han sido colocados en compartimentos estancos relacionados al lugar del cuerpo donde comienza un cáncer -hay uno para el cáncer al pulmón, otro para el cáncer de mamas, incluso otro para el cáncer de colon, y suma y sigue.

Esto parecía tener sentido antes de los últimos avances en la genética del cáncer que muestran claramente que la huella digital genética de un cáncer puede revelar más acerca de cómo se va a comportar un cáncer que las implicancias que éste pueda tener en la ubicación que tenga en el cuerpo. También explica por qué pacientes con cánceres aparentemente similares, que se originan en el mismo lugar en sus cuerpos, a menudo tienen respuestas muy diferentes al tratamiento.

Cada vez más, los expertos han llegado a creer que este fraccionamiento por lugar de origen del cáncer es contraproducente. El director del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**, cree que lo anterior también es un factor clave de que la investigación de la droga sea tan costosa y fracase frecuentemente.

"A menudo en los ensayos no se puede predecir el efecto de las drogas, pero es porque las probamos en todas las personas", dice Nelson. "Necesitamos empezar a probarlas en los pacientes, basándonos en el perfil genético de sus cánceres, no en donde estos cánceres están ubicados. Este es el tipo de paciente en donde estas drogas pueden funcionar". Nelson piensa que este cambio en el paradigma del descubrimiento de la droga no nos asegurará que el mejor tratamiento llegue al paciente correcto, pero apurará el nuevo desarrollo de la droga y reducirá los costos drásticamente.

"Hoy en día nos cuesta US\$ mil millones y 15 años desarrollar una droga. Si cambiamos la forma de hacer los ensayos clínicos podremos desarrollar drogas en menos años y reduciríamos los costos a un par de millones de dólares", dice Nelson. "Ahora que podemos obtener información del genoma del cáncer de todos, deberíamos empezar a probar las drogas en las poblaciones donde éstas pueden ayudar -aquéllas con las alteraciones genéticas cuyo objetivo es la droga-".

Señala a la droga Avastin como ejemplo. Actualmente, la droga está manchada por la controversia por su uso en el cáncer de mamas. ¿Funciona o no? Algunas mujeres se están beneficiando de su uso, pero cuando

se analiza la información de todas las pacientes con cáncer de mama, se comprueba que es muy ineficaz. Nelson cree que los investigadores debieran abocarse a las mujeres a quienes el Avastin ha ayudado, descifrar el mecanismo y probarlo en aquellas pacientes donde les pueda servir. "Si tratamos sólo a aquéllas que se beneficiarán, la información inmediatamente se ven mejor; mejoramos los resultados de la paciente, y ahorramos dinero. De esto es justamente de lo que se trata la medicina personalizada".

Es un modelo que a Nelson le gustaría ver que se adoptara en todos los ensayos de drogas, y en uno especialmente en el que está trabajando en el Centro de Cáncer Kimmel.

Un ejemplo de esto es el Programa de Ensayos Clínicos de Fase I, dirigido por los expertos en el descubrimiento de la droga del cáncer **Michael Carducci** y **Michelle Rudek** y co-dirigidos por los científicos clínicos **Nilofer Azad** y **David Cosgrove**. Los ensayos están diseñados más en torno a características celulares de los tumores que al tipo de cáncer y tienen una mezcla de pacientes con muchos diferentes tipos de cáncer, característica que según Carducci se va a hacer más común con la medicina de cáncer personalizada.

"Hablamos de que el cáncer son cientos de enfermedades, pero basados ahora en la nueva forma de entender la genética, podrían ser realmente 500 tipos de enfermedades", afirma Nelson. "Si es definido por las características genéticas, sólo al cáncer de mama le corresponden seis enfermedades diferentes".

Este modelo expandido de desarrollo de la droga proporciona un mayor acceso a nuevas drogas para todos los pacientes, pero especialmente a pacientes con los peores cánceres. La mayoría de los pacientes que reciben drogas en los ensayos de Fase I tienen cánceres que se han propagado y que probablemente no pueden ser ayudados con terapias estándares.

Entre los 15 o más estudios que se están desarrollando actualmente está un ensayo de inhibidores de IGF (por su sigla en inglés, Factor de Crecimiento tipo Insulínico). Los investigadores han descubierto que el sendero del IGF está alterado en muchos cánceres. Cosgrove lo describe como un sendero a favor de la supervivencia que ayuda a crecer a los tumores. Ellos tienen estudios que apuntan a la epigenética, la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), y otros objetivos comunes relacionados con el cáncer, incluyendo el sendero del erizo y el gen bcl-2.

"Estamos tendiendo un puente entre la ciencia básica y la ciencia clínica", dice Azad.

Cómo preparar a la próxima generación de médicos y científicos oncólogos

Todos los años, la Escuela de Medicina de Johns Hospital recibe miles de postulaciones para llenar sólo unas cien vacantes. Muchos más vienen a estudiar como estudiantes graduados. Los mejores de ellos se convierten posteriormente en la facultad de Johns Hopkins. Ellos constituyen la razón

por la cual la tradición de excelencia se mantiene aquí. Durante el proceso de formación de la nueva generación de investigadores y médicos, nos damos cuenta de que los nuevos enfoques en el laboratorio y en la clínica empiezan también con nuevos enfoques en la educación médica.

Leisha Emens es médico clínico y científica con un M.D. y PhD. Cuando ella trabaja en el laboratorio, está siempre pensando en cómo traspasar sus descubrimientos a los pacientes. Cuando observa a los pacientes, se pregunta qué podría aprender en su laboratorio para mejorar el cuidado de ellos.

Cuando el director del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**, le preguntó a su comité de educación, del cual Emens es miembro, por ideas para un curso de oncología que pudiera preparar y motivar a jóvenes médicos clínicos e investigadores oncológicos, ella propuso que los científicos y médicos clínicos intercambiaran puestos de trabajo.

