

Medicina Personalizada. El Paradigma de las Leucemias

Miguel A. Sanz
Departamento de Medicina
Universidad de Valencia
Hospital Universitari I Politècnic La Fe

Valencia (octubre 2016)

Medicina personalizada

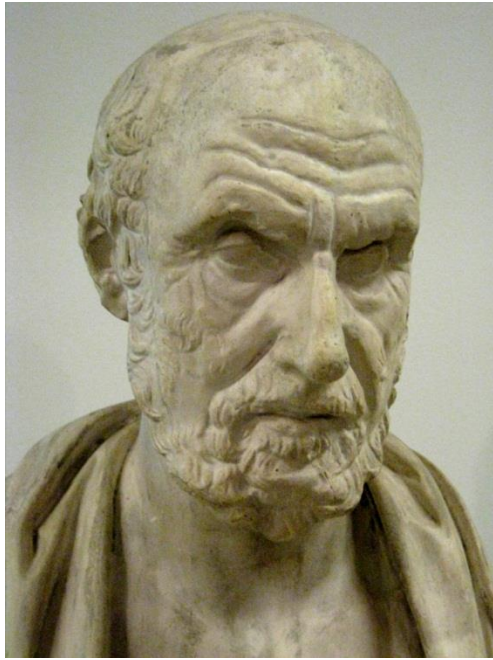
Esquema de la presentación

- Terminología, definición, conceptos e importancia actual de la “**medicina personalizada**”.
- **Paradigmas** en Oncohematología:
 - Leucemia mieloblástica aguda (LMA).
 - Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Posibles aplicaciones en la **prevención** de las leucemias y otras enfermedades oncohematológicas.

¿Qué es la medicina personalizada?

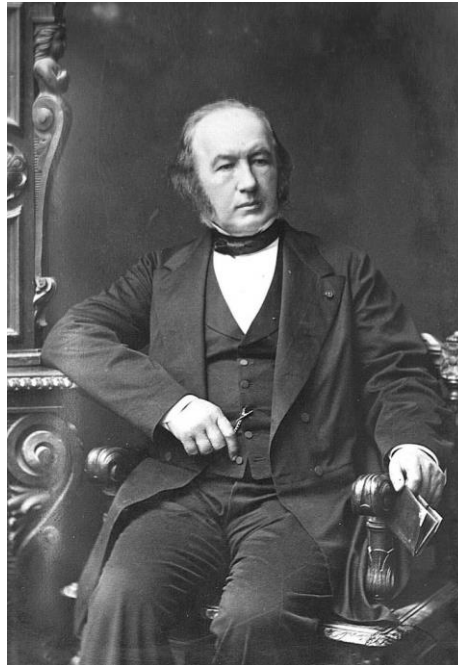
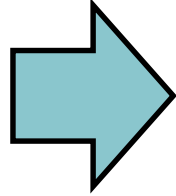


La medicina personalizada no es un concepto nuevo



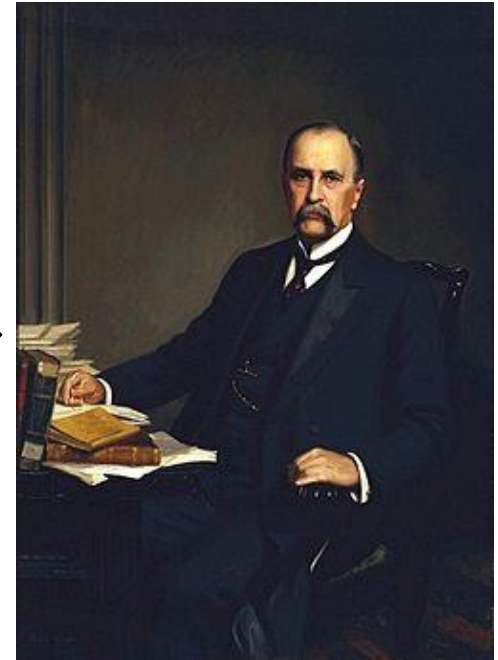
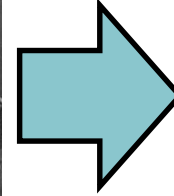
Hipócrates de Cos
(460 aC – 370 aC)

“No todos aceptan igual los medicamentos y en todos no tiene efecto igual.”



Claude Bernard
(1813 – 1878)

“No hay enfermedades sino enfermos.”



William Osler
(1849 – 1919)

“El buen médico trata la enfermedad. El gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.”

¿Medicina “personalizada” o “de precisión”?

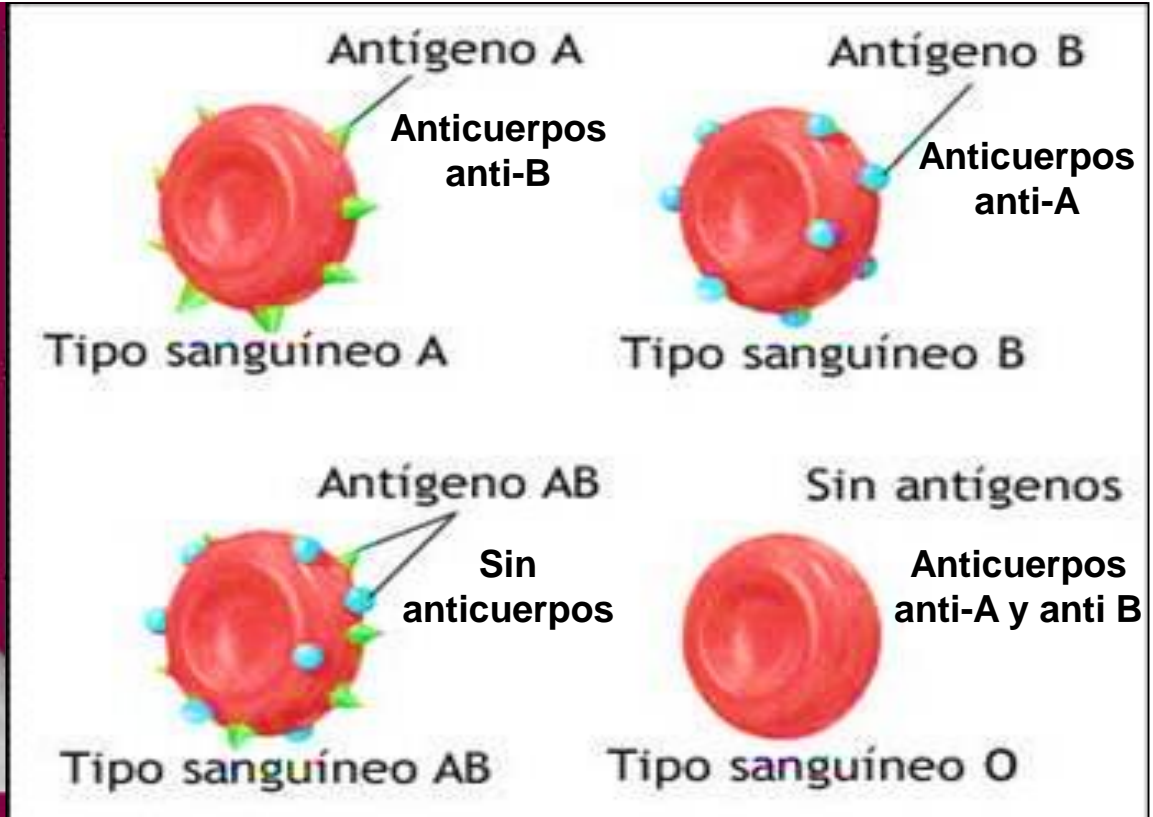
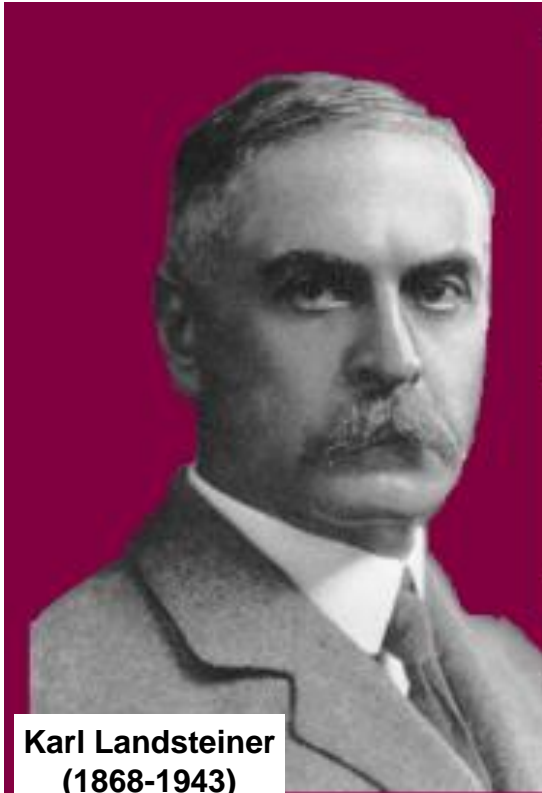
- Ambos términos son intercambiables, pero actualmente hay una tendencia a usar “**medicina de precisión**”.

Medicina de precisión

Estaría enfocada a aplicar **estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento** más eficientes y seguras **de las enfermedades** teniendo en cuenta la **variabilidad individual de factores genéticos**.

