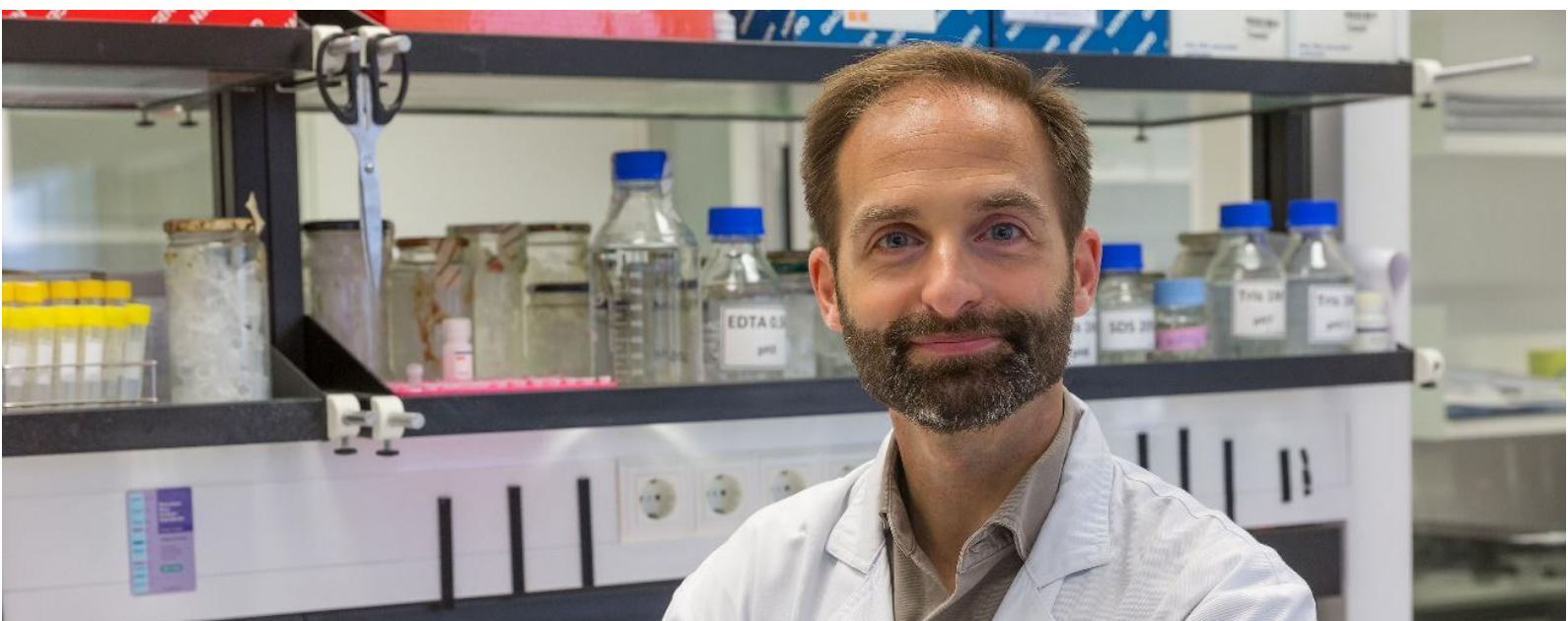




Proyecto CRIS de Mieloma Múltiple: Programa CRIS de Excelencia 2020

Investigador Principal: Dr. Bruno Paiva
Centro: Clínica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona



Introducción

El mieloma múltiple es el segundo tumor hematológico más frecuente y sigue presentando unas tasas de mortalidad elevadas.

El mieloma, junto a otras enfermedades hematológicas todavía incurables como la Amiloidosis y la Macroglobulinemia de Waldenström, pasa por una etapa benigna llamada Gammopatía Monoclonal de Significado Indeterminado (o MGUS por sus siglas en inglés) que en la mayoría de los casos no progresa a una enfermedad grave. Sin embargo, por razones que aún no se conocen, algunos de estos pacientes progresan a uno de los tres tumores incurables descritos anteriormente (mieloma, amiloidosis, o la macroglobulinemia), y unos cuantos más presentan una mayor morbilidad por infecciones graves.

El proyecto

En este proyecto, el Dr. Paiva estudiará 5000 pacientes con MGUS para comprender las causas de la transformación maligna y desvelar la desregulación inmunológica asociada al riesgo incrementado de infecciones graves. El objetivo del proyecto consiste en desarrollar un método diagnóstico aplicable en el día a día médico que permita identificar de manera muy temprana e individualizada a los pacientes con riesgo de progresar a una neoplasia hematológica incurable o de desarrollar infecciones graves. Esto permitirá aumentar la eficacia de la atención Hospitalaria priorizando a los individuos de alto riesgo, aumentar la tasa de curación de las gammopatías malignas mediante la detección e intervención precoz, así como dar mayor tranquilidad a las personas con una gammopatía monoclonal sin significado clínico.



Avances recientes

El proyecto marcha a un ritmo excelente, algo nada fácil teniendo en cuenta las dificultades que supuso su arranque a causa de la pandemia de COVID-19. Los pacientes con enfermedades hematológicas eran más susceptibles a padecer formas graves de COVID-19, por lo que se tuvieron que posponer muchas visitas hospitalarias para disminuir el riesgo de los pacientes.

Además, este proyecto ha requerido una primera fase de preparación logística inmensa. No sólo hay que coordinar un gran número de hospitales (más de 50), sino que hay que preparar al laboratorio para la recepción y análisis de las muestras de estos 5000 pacientes. Además, el tipo de análisis que se realiza de las muestras genera una cantidad gigantesca de datos, por lo que ha supuesto todo un reto tecnológico preparar los sistemas para la gestión de tanta información. Otro reto que ha requerido un gran esfuerzo de preparación fue en el biobanco (sistemas de almacenaje de muestras biológicas) para recibir y almacenar 5 muestras por cada paciente, es decir, 25.000 muestras. El desafío de organización, gestión y análisis hace que muy pocos grupos en el mundo puedan asumir un proyecto así.