Los científicos de laboratorio aprenderían cómo los médicos clínicos oncológicos cuidan a los pacientes, y los médicos clínicos aprenderían ciencia de laboratorio.

Trabajando con los colegas Fred Bunz, Jim Herman, Stuart Grossman, Sara Sukumar y Kala Visvanathan, escribieron el texto *Principios fundamentales del cáncer: causa de una cura*.

“Queríamos sentar las bases para establecer la colaboración entre el laboratorio y la clínica inmediatamente”, afirma Emens. “Este tipo de cooperación es especialmente relevante en el Centro de Cáncer. Hay tanta más ciencia involucrada en lo que hacemos, y queremos inculcar esta filosofía desde el comienzo en nuestros médicos jóvenes y científicos que se están formando”.

El Centro de Cáncer Kimmel es conocido por ser líder en investigación traslacional, descubrimiento que se extiende más allá de los confines del laboratorio para mejorar rápidamente el cuidado del paciente. “Hacemos esto mejor que nadie”, dice Nelson. “Parece tener sentido que también lo enseñemos”.

El curso saca a los estudiantes fuera de sus zonas de comodidad y los desafía a pensar de una manera diferente.

Will Hendricks es un estudiante graduado que llegó al Centro de Cáncer Kimmel desde el Estado de Arizona para trabajar en el laboratorio del mundialmente famoso investigador de la genética del cáncer, **Bert Vogelstein**. Pasa prácticamente todo su tiempo en el laboratorio, desarrollando un novedoso mecanismo para meter genes en células cancerosas. Este curso le proporcionó una especial oportunidad para explorar los aspectos clínicos de su trabajo. “Fue útil aprender cómo un médico clínico se aproxima a las cosas. Aunque mi trabajo está en último término destinado a ayudar a los pacientes, no trabajo directamente con los pacientes como lo hacen ellos”, dice Hendricks. Nunca había tomado un curso donde tuviera que interactuar con un médico clínico sobre casos

reales de pacientes. He aprendido más en este curso que en gran parte de los otros que he tomado”.

“Trabajar con médicos me ayudó a visualizar que mi investigación podría parecerse a una terapia y presentar las cosas de una manera que no hubiera considerado”, afirma Hendricks.

Hendricks y otros que tomaron el curso, trabajan con la facultad clínica del Centro para aprender sobre las características clínicas básicas del cáncer y luego llevar casos reales. Al revés, los estudiantes orientados más hacia la clínica aprenden de los investigadores de laboratorio, incluyendo el gusto de liderar junto con el experto en genética del cáncer **Bert Vogelstein** y con el pionero en epigenética **Stephen Baylin**.

“Los médicos necesitan aprender cómo aplicar la ciencia al cuidado clínico”, afirma Emens. “Queremos que ellos (as) piensen acerca de la base molecular de la enfermedad de modo que puedan explorar objetivos terapéuticos, determinar qué droga usar y de qué manera se podría probar mejor en los pacientes”. Emens afirma que los científicos de laboratorio necesitan pensar sobre problemas clínicos que presentan verdaderas necesidades no satisfechas, y cómo aplicarán su trabajo desde la mesa de trabajo a la cama del paciente.

Más allá de nuestros muros

Connie Trimble es una doctora dinámica, totalmente dedicada a sus pacientes. En su práctica de displasia cervical, vio a muchas mujeres con lesiones pre-cancerosas. Algunas se sanaron solas. Pero la gran mayoría, no. Trimble se dio cuenta de que con el virus del papiloma humano como causa de la mayoría de los cánceres cervicales, en las mujeres cuyas lesiones pre-cancerosas iban disminuyendo, el sistema inmune cumplía una función. Ella quería entender exactamente qué función cumplía de manera de poder ayudar a las mujeres cuyas lesiones no regresaron. Sentía que se lo debía a sus pacientes. “Simplemente no podía continuar tratando sus enfermedades, sin tratar de descubrir qué las estaba causando y qué las hacía más resistentes que otras”, dice Trimble.

Cinco años atrás aprovechó una oportunidad cuando se enteró de una reunión en los laboratorios de Cold Spring Harbor que Hy Levitsky, experto en inmunología del cáncer del Centro de Cáncer de Kimmel, estaba ayudando a organizar. Sólo se podía ingresar por invitación y ella no estaba en la lista de invitados. Los que asistían eran realmente la crema y la nata en inmunología básica. Además de Levitsky, este grupo de expertos de científicos básicos incluían a Carl June de la Universidad de Pensilvania, Jim Allison del Memorial Sloan Kettering, y Phil Greenberg del Centro de Cáncer Fred Hutchinson. “Entré en la oficina de Hy y le pregunté, “¿Puedo asistir a tu reunión?” Levitsky, un poco sorprendido al principio, le dijo que sí. Reconociendo la importancia de que los mundos de la medicina clínica y de la ciencia básica se debían unir para resolver el problema del cáncer, posteriormente la invitó a dar charlas sobre sus experiencias clínicas.

De ahí en adelante, Trimble empezó a asistir a otras reuniones claves de inmunología y a interactuar con líderes en la materia como Ian Frazier de Australia que fue pieza clave en el desarrollo de la vacuna Gardasil

HPV. Orientada y apoyada por Levitsky y por Diane Hayward, directora del Programa de Oncología Viral del Centro de Cáncer Kimmel, Trimble tiene ahora un espacio en el laboratorio y se ha ganado cuatro subsidios de investigación traslacional del Instituto Nacional de Cáncer.