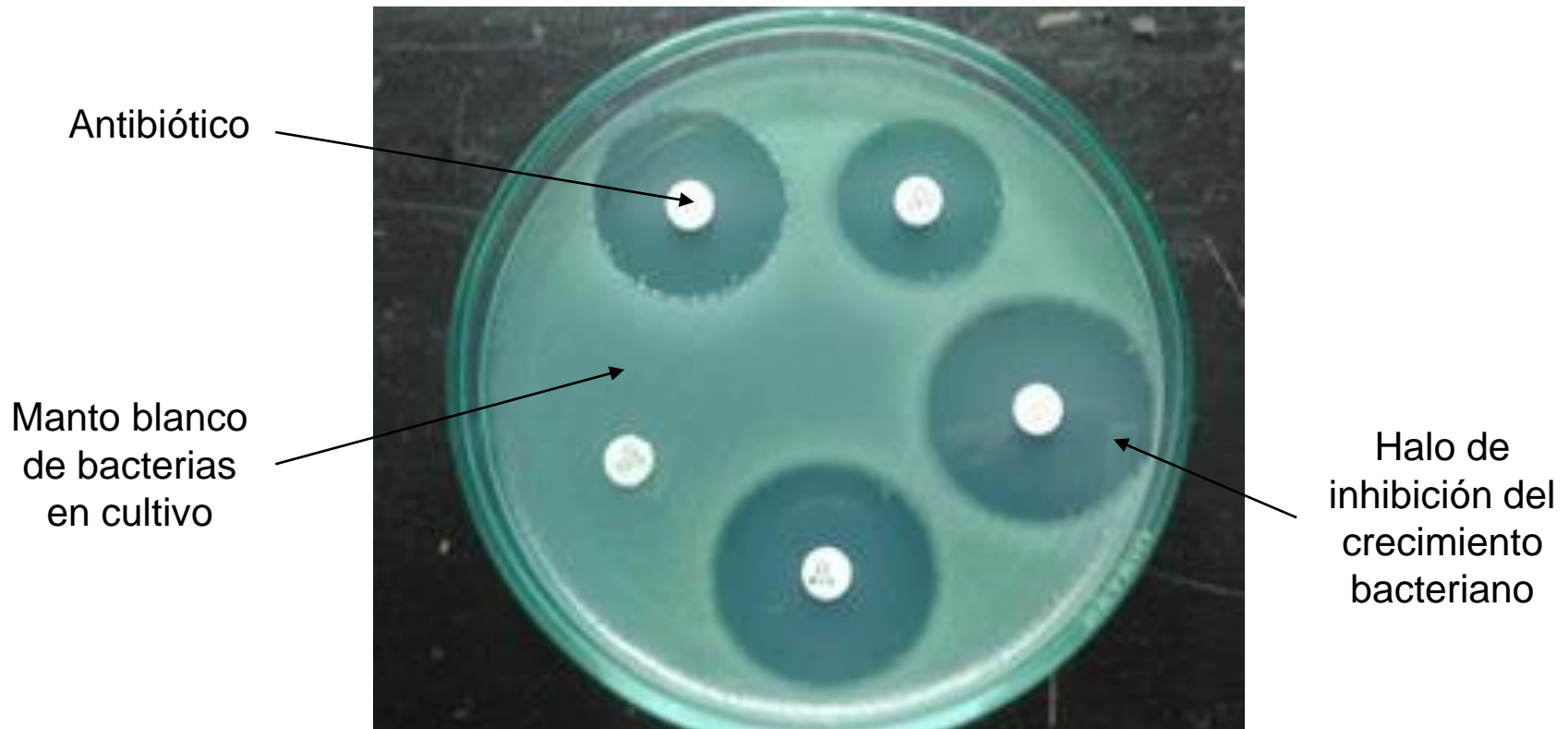
Los grupos sanguíneos

Un hito en la medicina de precisión



El descubrimiento de los grupos sanguíneos (1900), **ejemplo trascendental de medicina de precisión** que ha salvado millones de vidas mediante la transfusión de sangre compatible.

Múltiples ejemplos cotidianos de medicina de precisión



El aislamiento del **microorganismo causal de una infección** y la evaluación de su **sensibilidad a antibióticos** es un **ejemplo cotidiano de medicina de precisión**.

**¿Qué enfoque de la
medicina de precisión
daremos hoy en esta charla?**

Medicina de precisión

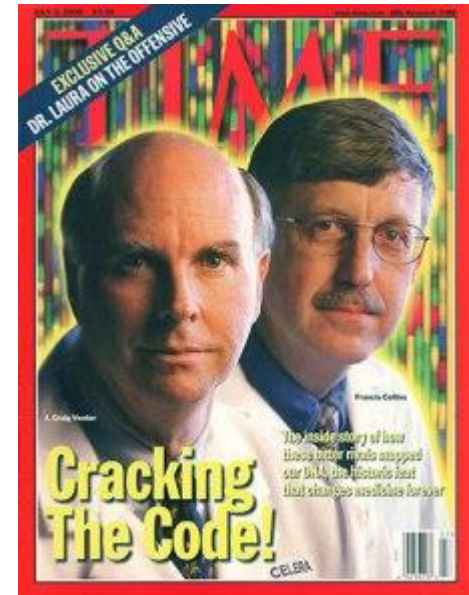
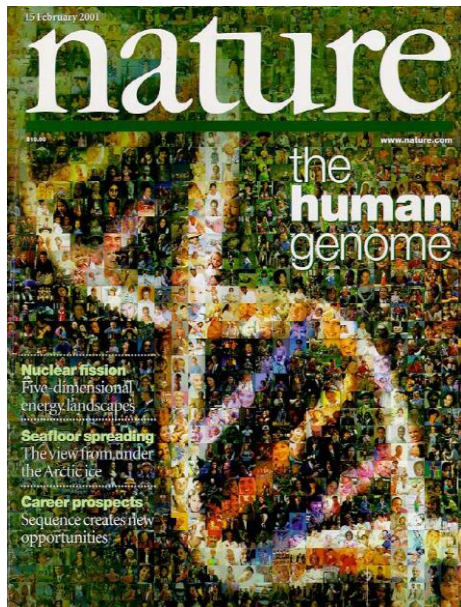
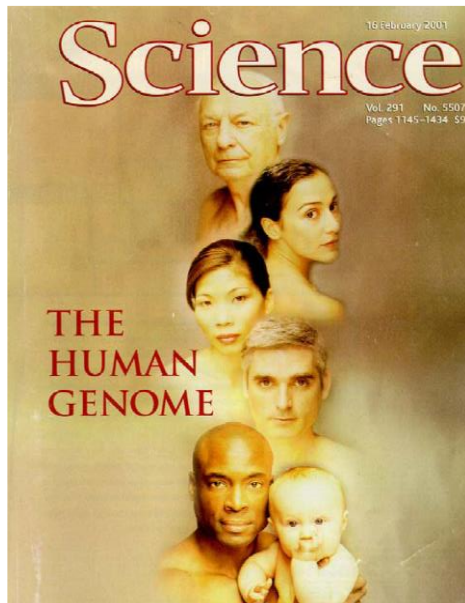
Enfoque actual

Medicina de precisión

Estaría enfocada a aplicar **estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento** más eficientes y seguras de las **enfermedades** teniendo en cuenta la **variabilidad individual de factores genéticos**.

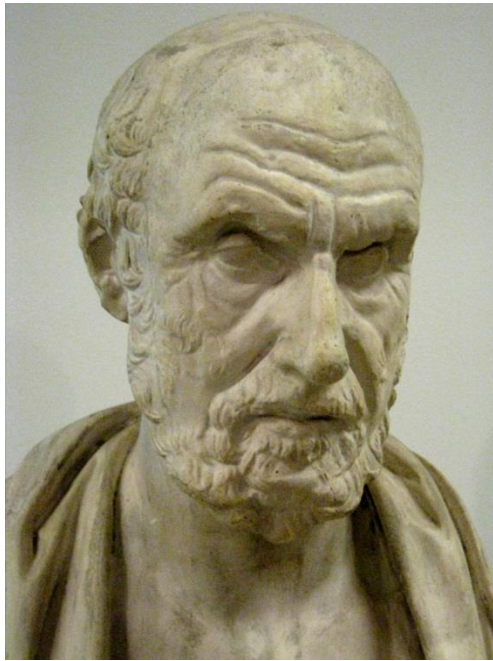
La aplicación de este concepto ha adquirido recientemente un gran impulso como consecuencia de:

- la **secuenciación del genoma humano**
- el desarrollo de **potentes métodos de caracterización biológica** de los pacientes y de las enfermedades.



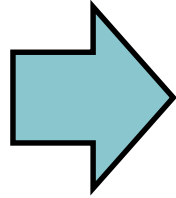
Craig Venter y Francis Collins

En el año 2000 se finaliza la **secuenciación del Genoma Humano** después de una inversión de aproximadamente 2.700 millones de dólares.



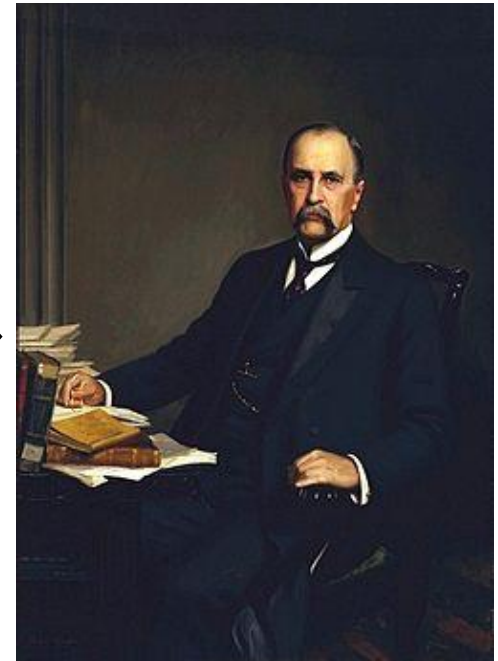
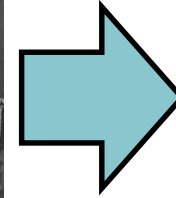
Hipócrates de Cos
(460 aC – 370 aC)

“No todos aceptan igual los medicamentos y en todos no tienen efecto igual.”



Claude Bernard
(1813 – 1878)

“No hay enfermedades sino enfermos.”



William Osler
(1849 – 1919)

“El **buen médico** trata la enfermedad. El **gran médico** trata al paciente que tiene la enfermedad.”

