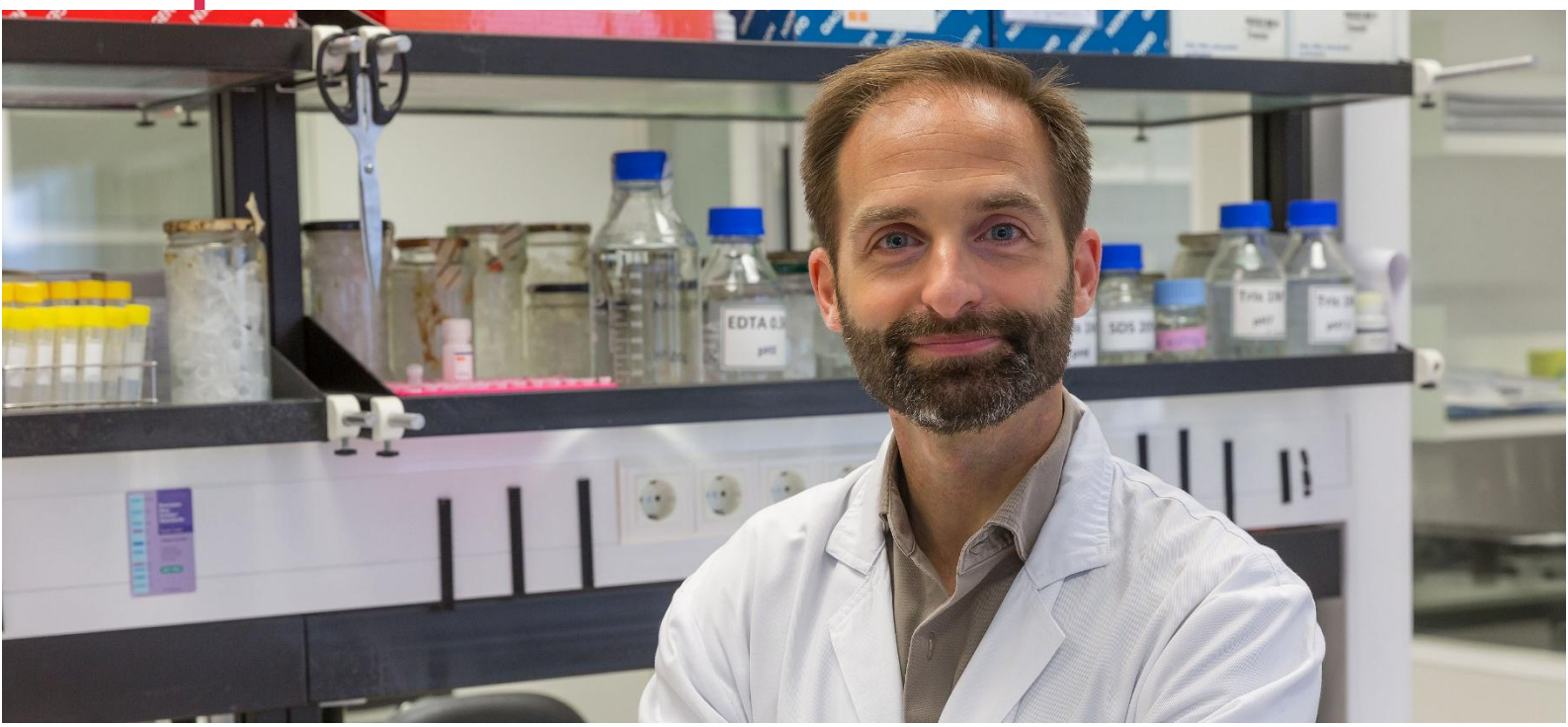
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Mieloma Múltiple

Programa CRIS de Excelencia 2020



Investigador Principal: Dr. Bruno Paiva.
Institución: Cínica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona.
Tipo de Tumor: Mieloma Múltiple

Introducción

El mieloma múltiple es el segundo cáncer hematológico más frecuente y, aunque su tratamiento ha mejorado mucho en los últimos años, continúa siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos.

El mieloma múltiple, junto con otras patologías como la macroglobulinemia de Waldenström y algunos tipos de amiloidosis pueden estar precedidos por una alteración benigna denominada gammapatía monoclonal de significado incierto, o MGUS por sus siglas en inglés. La mayoría de las personas con MGUS nunca desarrolla una enfermedad grave. Sin embargo, por causas que todavía no se conocen bien, una pequeña proporción progresa con el tiempo hacia alguna de estas enfermedades. Además, incluso sin que exista progresión, algunos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de sufrir 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 que

se asocia al riesgo incrementado de infecciones graves. El objetivo del proyecto consiste en desarrollar un método diagnóstico aplicable en el día a día que permita identificar de manera muy temprana e individualizada a los pacientes con riesgo de progresar a un cáncer hematológica 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 gammapatías malignas mediante la detección e intervención precoz, así como proporcionar mayor tranquilidad a las personas con una gammapatía monoclonal sin potenciales consecuencias clínicas.

Avances recientes

El proyecto continúa avanzando con una participación muy elevada de pacientes y hospitales. Hasta ahora, se han incorporado más de **2.000 personas con gammapatía monoclonal**, cerca de la mitad de las 5.000 previstas, procedentes de más de 40 hospitales españoles. El equipo ha recibido y procesado ya más de **5.500 muestras**, creando así una colección de enorme valor para estudiar cómo evolucionan estas alteraciones a lo largo del tiempo.