Ella está dedicada a lesiones cervicales que son precursoras del cáncer cervical. Casi un cuarto de las pacientes se va sin ningún tratamiento médico. Aunque las células inmunológicas T que circulan en la sangre han sido el foco de mucha investigación, Trimble, en cambio, decidió observar la reacción inmunológica dentro del tejido cervical. "Cuando uno tiene gripe, las células T que reaccionan a ella se alojan en el pulmón. Cuando se tiene diarrea, las células T se activan en los intestinos. Entonces, parece tener sentido que en las lesiones cervicales, debemos observar el tejido cervical para entender la respuesta inmune", explica Trimble.

Trimble empezó una colaboración interSPORE con **Rachael Clark** de la Universidad de Harvard. Los SPORE son proyectos especializados fundados por el Instituto Nacional del Cáncer para apurar la transferencia de descubrimientos de investigación al cuidado del paciente.

Clark utilizó muestras de piel del tamaño de la punta de un afiler que sobraron de operaciones de cirugía plástica para ver si podía aislar células T. Resultó ser que había más células inmunológicas en las células de la piel que en la sangre. Basándose en este trabajo, Trimble comenzó a trabajar con Clark, enviándole muestras de tejido cervical. Juntas están estudiando células cervicales T para descubrir mediante qué signos celulares las células T se están desplazando al tejido cervical, qué signos les indican que se queden, y cuáles activarían el sistema inmunológico.

De hecho, descubrieron que los pre-cánceres cervicales producen una respuesta inmunológica cervical. Las células T viajan a la cervix, pero son incapaces de llegar al tejido debido a que una señal bioquímica les indica que no salgan de los vasos sanguíneos hacia el tejido cervical. Como consecuencia, los soldados inmunológicos no pueden actuar en contra de las lesiones pre-cancerosas. Las lesiones continúan haciendo sus propios vasos sanguíneos, nutriéndolos, y además manteniendo fuera a las células T.

En los ensayos clínicos, Trimble está utilizando descubrimientos de su trabajo con Clark para desarrollar formas de lograr que las células T ingresen. Uno de los métodos permite el uso de una sustancia aplicada directamente al cervix que cambia el estado "pegajoso" de los vasos, permitiendo de ese modo que las células T hagan su trabajo. Otro método observa el lugar donde se coloca la vacuna. Trimble está explorando si dicho lugar hace una diferencia respecto a cuán bien funciona la vacuna. Ella está comparando la inyección estándar de la vacuna con una penetración de vacuna sin aguja que literalmente hace explotar la vacuna en la piel al igual que lo hace la inyección directamente hacia el cervix. Trimble cree que hacer penetrar la vacuna directamente a su objetivo puede aumentar su actividad.

Ella reconoce que sus colaboraciones con líderes en el campo de la inmunología han sido instrumentales en el avance de la comprensión y

tratamiento del cáncer cervical. Trimble quiere devolver la mano. Recientemente ha dado Grand Rounds [presentación de un problema médico y su correspondiente tratamiento a una audiencia de médicos, residentes, y estudiantes de medicina] en el Centro de Cáncer MD Anderson, y actualmente le está haciendo una mentoría a uno de los miembros de su facultad. "Para nosotros es importante trabajar unidos como institución, pero igualmente relevante para nosotros es traspasar los muros de nuestros hospitales y llegar a nuestros colegas en otros Centros", afirma Trimble. "En última instancia, ésta es la única forma de traspasar el conocimiento".

Un descubrimiento astronómico para los pacientes con cáncer

Hay pocas instituciones que hacen investigación traslacional -es decir, ciencia que va más allá de aumentar el conocimiento para dedicarse a cambiar realmente el curso de la enfermedad humana- tan bien como Johns Hopkins. Quizás la clave de este éxito ha sido la voluntad de médicos clínicos y científicos por traspasar los muros de las instituciones médicas para beneficiarse de la competencia de ingenieros, físicos, astrónomos, químicos y matemáticos; otras especialidades por las cuales la Universidad es mundialmente reconocida.

Debido a que los avances en tecnología y biología han confluído, la medicina de cáncer personalizada también ha sido posible. Las tecnologías basadas en los genes permitirán muy luego que los médicos detecten con terapia los errores celulares que causan los cánceres de sus pacientes.

Sin embargo, la enorme cantidad de información generada por la nueva tecnología -más extensa que nunca en medicina- han generado un dilema astronómico al tratar de usarla en beneficio de los pacientes.

El Departamento de Física y Astronomía de Johns Hopkins ha sido parte de la Investigación "Sloan Digital Sky" para investigar grandes franjas del cielo nocturno rápida y repetidamente en el tiempo para medir las propiedades de 300 millones de galaxias. El archivo de datos del proyecto está encabezado por **Alexander Szalay**, director del Instituto Johns Hopkins para Ciencia e Ingeniería Intensiva de Datos. Su trabajo cubre el ancho espacio que nos cubre.

Para los expertos de la genética del cáncer, los números son similares, pero el universo que ellos estudian está comprimido en un inimaginable pequeño mundo su-microscópico del ADN.

La próxima generación de tecnología de secuenciación de genes investiga y determina simultáneamente la secuencia de hasta 200 millones de piezas de ADN y, en el proceso, genera millones de puntos de información.

Un científico del Centro de Cáncer Kimmel calculó en una oportunidad que si el ADN de todos los empleados de Johns Hopkins se extendiera de principio a fin, llegaría hasta el final del universo ida y vuelta. Por eso, quizás es dable pensar que los métodos para analizar y darle sentido a esta inmensa cantidad de datos de secuenciación de genes proviene de la ciencia astronómica.

En la exploración del cielo nocturno, el desafío más grande era resolver cómo fabricar computadores que no sólo pudieran almacenar grandes cantidades de información sino también realizar análisis interactivos al vuelo. Szalay y su equipo construyeron una nueva arquitectura computarizada que hace fáciles y rápidas estas exploraciones de datos a gran escala. Trabajando codo a codo con este equipo, nuestros científicos han aplicado las mismas técnicas a la medicina del cáncer, revisando millones de piezas de ADN e identificando genes sobre expresados o bajo expresados en el cáncer y determinando qué información era importante y cuál se podía descartar.