«Si he visto más lejos es porque estoy sentado sobre los **hombros de gigantes**» Isaac Newton
(Bernardo de Chartres, s. XI)

Premio Nobel de Medicina en 1962

"por sus descubrimientos concernientes a la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su importancia para la transferencia de información en la materia viva"

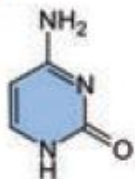


James Watson



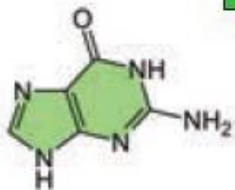
Francis Crick

Citosina



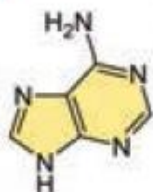
C

Guanina



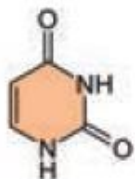
G

Adenina



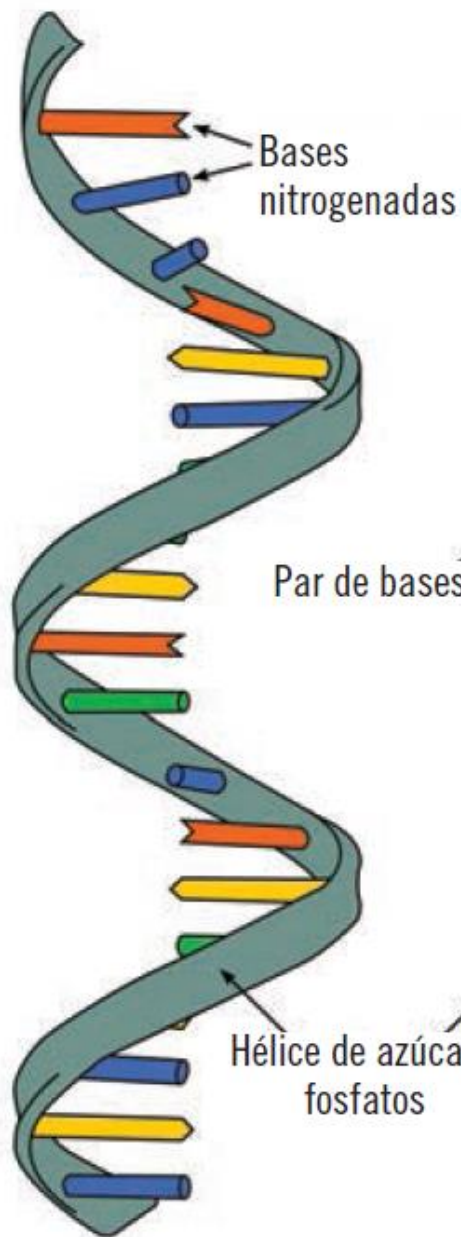
A

Uracilo

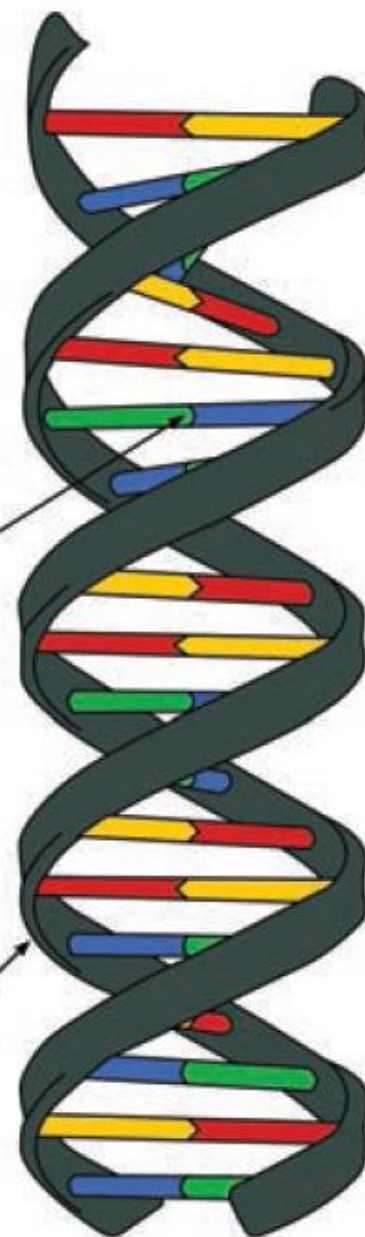


U

Bases
nitrogenadas
del ARN



RNA
Ácido ribonucleico



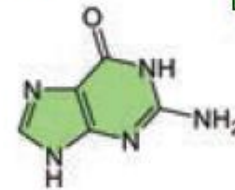
ADN
Ácido desoxirribonucleico

Citosina



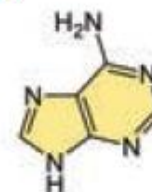
C

Guanina



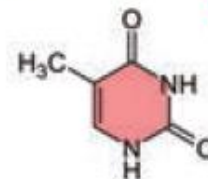
G

Adenina



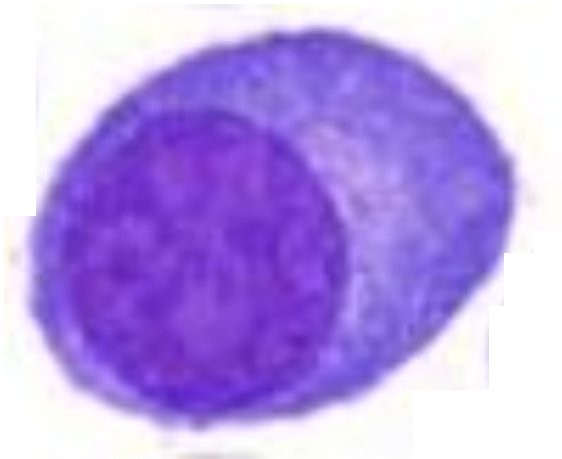
A

Timina

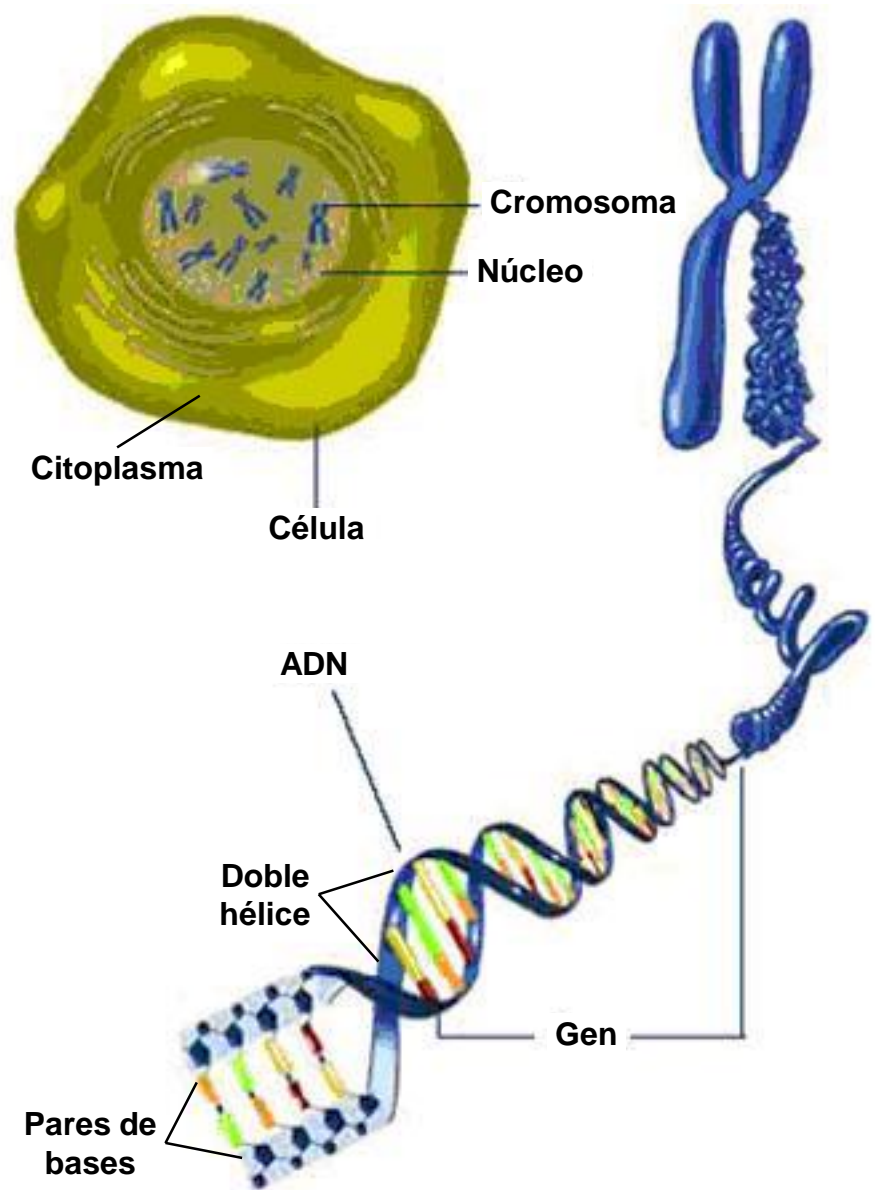
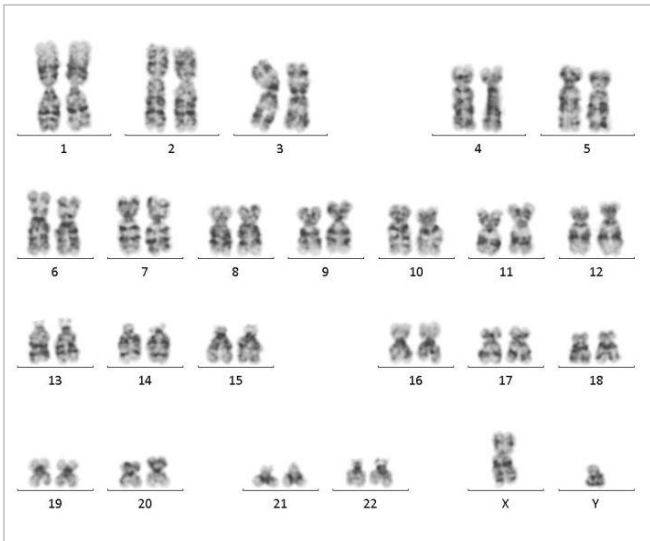