Los primeros resultados se presentaron en el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), uno de los encuentros científicos más importantes del mundo en este ámbito. El análisis incluyó a los primeros **1.000 participantes**, con un seguimiento de aproximadamente dos años. Durante ese periodo, **28 personas progresaron hacia una enfermedad hematológica**: 23 desarrollaron mieloma múltiple, dos desarrollaron amiloidosis AL y tres una macroglobulinemia de Waldenström asintomática.

Estos datos confirman que la transformación es poco frecuente y se mantiene en torno a la tasa esperada, de aproximadamente un 1 % anual. En la gran mayoría de los participantes, la gammapatía permaneció estable durante el periodo estudiado.

Este resultado respalda una de las ideas centrales del proyecto: aunque todas las personas diagnosticadas con una gammapatía monoclonal viven con la incertidumbre de si progresará, la mayoría no desarrollará una enfermedad grave. Identificar con mayor precisión quién tiene un riesgo real permitiría reducir controles innecesarios y, sobre todo, evitar años de preocupación a quienes presentan una alteración estable.

Por ello, el proyecto busca superar el concepto de 'significado incierto', asociado a las gammapatías monoclonales. El objetivo es lograr distinguir entre alteraciones que probablemente permanecerán benignas y aquellas que sí tienen un verdadero significado clínico, ya sea por su riesgo de progresar hacia un cáncer de la sangre o por su relación con infecciones graves.

Buscar células tumorales en la sangre

Otra de las líneas del proyecto consiste en detectar células tumorales circulantes, es decir, células alteradas que han salido de la médula ósea y pueden encontrarse en cantidades muy pequeñas en la sangre.

En el análisis presentado en el Congreso ASH, estas células se detectaron en **466 de los 1.000 participantes**, casi la mitad de los casos. Su presencia, por sí sola, no significa que la enfermedad vaya a progresar. Sin embargo, la cantidad detectada sí aportó información importante sobre el riesgo.

En determinadas gammapatías, presentar una cantidad elevada de células tumorales circulantes se asoció con un riesgo 16 veces mayor de evolucionar hacia una macroglobulinemia de Waldenström. En el resto de las gammapatías, los pacientes con una mayor cantidad de estas células presentaron un riesgo 7,6 veces superior de progresar hacia mieloma múltiple o amiloidosis AL.

A los dos años, la progresión fue del **0,9 %** entre quienes presentaban una cantidad muy baja de células tumorales circulantes, frente al **7 %** entre quienes superaban el umbral establecido por los investigadores.

Estos resultados acercan al equipo a uno de sus principales objetivos: utilizar una extracción de sangre para diferenciar a las personas que pueden mantenerse en un seguimiento sencillo de aquellas que necesitan una vigilancia más estrecha, reduciendo la necesidad de pruebas invasivas como la punción de médula ósea.

El sistema inmunitario, la siguiente gran pieza

El proyecto no solo estudia las células potencialmente tumorales. Otra de sus líneas principales analiza el sistema inmunitario, ya que algunas personas con gammapatía monoclonal presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, incluso aunque nunca desarrollen mieloma u otra enfermedad hematológica.

Esta parte es una de las más complejas del estudio. Cada muestra contiene información sobre numerosas poblaciones de células inmunitarias, por lo que el equipo está desarrollando herramientas computacionales avanzadas que permitan analizar todos estos datos de manera conjunta.

Una vez completado este trabajo, los investigadores estudiarán si determinados perfiles inmunitarios se relacionan con la progresión hacia mieloma múltiple, amiloidosis o macroglobulinemia de Waldenström, y si otros permiten anticipar qué personas tienen mayor riesgo de padecer infecciones graves.

El objetivo final es sustituir la incertidumbre por información más precisa: tranquilizar y evitar controles innecesarios a la mayoría de las personas cuya alteración permanecerá estable, y vigilar más estrechamente a quienes presenten señales tempranas de riesgo.

Otros avances del equipo

Además de este proyecto principal, el equipo ha abierto nuevas líneas de investigación, como el desarrollo de una técnica muy sensible para detectar células tumorales en la sangre. La estrategia, publicada en la prestigiosa revista Blood, concentra primero las células sospechosas mediante partículas magnéticas y después las analiza con

técnicas avanzadas, llegando a identificar aproximadamente una célula tumoral entre diez millones de células normales. Esta herramienta podría facilitar un seguimiento más preciso y menos invasivo tanto del mieloma múltiple como de sus etapas precursoras.

El Dr. Bruno Paiva también ha participado en nuevas recomendaciones internacionales para definir de forma más homogénea el mieloma múltiple de alto riesgo. Contar con criterios comunes permitirá identificar mejor a los pacientes con una enfermedad especialmente agresiva, comparar los resultados de distintos ensayos clínicos y diseñar estrategias terapéuticas más adaptadas a su riesgo.

En conjunto, estos avances acercan el proyecto a su objetivo final: reducir la incertidumbre de los pacientes, identificar con mayor precisión quién necesita un seguimiento estrecho y evitar pruebas innecesarias a quienes probablemente nunca desarrollarán una enfermedad grave.