“Estamos avanzando porque estamos estableciendo colaboraciones entre disciplinas que no colaboran típicamente”, afirma el experto del Centro de Cáncer Kimmel, **William Nelson**. “Al utilizar la gran riqueza de recursos en el Johns Hospital, le estamos mostrando al mundo cómo hacer medicina personalizada”.

De la mesa de trabajo a la cama del enfermo QUE LAS CÉLULAS INMUNOLÓGICAS VUELVAN A SER LOS SOLDADOS DEL CUERPO

Terapia experimental tiene impresionantes resultados en pacientes

Restaurar la capacidad del sistema inmunológico para detectar y atacar el cáncer no es tarea fácil. Algunas terapias, como las vacunas contra el cáncer, instan a las células inmunes del cuerpo del paciente para atacar el cáncer. Otras usan anticuerpos, que son proteínas que atacan y se fijan a ciertas moléculas en la superficie de los tumores o en las células promotoras de tumores.

Los anticuerpos, que pueden producirse masivamente en el laboratorio y ser modificados genéticamente, incluyendo Erbitux, Herceptin, y Rituxan, son el foco de las drogas contra el cáncer más recientes y mejor conocidas aprobadas por la FDA.

Existe una terapia experimental que está demostrando ser una promesa y que constituye el foco de estudios de laboratorio y ensayos clínicos liderados por los investigadores **Julie Brahmer** y **Suzanne Topalian** en colaboración con otros centros médicos y con Medarex/Bristol-Myers Squibb. “Creemos que la inmunoterapia como la que estamos estudiando nos ayudará a sacar el velo sobre las células cancerosas dentro del cuerpo de modo que las células inmunes puedan encontrarlas y destruirlas”, afirma Brahmer, investigadora principal del ensayo clínico en Johns Hopkins.

La nueva droga, el MDX-1106, un anticuerpo fabricado genéticamente, ayuda a restaurar la capacidad de las células inmunológicas anti-cáncer a reconocer y atacar células malignas. Se encarga de bloquear una molécula inhibitoria llamada “muerte programada-1” (PD-1, por su sigla en inglés) encontrada en la superficie de células atacadoras del cáncer del sistema inmunológico. “La idea fue probar una droga que bloquea la PD-1 de modo que pueda bloquear la respuesta inmunológica al cáncer”, afirma Topalian, director del Programa Melanoma del Centro de Cáncer Kimmel.

Un estudio en fase inicial incluyó 39 pacientes con cánceres avanzados, incluyendo melanoma de cáncer de piel, cáncer al pulmón, cáncer a la próstata, cáncer al riñón y cáncer de colon que no mejoraron con las terapias estándares.

Los pacientes recibieron una sola dosis de la droga intravenosa, y aquellos que reaccionaron bien recibieron dosis adicionales como pacientes externos. Un paciente con cáncer de colon tuvo una remisión completa y ha estado libre de la enfermedad por casi tres años. Dos pacientes más, uno con melanoma y otro con cáncer al riñón, experimentaron una remisión parcial que ha continuado desde el comienzo de la terapia tres años atrás.

Charles Payne es protagonista de una de las historias exitosas de pacientes. Él se ha sometido a múltiples terapias antes de recibir el MDX-1106.

Por más de nueve meses, antes de su biopsia en 2001, sufrió un dolor que lo debilitaba, con una intensidad nunca antes experimentada por él. Cuando su riñón fue finalmente biopsiado reveló cáncer.

“Aunque era un viaje de tres horas desde mi casa, le dije a los doctores que quería ir a Johns Hopkins”, dice Payne. “Estoy seguro de que estaría muerto si no hubiese tomado esa decisión. Es un viaje largo para mí, pero vale la pena”. Desde ese día, él ha hecho el viaje de 507 kms 23 veces.

La cirugía para remover el riñón lleno de cáncer fue un éxito. Otra ida a pabellón y esta vez se necesitó un equipo especializado de cirujanos cardíacos, torácicos y urológicos para extraer un tumor que se había encapsulado entre su pulmón, la membrana alrededor de su corazón y la vena cava, una gran vena que lleva sangre al corazón.

Él se recuperó, pero en 2006, el cáncer volvió; seis lesiones juntas. Una serie de terapias experimentales hicieron muy poco por disminuir el cáncer, por eso cuando su oncólogo del Centro de Cáncer Kimmel, el Dr. Charles Drake sugirió una terapia nueva que utilizaba MDX-1106, Payne estaba escéptico. Sin embargo, luego de sólo tres tratamientos con la droga, su cáncer prácticamente había desaparecido y se ha mantenido así.

Otros pacientes están teniendo resultados similares. Bonnie Marston, 54 años, no tenía un signo visible de cáncer a la piel, no tenía lesiones a la piel que le advirtieran de algo anormal. Una protuberancia en su axila la hizo visitar a su doctor. Una biopsia en un hospital local determinó que el quiste sospechoso era un melanoma, un tipo de cáncer muy agresivo. Un escáner CT reveló algo peor aún. El cáncer se había propagado al hígado.

Después de escuchar el chocante y desalentador diagnóstico, el residente de Luray, Virginia, pidió que la paciente fuera referida a Johns Hopkins. Bajo el cuidado del Dr. **William Sharfman**, Marston comenzó una serie de tratamientos estándares con interleucina-2, un apoyo en la terapia de melanoma, y otras drogas anti cáncer pero sin resultado. Su cáncer no disminuía, y ahí es cuando la investigadora clínica **Julie Brahmer** sugirió la terapia experimental basada en la inmunología que estaba teniendo resultados prometedores en el cáncer de riñón, colon y melanomas.