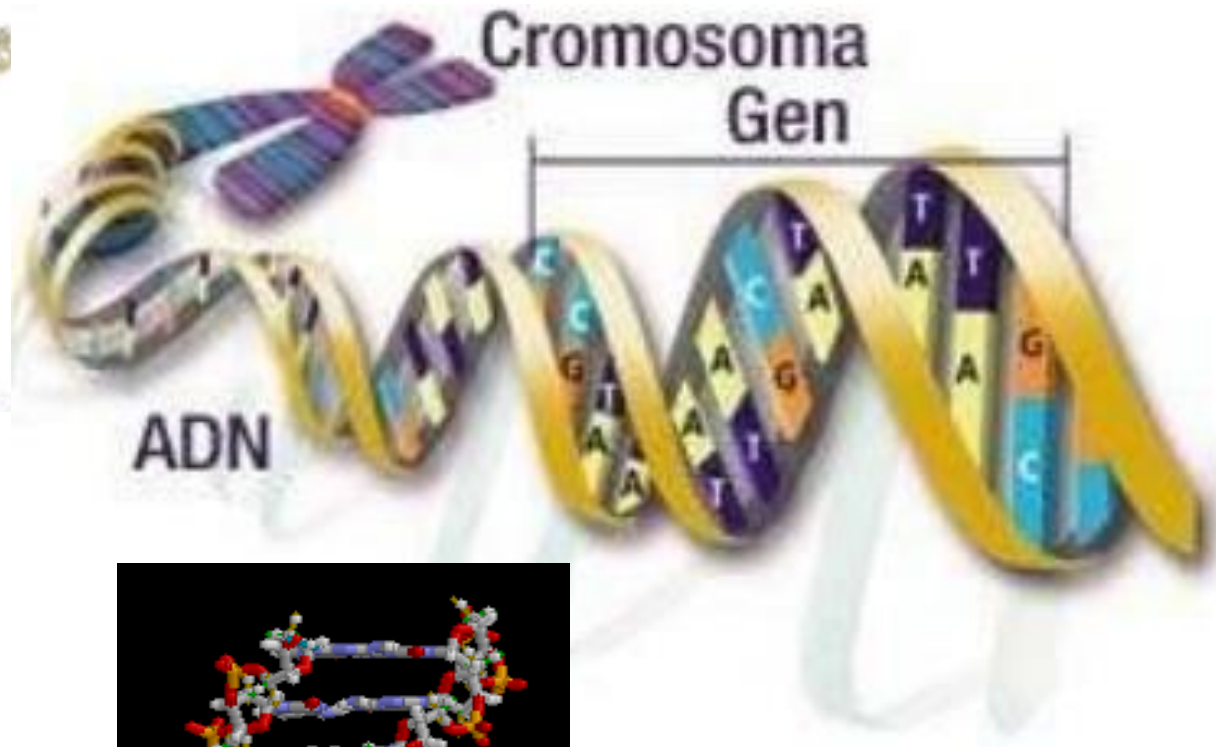
T

Bases
nitrogenadas
del ADN



46 Cromosomas





**¿todo lo
determina la
genética?**

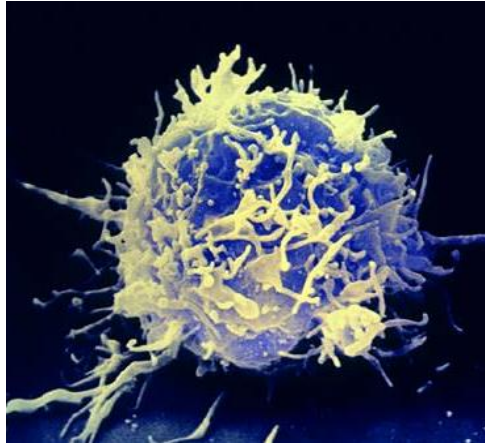
WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

The new science of epigenetics
reveals how the choices you
make can change your genes
—and those of your kids

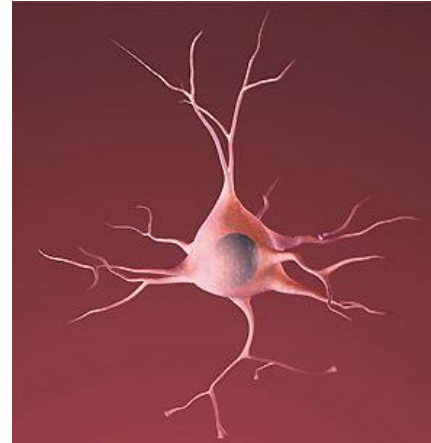
BY JOHN CLOUD

La epigenética

Cambios en la expresión de los genes sin cambios en la secuencia del DNA



célula sanguínea

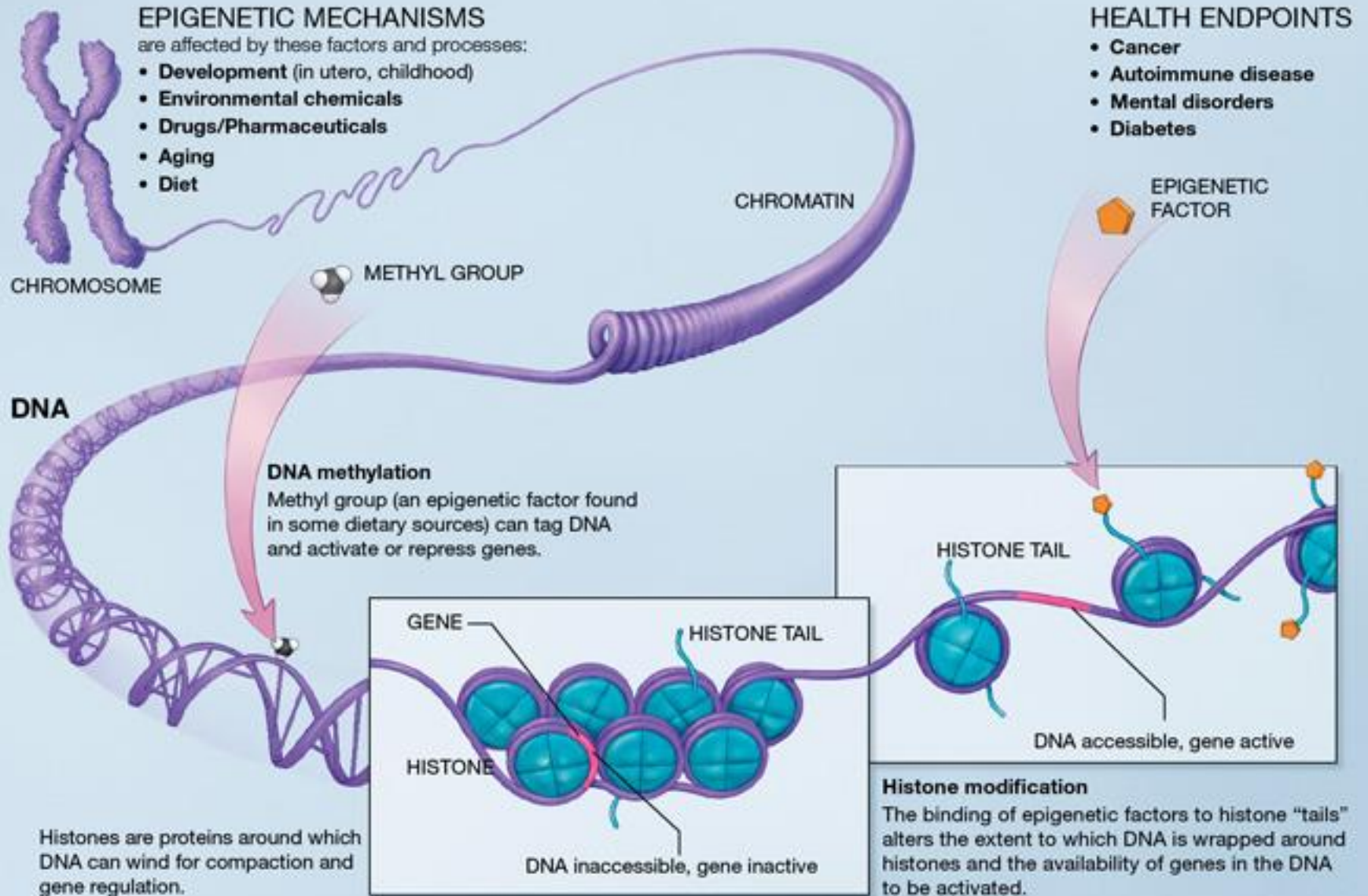


neuroma

El mismo ADN pero diferente apariencia y funciones

Control de la expresión génica





Medicina de precisión

Enfoque actual e importancia

Medicina de precisión

Estaría enfocada a aplicar **estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento** más eficientes y seguras de las **enfermedades** teniendo en cuenta la **variabilidad individual de factores genéticos**.

Lo que se precisa ahora es impulsar un **amplio programa de investigación de estrategias de medicina de precisión** que, tras ser evaluadas rigurosamente, pasen a ser usadas para guiar la práctica clínica.

- el desarrollo de **poderosos métodos de caracterización biológica** de los pacientes y de las enfermedades.