Gracias al esfuerzo del equipo del Dr. Paiva y a los hospitales colaboradores, ya se han incorporado unos 1.900 pacientes al estudio, y se han procesado 3.780 muestras (una media de 5 – 10 muestras diarias, lo que genera más de 1 TB de datos cada día). Además, para procesar esta gran cantidad de muestras e información, el laboratorio continúa creciendo: ya se han incorporado dos citómetros de última generación (aparatos muy especializados en distinguir tipos de células) dedicados al proyecto y reforzado el equipo técnico, 5 técnicos especializados en citometría.

El alto número de muestras está facilitando que se puedan iniciar los primeros análisis preliminares:



Durante este año se espera terminar el análisis de los primeros 1000 pacientes de este estudio, de cuyos datos ya se están extrayendo las primeras conclusiones sólidas, que se comunicarán a lo largo de este año en publicaciones y congresos científicos.

En este sentido, los primeros análisis confirman que, gracias a técnicas extremadamente sensibles, como la citometría espectral de alta resolución, aproximadamente el 50 % de los pacientes estudiados presenta células tumorales circulantes, y en algunos casos en niveles muy superiores a lo esperado. No obstante, esto no significa que vayan a desarrollar un cáncer, y han identificado un umbral de 6 células tumorales por cada millón de células normales (0,0006 %), que permite diferenciar de manera muy precisa los individuos con y sin riesgo de progresión a mieloma. La mayor parte de población con gammapatías corresponde a este último grupo, lo que evidencia la importancia de estas técnicas sensibles (capaz de detectar una célula tumoral entre miles de células sanas), para evitar preocupaciones innecesarias a aquellas personas sin riesgo de progresión y, a la vez, identificar a ese pequeño porcentaje que sí tiene tendencia a desarrollar cáncer, para actuar cuanto antes.

Por otro lado, han observado que la evolución de estos pacientes puede cambiar muy rápidamente. De hecho, en algunos pacientes la enfermedad se desarrolla muy rápido, mientras que en otros parece ir bastante más lento. Por eso han llegado a la conclusión de que es importante realizar un seguimiento año a año de estos pacientes, para poder detectar rápidamente cualquier cambio en las células pre-tumorales o la multiplicación de células tumorales. Asimismo, es importante identificar a aquellos pacientes cuyas Gammapatías no conllevan riesgo de malignizar y desarrollar mieloma, con el fin de acabar con la incertidumbre con la que pueden estar conviviendo estas personas.

Es importante destacar que en más de 250 pacientes se ha podido obtener muestras de 3 momentos del año diferentes, lo que supone un muy buen seguimiento (teniendo en cuenta la variabilidad que se ha observado en cada paciente) y facilita la aplicación de algoritmos para entender cuándo y cómo cambian las células tumorales.

Los primeros modelos computacionales empiezan a mostrar una capacidad predictiva muy prometedora, lo que acerca a los investigadores al objetivo de predecir adecuadamente la evolución individual de cada paciente.

Igualmente, hay que tener en cuenta que es necesario buscar alternativas a la punción de médula ósea (muy dolorosa) para el seguimiento de estos individuos con Gammapatías monoclonales. La búsqueda de métodos menos invasivos es clave y, por ello, el equipo del Dr. Paiva lleva a cabo sus análisis empleando muestras de sangre, tras demostrar que existe una correlación entre las poblaciones celulares sanguíneas y las que existen en la médula. Con estos avances, el proyecto se centra, además de en la personalización de estrategias terapéuticas, en lograr una mejora en la calidad de vida de los pacientes; con una sola extracción de sangre al año, se espera poder predecir el riesgo de los pacientes de desarrollar o no mieloma.

Finalmente, en lo que respecta a los estudios inmunológicos, los investigadores han determinado que, estudiando solamente tres poblaciones celulares (linfocitos B de memoria, células T y NK) se establece una correlación con el riesgo de infecciones graves (mayor riesgo, cuanto menor es el porcentaje de estas células inmunitarias). Esta técnica se ha validado con colecciones de muestras independientes de pacientes de ensayos de Estados Unidos y Grecia y se espera una tercera validación gracias a colaboraciones en curso con grupos de los Países Bajos, que debería completarse a finales de año.

Estos datos son muy relevantes, pues el análisis de esas poblaciones celulares inmunitarias puede llevarse a cabo fácilmente en cualquier hospital, lo que ayudaría a la implementación directa de estas herramientas en la clínica. Además, como se está analizando muestras de pacientes en tiempo real, el Dr. Paiva está en constante contacto con los médicos de cada uno de los pacientes, y en caso de observar riesgo para los pacientes, se lo comunica inmediatamente a esos médicos. Así, controlar a los individuos de riesgo más de cerca y actuar de manera temprana. Por lo tanto, muchísimo antes de terminarse este proyecto ya está beneficiando a los pacientes.

La enorme cantidad de datos que están acumulando, y las diferencias que se están observando entre los diferentes pacientes, son una ingente fuente de información con potencial para redefinir completamente cómo



[Hazte socio](#)



se clasifican los mielomas y otras patologías de la sangre similares. No solo eso, sino que cuando concluya el análisis se espera poder predecir casi al 100% cómo va a evolucionar cada paciente, con lo que se podría ajustar la estrategia de seguimiento y tratamiento de manera personalizada.