A instancias de su hija adolescente, Marston decidió intentarlo. Su cáncer disminuyó significativamente y ella sigue estando bien sin tratamiento adicional. "Mi cáncer no ha desaparecido completamente, pero tampoco ha crecido", dice Marston.

Para descifrar exactamente cómo funciona el MDX-1106, Topalian y colegas han vuelto al laboratorio. Con fondos procedentes de Medarex/Bristol-Myers Squibb*, el NIH, y la Alianza Investigadora del Melanoma, están estudiando biopsias de tumores y de células inmunológicas provenientes de pacientes que recibieron la droga. Descubrieron que la droga se mantiene fija en las moléculas PD-1 o en las células inmunes hasta por dos meses después de administrarla, indicando el potencial de una actividad anti-tumoral de larga duración. Otros estudios de muestras tumorales realizados por los investigadores Lieping Chen, Janis Taube y Robert Anders revelaron altos niveles de otra molécula, la B7-H1, socia de la PD-1, que parece correlacionarse con respuestas a la terapia bloqueadora de la PD-1. Como consecuencia, Chen cree que la B7-H1 puede ser un buen marcador para identificar pacientes que puedan responder al tratamiento. Se espera que el trabajo continuo desde su escritorio como investigador líder de inmunología del cáncer, Drew Pardoll, junto con Christian Meyer y Drake, develen todavía más los mecanismos celulares por los cuales el MDX-1106 y otras drogas similares funcionen y guíen futuros estudios clínicos.

Entre ellos hay un nuevo estudio liderado por Brahmer, Topalian, y equipo que prueban drogas y bloquean el B7-H-1 en células tumorales. Últimamente, consideran aumentar la efectividad de la terapia combinándola con vacunas anticáncer y otras drogas anticáncer.

EL PROYECTO FRANKSTEIN

Recolectar información de muchos pacientes lleva a realizar una acción individualizada de la terapia de radiación

La oncología de radiación es única entre las especialidades del cáncer en el sentido de que es intrínsecamente dependiente de equipos tecnológicamente avanzados. Estos aparatos emiten haces de rayos-X destinados a destruir tumores en forma precisa. Esta tecnología, siempre en desarrollo, hace difícil la investigación clínica. Durante los pocos años que toma completar un ensayo clínico, la tecnología ya ha evolucionado haciendo que la pregunta original sea irrelevante.

El físico de oncología de radiación **Todd McNutt** ha desarrollado su propio sistema, llamado "Oncospace", para mejorar más rápidamente el cuidado clínico. El sistema usa anatomía, distribuciones de dosis de radiación, toxicidad, y datos de resultados de pacientes anteriores para mejorar la terapia para aquéllos que van a tratarse.

Trabajando conjuntamente con colaboradores de los Programas de Astronomía y Ciencias de la Computación y Física de Johns Hopkins,

McNutt y su equipo han creado una base de datos analítica que hace converger los datos de la terapia de radiación en un sistema computarizado y complejo. Permite el análisis de los mejores resultados, las terapias que funcionaron, y por el contrario, aquéllas con resultados menos que favorables para crear el plan de tratamiento óptimo.

Cada vez más, la investigación del cáncer se lleva a través de datos. El sistema computarizado de McNutt no es una excepción. Investiga los datos de pacientes anteriores para revelar similitudes entre tumores y su relación con órganos y tejidos críticos que quieren separar de la radiación. El sistema encuentra el conjunto de órganos críticos de todos los pacientes en el mismo sistema. Este "método Frankenstein" proporciona información de primera línea acerca de hasta cuán buena puede llegar a ser una distribución de dosis de radiación por un lado, y por otro qué niveles de riesgos de toxicidad potencial puede tener el paciente. Luego, la información es utilizada para automatizar y asegurar calidad en la planificación del tratamiento de radiación. Así como la secuenciación del gen del cáncer usa datos de millones de muestras de ADN para establecer patrones en la expresión del gen, así también el modelo de McNutt utiliza datos de pacientes tratados con terapia de radiación para revelar patrones en los resultados de los pacientes.

"El trabajo de Todd es una de las primeras demostraciones de cómo podemos desarrollar grandes bodegas de datos de información de pacientes recolectados, de pacientes tratados previamente y usarlos para tomar decisiones sobre tratamiento individualizado para nuevos pacientes", afirma Theodore DeWeese, Director de Oncología de Radiación y de Ciencias de Radiación Molecular.

El objetivo de la terapia de radiación es entregar las dosis más altas de radiación directa precisamente a los tumores. Las dosis menores de radiación apuntan a tejidos de alto riesgo en torno al tumor y cercano a los nodos linfáticos que potencialmente podrían albergar pequeñas cantidades de células cancerosas invisibles, que si no son tratadas pueden permitir la reincidencia del cáncer.

Tan importante como destruir con radiación el tumor y tejido de alto riesgo en torno a él, es no destruir las estructuras claves, órganos y tejido normal que podrían ser dañados irreparablemente por la radiación. La médula espinal, el tallo cerebral, y el esófago son ejemplos de estructuras claves. En los cánceres de cabeza y cuello, la glándula parótida es una estructura clave. McNutt afirma que el daño a la glándula puede destruir permanentemente la función de las glándulas salivales. La incapacidad para producir saliva puede afectar substancialmente la calidad de vida de los pacientes ya que les puede ocasionar sequedad de boca crónica y dificultad para comer.

El método Frankenstein de McNutt está siendo probado actualmente en cánceres de cabeza, cuello, y pancreático. Existe evidencia anterior

*Nota del editor: Brahmer, Topalian, Drajke, y Pardoll han servido como consultores a Medarex/Bristol-Myers Squibb. Topalian y Pardoll también han recibido fondos de la empresa para su investigación.

que muestra que el método mejora considerablemente la calidad del plan del tratamiento y la capacidad de afectar a órganos claves. Como consecuencia, están planificando expandir el tratamiento a cáncer de tórax y otros.