*“Tonight I’m launching a new
Precision Medicine Initiative to bring
us closer to curing diseases
like cancer and diabetes.*

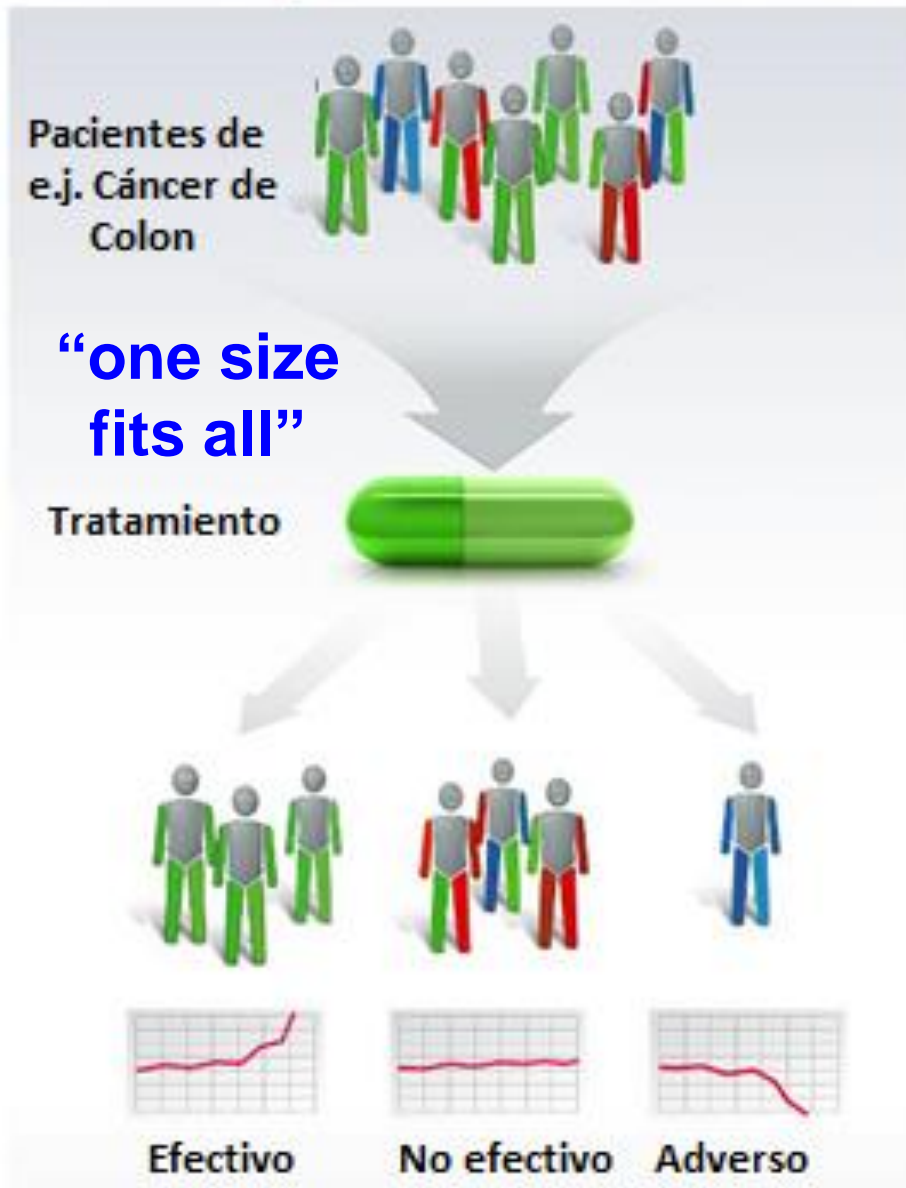
*And to give us all access to the
personalized information we need to
keep ourselves and
our families healthier.”*

President Barack Obama
2015 State of the Union Address | January 20, 2015



“Esta noche lanzo una nueva
Iniciativa de Medicina de Precisión
para acercarnos más a la curación
de enfermedades como el **cáncer**
y la diabetes — y para darnos a
todos el acceso a la información
personalizada que necesitamos
para mantener a nosotros y a
nuestras familias mas sanas.”

Medicina del pasado “un tratamiento para todos”

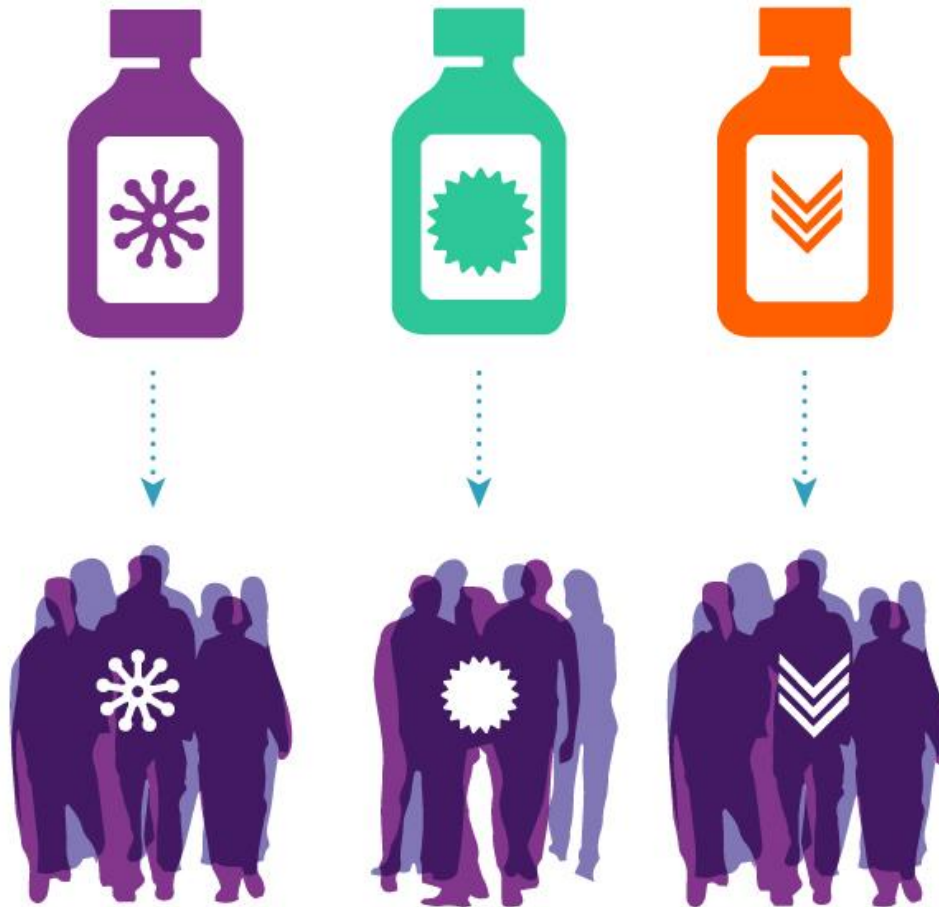


Medicina del presente-futuro “Medicina de Precisión”



Medicina de Precisión

Los pacientes con una enfermedad que tiene **cambios genéticos específicos** y recurrentes se tratan con el **fármaco dirigido a dicha diana genética** (“targeted therapy”)

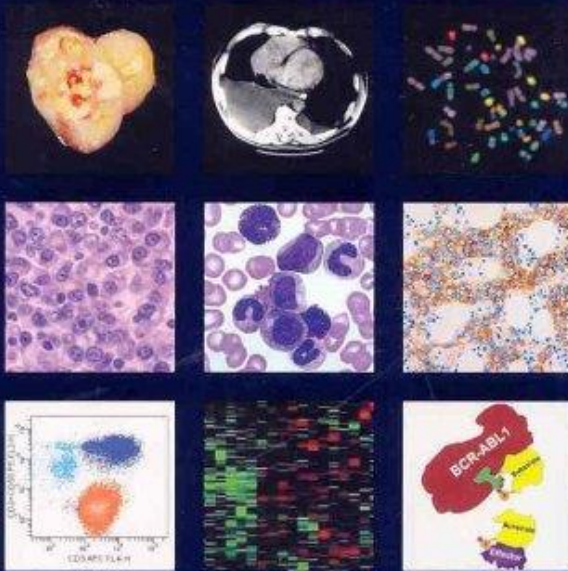


El Paradigma de las Leucemias

Clasificación OMS

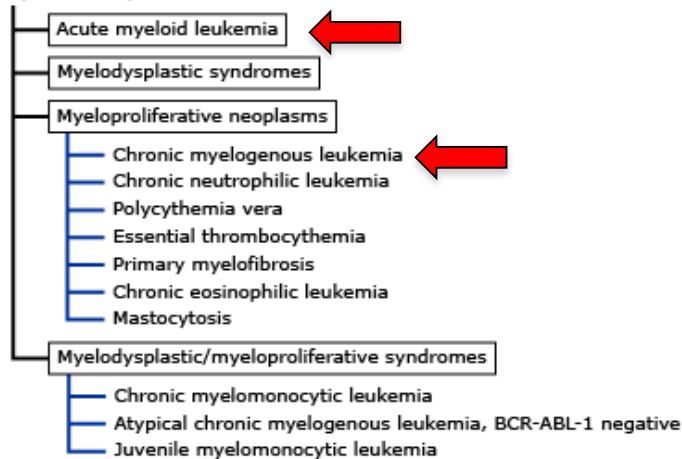
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swardlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman

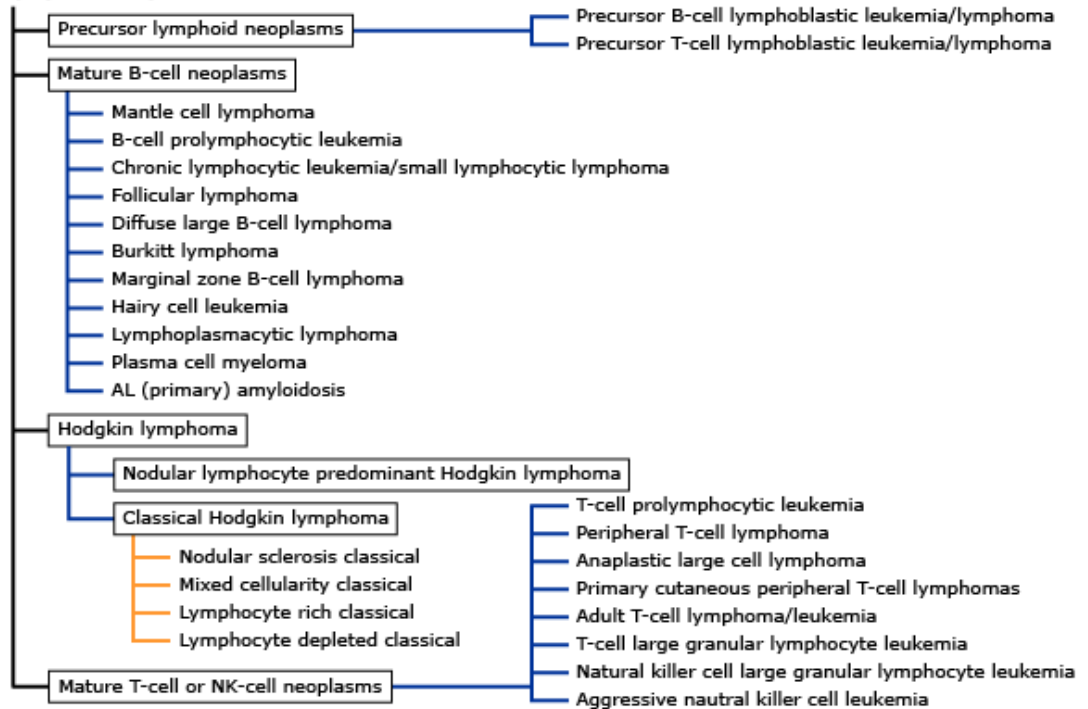


Conceptual organization of hematologic malignancies

Myeloid neoplasms



Lymphoid neoplasms



Neoplasms with myeloid and lymphoid differentiation

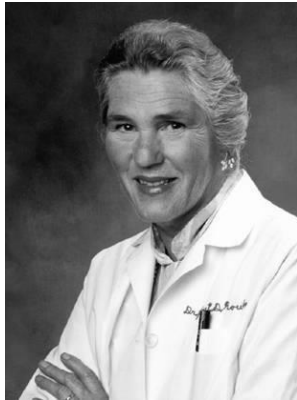
- Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities in PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1
- Acute leukemias of ambiguous lineage

Hitos en la historia de la leucemia mieloide crónica



Nowell y Hungenford

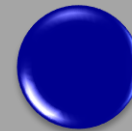
**Cromosoma
Philadelphia
(1960)**



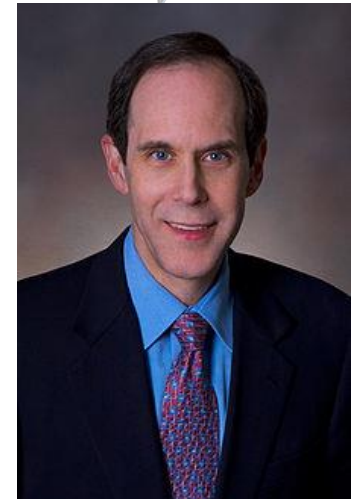
J. Rowley

**Identificación
t(9;22)
(1973)**

**Clonación
BCR-ABL
(1990)**



**Descubrimiento
de imatinib
(Gleevec)
(1999)**



B.J. Druker

Descubrimiento de la primera alteración genética específica en cáncer



A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

In seven cases thus far investigated (five males, two females), a minute chromosome has been observed replacing one of the four smallest autosomes in the chromosome complement of cells of chronic granulocytic leukemia cultured from peripheral blood. No abnormality was observed in the cells of four cases of acute granulocytic leukemia in adults or of six cases of acute leukemia in children. There have been several recent reports of chromosome abnormalities in a number of cases of human leukemia [including two of the seven cases reported here: Nowell and Hungerford, *J. Natl. Cancer Inst.* 25, 85 (1960)], but no series has appeared in which there was a consistent change typical of a particular type of leukemia.

Cells of the five new cases were obtained from peripheral blood (and bone marrow in one instance), grown in culture for 24-72 hours, and processed for cytological examination by a recently developed air-drying technique (Moorhead, *et al.*, *Exptl. Cell Research*, in press). The patients varied from asymptomatic untreated cases to extensively treated

cases of several years duration in terminal myeloblastic crisis. All seven individuals showed a similar minute chromosome, and none showed any other frequent or regular chromosome change. In most of the cases, cells with normal chromosomes were also observed. Thus, the minute is not a part of the normal chromosome constitution of such individuals.

The findings suggest a causal relationship between the chromosome abnormality observed and chronic granulocytic leukemia.

PETER C. NOWELL

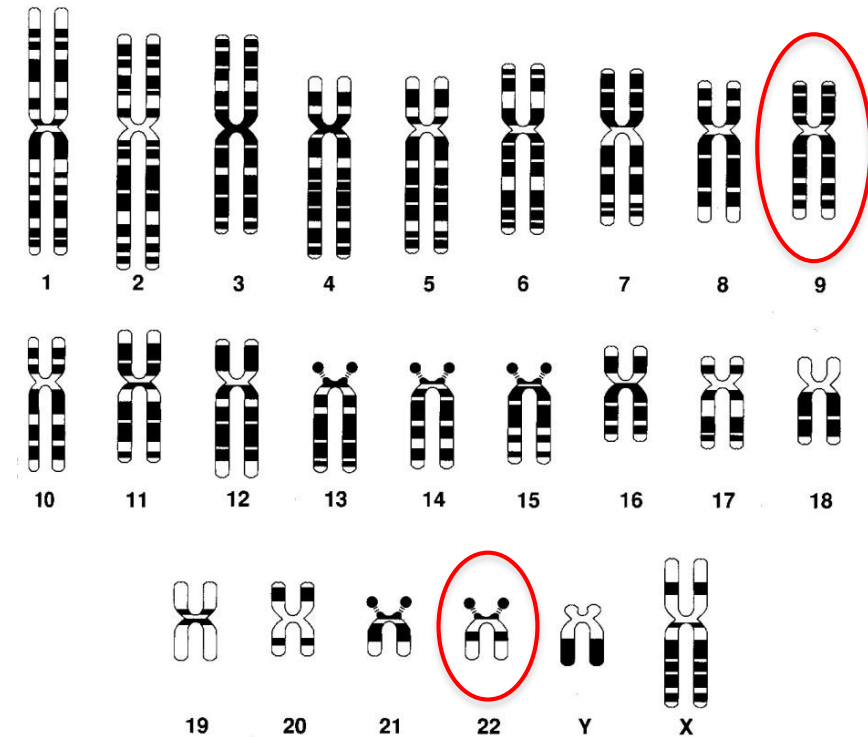
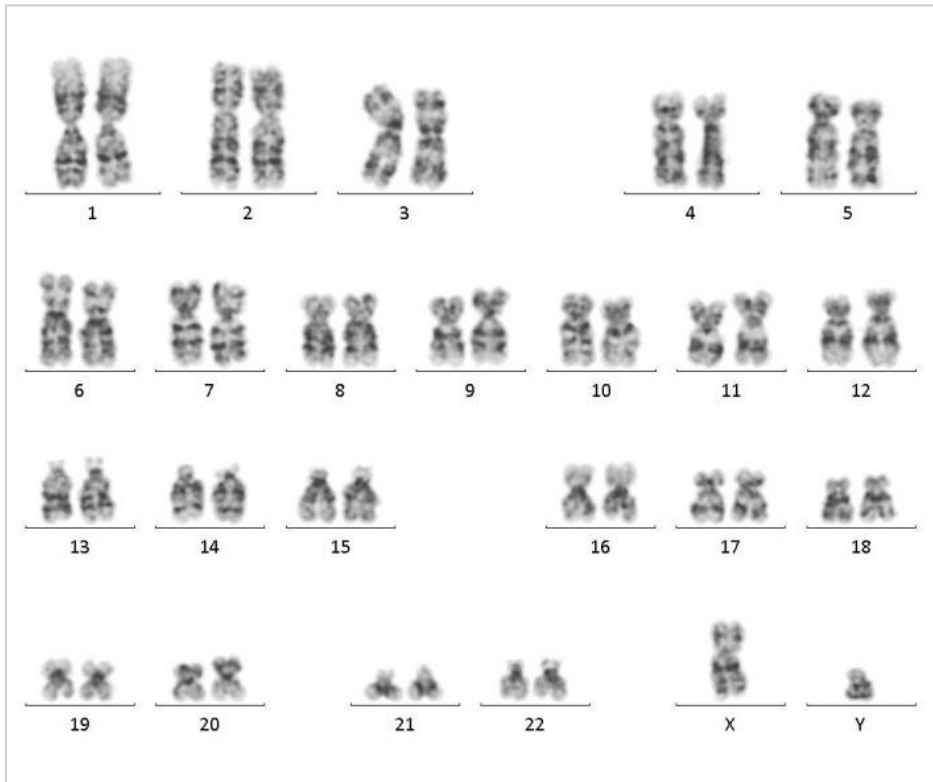
*School of Medicine,
University of Pennsylvania*

DAVID A. HUNGERFORD

Institute for Cancer Research

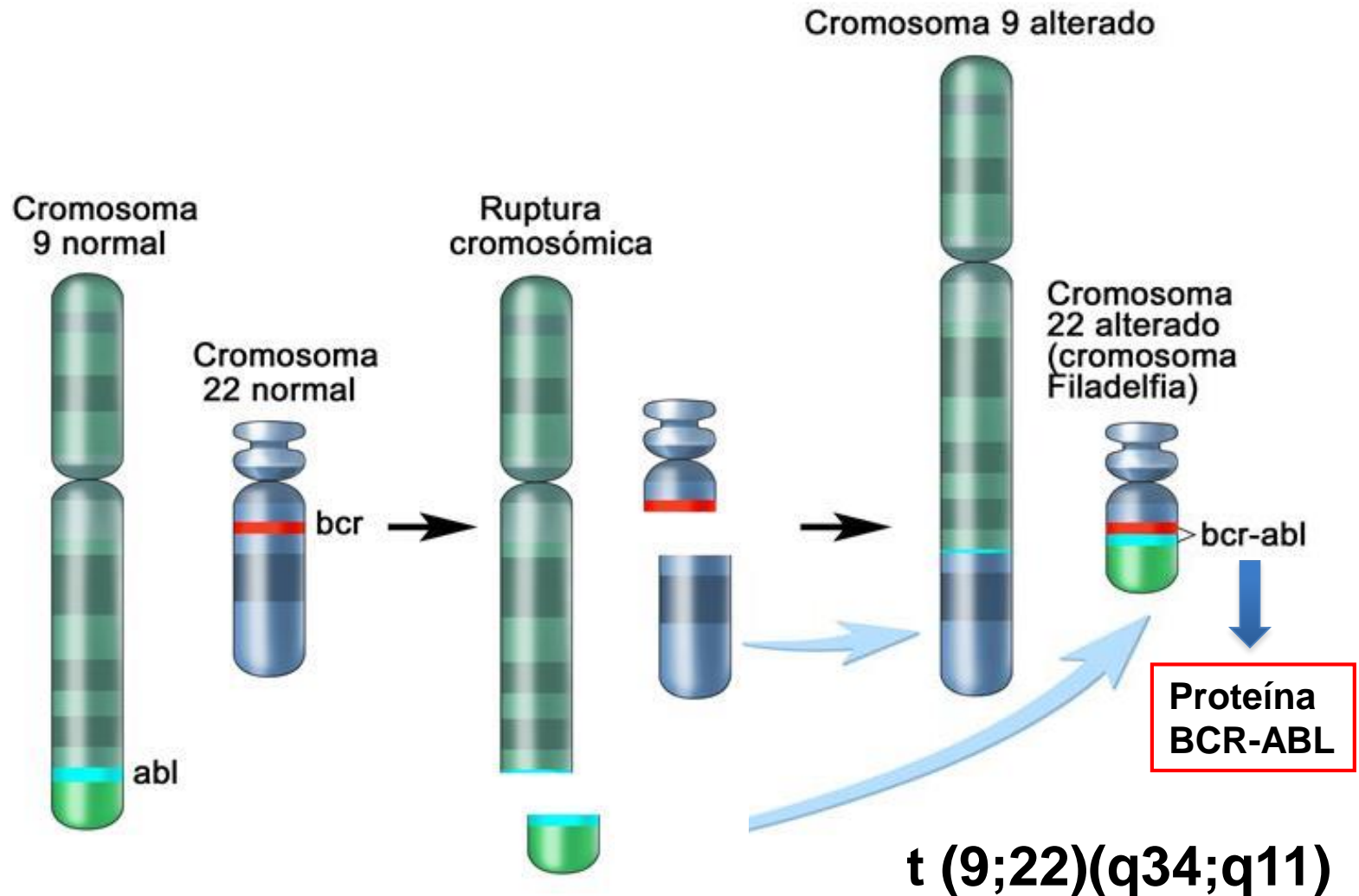
Nowell & Hungerford, 1960 Science 132.1497