El descubrimiento casual de un gatillador del cáncer

Un equipo de científicos del Centro de Cáncer Kimmel descubrió por azar el camino que lo llevaría a nuevos hallazgos sobre el cáncer.

Esto ocurrió cuando los estudiantes postdoctorales **Chris Strock** y **Eric Nakakura** trabajaban en el laboratorio del experto en biología de cáncer **Barry Nelkin** y se encontraban leyendo un artículo que describía cómo las células neurológicas forman el cerebro en desarrollo. Ahí se informaron de que algunas células se separan de otras células neurológicas, migran e invaden otras células. Estaban impresionados de cuán similar era ese proceso a la metástasis del cáncer, la forma en que las células se separan del tumor original y se diseminan a otras partes del cuerpo.

Se enteraron en ese mismo artículo que el mecanismo biológico que permite a las células neurales migrar e invadir el tejido circundante era controlado por una enzima llamada CDK5. La enzima no había sido muy estudiada por los científicos del cáncer de modo que decidieron tener una mirada más cercana en el laboratorio y descubrieron que bloqueando la CDK5 detenían la propagación del cáncer de las líneas de células cancerosas de la próstata en más de un 75%.

Mientras tanto, Nelkin asistía a una presentación de la conferencia semanal de investigación traslacional del Centro de Cáncer Kimmel conducida por el científico de cáncer pancreático, **Anirban Maitra**. "Pensé que el cáncer pancreático, uno de los más agresivos y de más rápida expansión, también sería un buen lugar para buscar esta enzima", decía Nelkin. Maitra estaba de acuerdo.

Uno de sus primeros experimentos era descubrir si la CDK5 tenía algún efecto sobre la capacidad de las células cancerosas de migrar, formar cánceres, y hacer metástasis. ¿Cómo es, entonces, se preguntaban Nelkin y Maitra, que la CDK5 funciona para promover el crecimiento pancreático y su propagación?

La respuesta estaba en un sendero celular conectado a la enzima CDK5 que desempeña una función clave en el crecimiento del cáncer. El sendero, conocido como RAL, controla la forma como las células se mueven. Sin la CDK5, la actividad del sendero de RAL se mantuvo baja, pero cuando se reactivó con la enzima, las células se agruparon en tumores nuevamente.

"El RAL es un sendero significativo porque es uno de los tres senderos principales controlados por un conocido gen del cáncer llamado RAS, que es anormal en más del 90% de los cánceres pancreáticos y un importante objetivo de terapia", afirma Maitra. "Los científicos ya han encontrado drogas que pueden detectar proteínas en los dos otros senderos, pero han estado tratando por más de una década de desarrollar drogas que apunten a proteínas RAL. La mayoría de los esfuerzos han

sido vanos debido a la forma impenetrable de las proteínas".

Nelkin sugiere que ahora los esfuerzos se dirijan a las drogas que apuntan a la CDK5 más que al RAL. "La CDK5 tiene la capacidad de cerrar el sendero RAL y es una proteína más adecuada para el desarrollo de drogas". En estudios de laboratorio en proceso, los científicos descubrieron que al bloquear la CDK5 en conjunto con los otros dos senderos se detiene el crecimiento de células cancerosas.

El plan de ellos es trabajar con empresas farmacéuticas para probar su tratamiento en modelos animales.

LAS MATEMÁTICAS PARA CURAR EL CÁNCER

La investigación es impulsada por los datos. No hay traspaso de investigación a cuidado del paciente, no hay medicina del cáncer personalizada, si no podemos traducir los datos que ayudan a conducir la investigación y los equipos clínicos hacia lo que funciona y alejarlos de lo que no.

La tecnología ha avanzado más rápido que la capacidad para analizarla. El creciente campo de las ciencias cuantitativas está tomando un lugar central debido a que los científicos están procurando manejar inmensas cantidades de datos que están siendo generados por estas nuevas tecnologías que nos ayudan a ver y entender la mecánica de la célula cancerosa y el ambiente en que se mueve.

Liderando el cargo en el Centro de Cáncer Kimmel está **Gary Rosner**, nuevo director de este programa que invoca principios de estadísticas y matemáticas para consultas específicas de biología que ayudan a acelerar la aplicación del descubrimiento al cuidado del paciente. Su equipo de diez estadísticos es un grupo único en la ciencia del cáncer. Además de dominar su área -matemáticas- deben saber de biología y tecnología para poder realizar inferencias a partir de estudios pre-clínicos y de laboratorio, y de ese modo ayudar a diseñar estudios clínicos con precisión.

"Quiero que nuestros estadísticos se involucren desde el comienzo cuando el estudio se diseña", afirma Rosner. La tecnología de secuenciación automatizada que se utiliza actualmente para estudiar los genes del cáncer sondea millones de secuencias de ADN. Una diferencia especial en un chip podría afectar la lectura que obtiene. "Si no incorporamos un examen probatorio aleatorio, los resultados que obtengamos podrían estar relacionados más con una aberración en la máquina que con biología", explica Rosner. Su trabajo procura asegurar que los resultados estén relacionados con la biología humana y no simplemente con las idiosincrasias del equipamiento.

Más que trabajar desde la periferia de los programas de investigación, Rosner quiere que su equipo colaborador sea parte integral de ellos, asistiendo a las reuniones de laboratorio y trabajando directamente con los investigadores. Cree que la comunidad científica necesita cambiar el paradigma de los ensayos clínicos de la Fase I y Fase II para lograr que los nuevos tratamientos lleguen a los pacientes más rápidamente. Está abogando por un diseño de estudio adaptable. "Necesitamos desarrollar métodos que incluyan información de investigación de laboratorio y

de estudio pre-clínicos así como también de otros estudios similares", afirma Rosner. "Si obtenemos fuerza de todos estos elementos, entonces estaremos en condiciones de acelerar el paso de los ensayos clínicos. De este modo, podemos encontrar más rápidamente la dosis correcta para un agente. Si es una droga objetivo [¿fármaco?] podemos determinar más rápidamente si acaso está apuntando a su objetivo pero también si está apuntando a otros objetivos".

Actualmente, los ensayos clínicos en Fase I son propuestos para determinar la dosis más segura y la mejor forma de administrar un nuevo agente. Los ensayos en Fase II siguen explorando el factor seguridad pero también empiezan a mirar si están obteniendo el efecto deseado. Sin embargo, las respuestas impresionantes no siempre están relacionadas con las dosis, señala Rosner, y recomienda combinar ensayos de la Fase I y Fase II. "Debemos mirar más allá de los limitados perímetros de los ensayos de la Fase I y desarrollar una mirada amplia de cómo se relacionan todas las piezas", comenta.

Rosner también hace un llamado a hacer análisis de ensayos clínicos en medio del proceso para determinar a tiempo si estos potenciales tratamientos nuevos son prometedores o no. "Si somos capaces de descubrir que algo no está funcionando, abandonémoslo o volvamos al pizarrón", afirma Rosner. También quiere asegurarse que los pacientes estén recibiendo la mejor opción. Recomienda probar varias terapias potenciales simultáneamente en cada vez más pacientes. Si algunos demuestran ser mejores muestras que otros, el ensayo puede adaptarse no dando la droga a aquellos pacientes que no les está funcionando y dándosela a los que sí les funciona.

También debemos observar cómo interactúan la farmacología y la genética para mejorar potencialmente las respuestas, y al revés, debemos identificar cuándo pueden resultar en un efecto lateral tóxico.

Puesto que estamos comenzando la era de la medicina de cáncer personalizada, Rosner afirma que debemos usar aquellos análisis que indiquen cuáles cánceres responden mejor a ciertas terapias. Por ejemplo, los investigadores han descubierto que los pacientes con cáncer al pulmón que nunca han fumado, a menudo tienen mutaciones del gen EGFR. Como consecuencia, son más propensos a beneficiarse de las drogas que bloquean la señalización de EGFR. Por la misma razón, ahora sabemos que ciertas mutaciones pueden gatillar respuestas tóxicas a ciertos compuestos.

Comprender estas interacciones y utilizar los datos para diseñar y adaptar los ensayos clínicos ayuda a identificar los tratamientos más seguros y efectivos para cada paciente.

Para los niños

MÉTODOS PERSONALIZADOS EN CÁNCER PEDIÁTRICO

Don Small ha asumido una valiente tarea como director del Programa de Oncología Pediátrica del Centro de Cáncer Kimmel. Con sólo una fracción

del dinero que sus colegas reciben como médicos en el cáncer de adultos, y con menos muestras de tumores para estudiar en el laboratorio y en los modelos clínicos, él y su equipo están trabajando por las víctimas más jóvenes del cáncer.

Hay muchos menos casos de cánceres pediátricos que de cánceres adultos -12.000 a 14.000 al año- comparados con el medio millón de cánceres adultos. En consecuencia, la mayoría de los grandes fondos están dirigidos a los cánceres de adultos más comunes. La cantidad limitada de dólares para la investigación junto con los modelos limitados de tumores y los ensayos clínicos a menor escala, hacen de este tipo de investigación lo más difícil en cáncer. Pero, a la vez, si es más difícil, también es más recompensante. El progreso o avance en los cánceres infantiles, explica Smalls, tiene el potencial de salvar décadas de vida.

Small fue el primero en identificar y clonar el gen humano FLT3 y descubrir drogas que podían detectar (target) molecularmente las mutaciones que causan un diagnóstico pobre en la leucemia mieloide aguda (AML, por su sigla en inglés). El experto en cáncer pediátrico, **Patrick Brown**, actualmente está trasladando sus descubrimientos del laboratorio a la clínica.

La leucemia linfocítica aguda infantil (ALL, por su sigla en inglés) es una excepción entre excepciones. Aunque es uno de los tipos más inusuales de los ya infrecuentes cánceres infantiles, es un gigante en cuanto a años de vida amenazados. Actualmente, con sólo 20% ó 40% de pacientes sobreviviendo, tiene las más devastadoras tasas de sobrevivencia de todas las formas de leucemia infantil. Se necesita desesperadamente una nueva metodología, dice Brown.

Brown cree que el FLT3 podría ser lo que permite al cáncer evadir el tratamiento. Él está encabezando un estudio nacional para probar el inhibidor FLT3 en leucemia linfocítica aguda infantil. Brown y su equipo tienen la esperanza de que bloqueando el FLT3 el cáncer responderá a la quimioterapia. Estudios anteriores mostraron que la droga desactiva con éxito al gen, y actualmente están esperando si este gen desconectado hace una diferencia en las respuestas al tratamiento. Para probar definitivamente su efectividad, Brown dice que deberán estudiar 250 a 300 pacientes. Con sólo 70 casos diagnosticados cada año en EE.UU. y Canadá, serían cuatro o cinco años antes de que el ensayo se complete y todos los datos estén incluidos.

Por el momento, Brown también está estudiando el inhibidor de FLT3 en niños con leucemia mieloide aguda que han recaído después de quimioterapia. Alrededor del 20% de los niños con esta enfermedad tienen mutaciones del FLT3, y Brown cree que es una razón clave por la cual los cánceres a menudo vuelven después del tratamiento. Otro estudio relacionado probará el tratamiento del inhibidor del FLT3 como la primera línea de terapia.