Cariotipo normal



Medicina de precisión

El paradigma de la leucemia mieloide crónica



Medicina de precisión

El paradigma de la leucemia mieloide crónica

Un inhibi

BCR/ABL

TIME
MAY 26, 2001
www.time.com AOL Keyword: TIME

**THERE IS NEW AMMUNITION
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.**

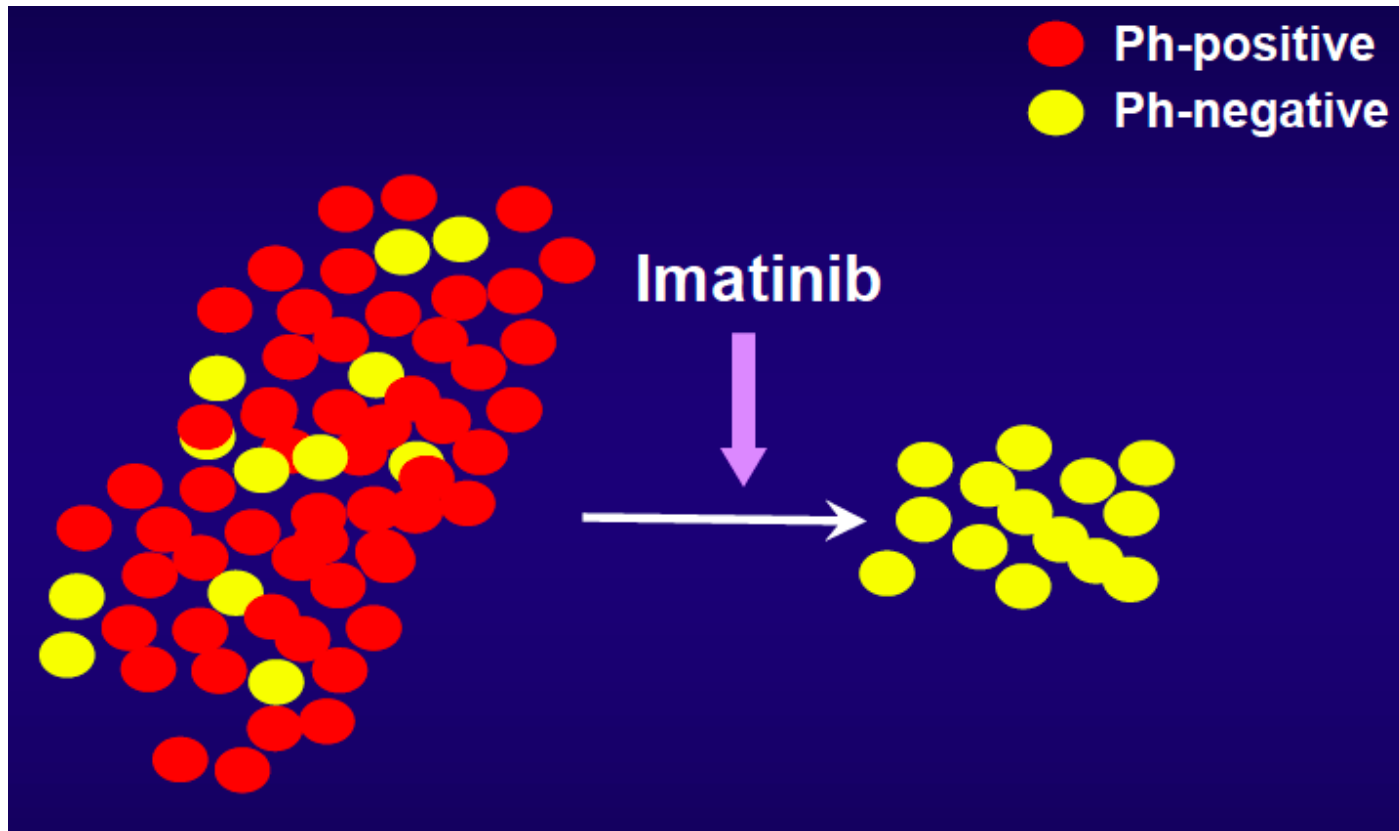
Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

ATP
Phos
Phosphate
Tyrosine

ABL
Substrate
Tyrosine
Substrate
factor

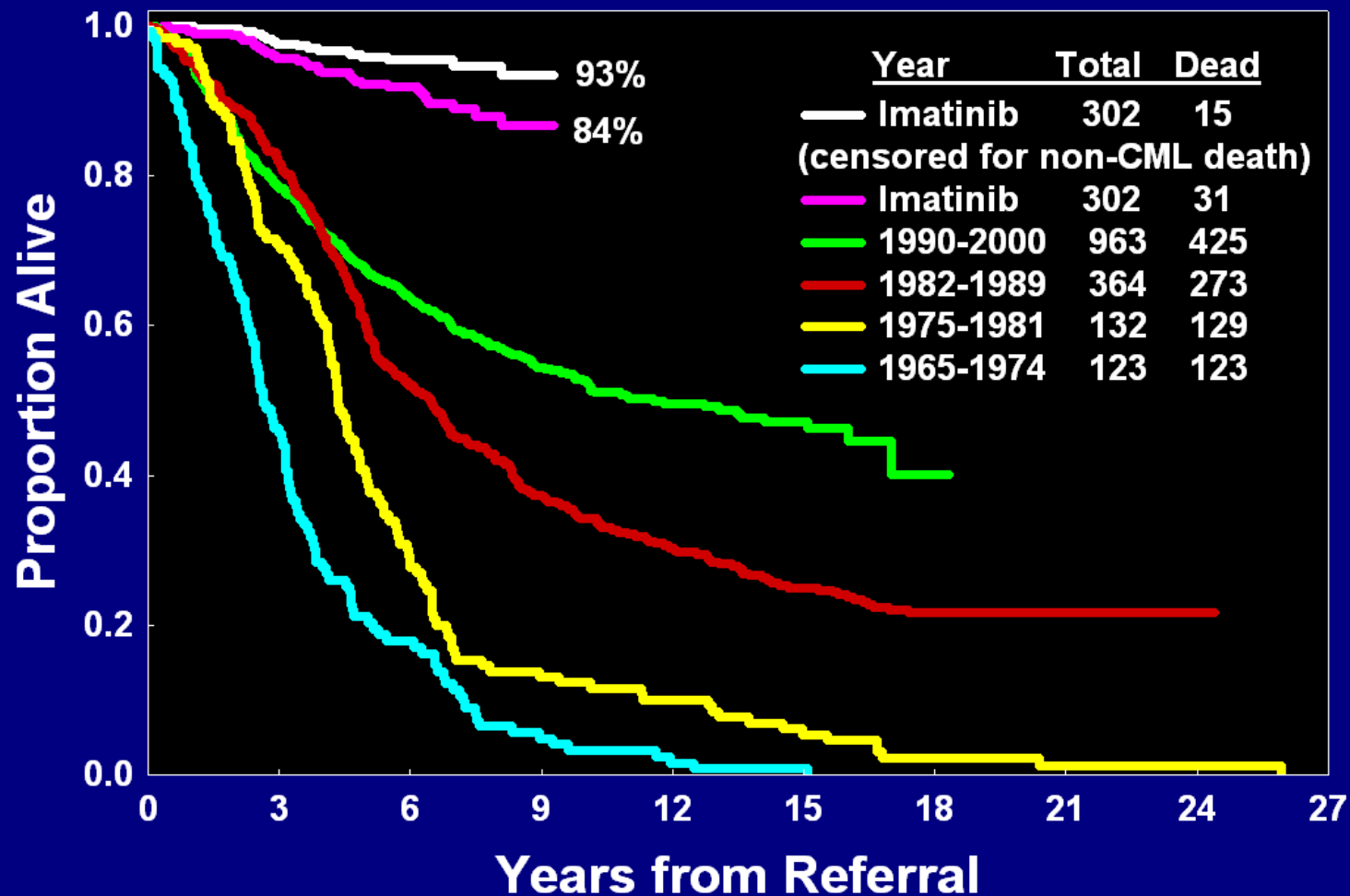
The image shows a TIME magazine cover from May 26, 2001. The headline reads "THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER. THESE ARE THE BULLETS." Below the headline, it says "Revolutionary new pills like GLEEVEC combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?" and shows a pile of yellow capsules. The magazine is placed over a background that includes a diagram of a cell with labels like ATP, Phosphate, Tyrosine, and a diagram of a BCR/ABL protein with labels like Substrate, Tyrosine, and factor.