En el laboratorio, **Mark Levis** y **Keith Pratz** están trabajando en la próxima generación de inhibidores de FLT3. Las nuevas drogas son más potentes y selectivas para el FLT3. Serán el foco de un estudio colaborativo

de pacientes con leucemia pediátrica en el Centro de Cáncer Kimmel y en otros 13 centros de cáncer a nivel nacional, conocidos por su experiencia en leucemia.

Actualmente, el objetivo de Brown es hacer que los inhibidores de FLT3 y la quimioterapia sean lo suficientemente efectivas como para introducir a los pacientes en una remisión duradera de manera que puedan someterse a un trasplante de médula. "Esperamos que algún día", dice Brown, "los inhibidores de FLT3 y la quimioterapia curaran a estos pacientes de modo que no necesiten un trasplante".

Heather Symons está trabajando actualmente para los pacientes pediátricos que necesitan trasplante de médula para curarse y que sea una opción para más pacientes. En los trasplantes de médula, a los pacientes que se les destruye su médula cancerosa con altas dosis de quimioterapia reciben una médula sana de un donante, libre de cáncer. En el mejor escenario, la médula del paciente y del donante deberían ser perfectamente compatibles. De lo contrario, las células inmunes del donante considerarán a su nuevo huésped como un invasor foráneo y comenzarán a atacar órganos y tejidos, lo que es una complicación que amenaza la vida, conocida como enfermedad de Graft vs. Host (GVHD, por su sigla en inglés).

Los hermanos o hermanas del paciente ofrecen la mejor alternativa de una compatibilidad perfecta, puesto que es muy difícil encontrar este tipo de compatibilidad en un donante no relacionado. Lamentablemente, muchos pacientes que necesitan un trasplante no consiguen 100% de compatibilidad. Aun en los casos en que los doctores son afortunados en localizar un donante no relacionado, el tiempo que toma buscar la base de datos de donantes no relacionados y desempeñar pruebas adicionales es tiempo precioso que muchas veces los jóvenes pacientes no tienen.

Para combatir estos problemas, los investigadores del Centro de Cáncer Kimmel, **Ephraim Fuchs** y **Leo Luznik**, fueron los pioneros en hacer trasplantes de médula con 50% de compatibilidad o haploidenticos. Para los niños, cualquiera de los padres constituye 50% de compatibilidad y generalmente los hermanos también lo son, de modo que es sumamente extraño que un paciente no tenga 50% de compatibilidad dentro de su familia.

Fuchs y Luznik establecieron que los trasplantes de médula 50% compatibles pueden realizarse en forma segura con dosis más bajas de quimioterapia si la droga inmunosupresora ciclofosfamida es administrada después del trasplante. La ciclofosfamida inhibe al sistema inmunológico lo suficiente como para retardar la enfermedad de GVHD y al mismo tiempo permite que las células inmunológicas del donante ataquen las células cancerosas que puedan quedar. Los expertos le llaman a esto el efecto graft vs. tumor. En pacientes que pueden tolerar quimioterapia intensiva, Symons está dirigiendo un ensayo clínico con altas dosis de quimioterapia antes del trasplante haploidentico, seguido por ciclofosfamida. Actualmente, este tratamiento sólo se hace en el Centro de Cáncer Kimmel, y se está tratando de que los trasplantes estén al alcance de más pacientes.

Los resultados del ensayo clínico han sido tan favorables, con seguridad y toxicidad comparables a trasplantes 100% compatibles, que Symons y su equipo los están empezando a usar tempranamente en el tratamiento de leucemias y linfomas, y están explorando su uso en tumores sólidos pediátricos, como sarcomas y neuroblastomas.

Symons y colaboradores también están investigando si las inmunoterapias únicas, tales como darle al paciente linfocitos del donante luego de la ciclofosfamida, pueden ayudar a estimular el sistema inmunológico del paciente para que dé la batalla contra las células tumorales. "El sistema inmunológico se hace tolerante a las células tumorales, y de ese modo debemos despertar el sistema inmunológico del huésped", explica Symons. "Cuando le damos al paciente linfocitos del donante después de la ciclofosfamida, se quedan por un par de semanas y de ese modo conseguimos un ataque temporal contra células tumorales". Symons afirma que es posible que puedan conseguir respuestas más duraderas en la terapia de los linfocitos utilizando otras herramientas para alertar al sistema inmunológico acerca de que las células tumorales son al mismo foráneas y peligrosas, teoría que Fuchs lleva estudiando por muchos años.

A Symons le gustaría ver que estos métodos inmunológicos se usen en etapas tempranas en la terapia del cáncer. "El paradigma necesita cambiar", dice. "Actualmente, utilizamos quimioterapia y todo lo demás, y usamos la inmunoterapia al final. Damos seis meses de quimioterapia y muchas de las células inmunológicas son destruidas. Y luego cuando damos inmunoterapia, ¿qué sistema inmunológico estamos empleando?". Cambiarse a terapias que fomenten la inmunología desde el inicio, dice Symons, podría finalmente ser más beneficioso para los pacientes.

UNA VICTORIA PARA LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

El Acta Farmacológica Justa para Niños

En el pasado, las drogas específicas para el cáncer pediátrico no eran lo suficientemente rentables como para formar parte de las listas de apoyo financiero de las principales empresas farmacéuticas. Ha sido un obstáculo frustrante y significativo para los investigadores que se concentran en cánceres pediátricos. Para sensibilizar a las empresas farmacológicas de drogas, la FDA recientemente estableció "El Acta Farmacológica Justa para Niños" proporcionando incentivos para la industria farmacéutica para que desarrolle y transe drogas contra cánceres pediátricos. La FDA extenderá patentes para empresas farmacológicas de drogas para que realicen estudios en cánceres adultos si además planifican estudiar las drogas en niños. La protección de patentes para estos estudios de cáncer realizados en adultos les da a los farmacéuticos incentivos financieros para extender su trabajo a cánceres pediátricos.