Efecto de Imatinib en la LMC

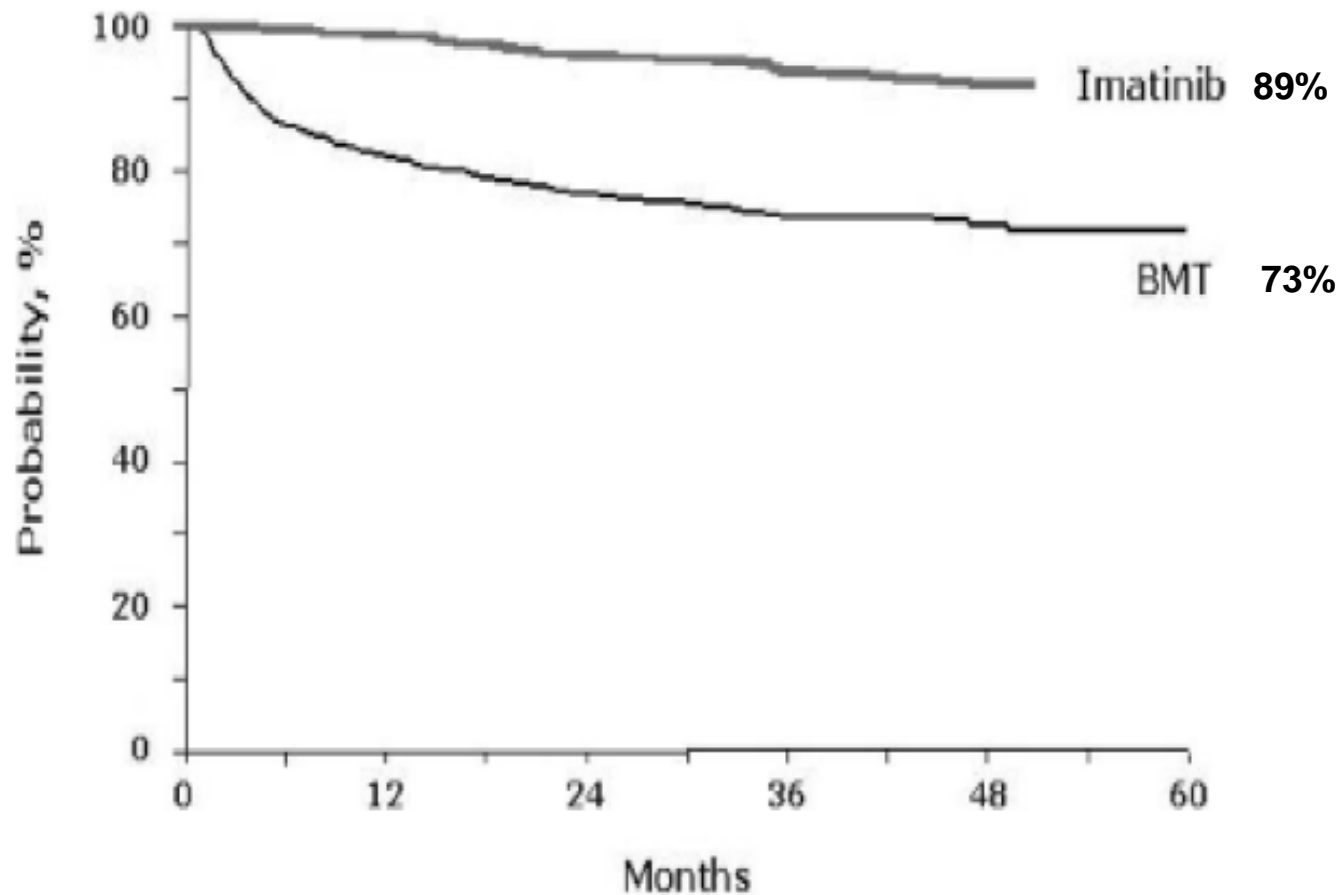


Avances en la supervivencia en la LMC

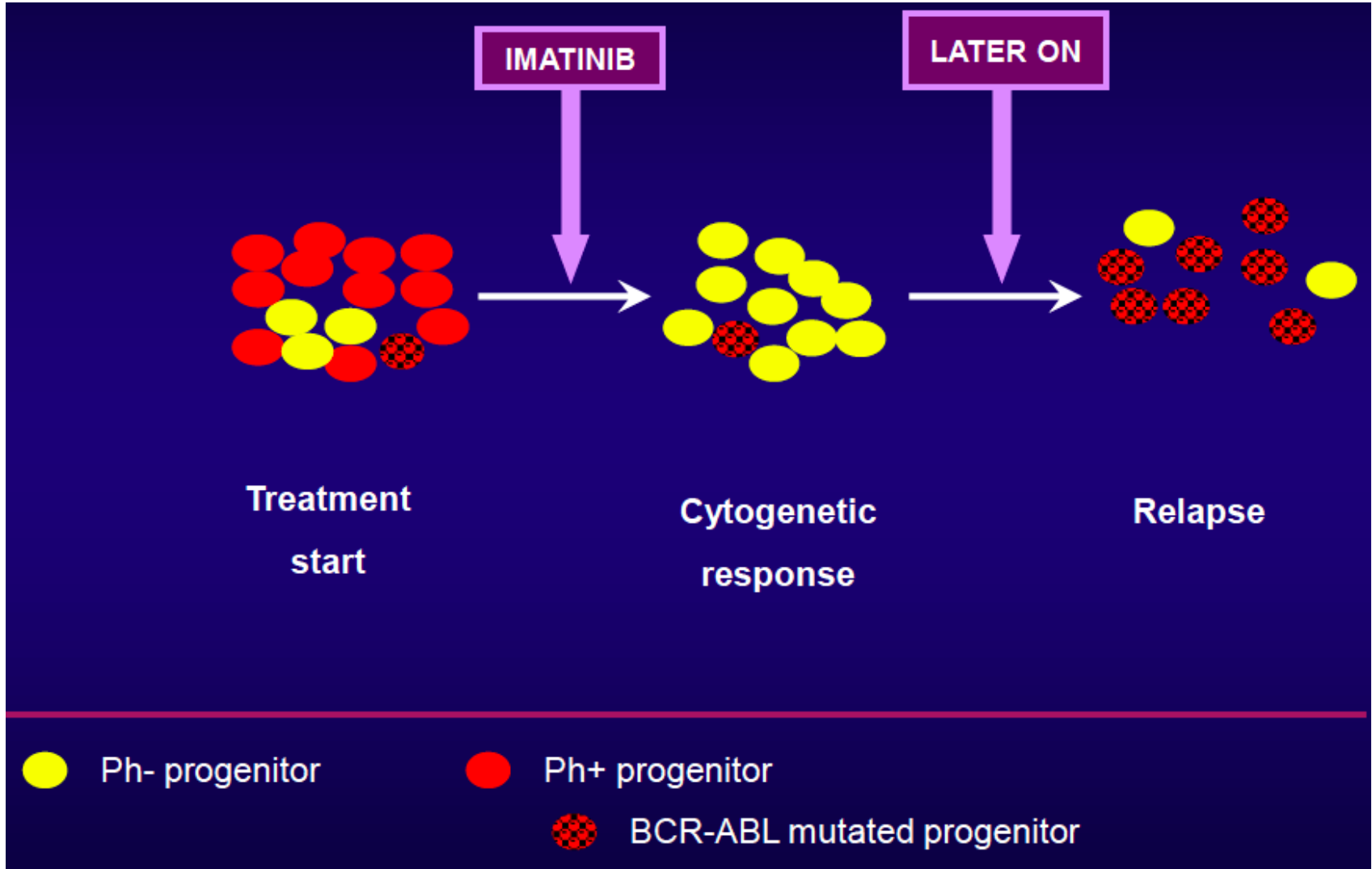
CML Survival at MDACC. 1965-Present (N=1884)



Imatinib comparado con trasplante en la LMC



Resistencia a Imatinib en la LMC



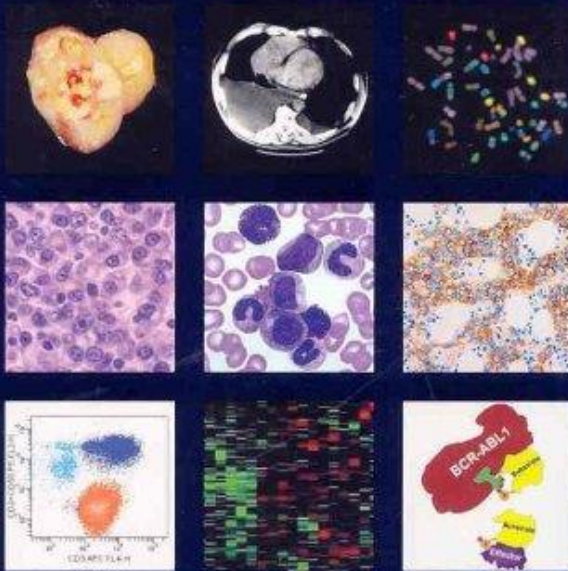
El paradigma de la LMC



Clasificación OMS

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

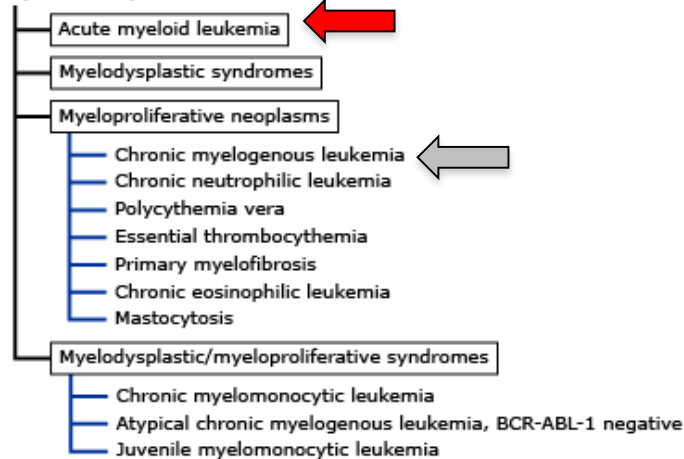
Edited by Steven H. Swardlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



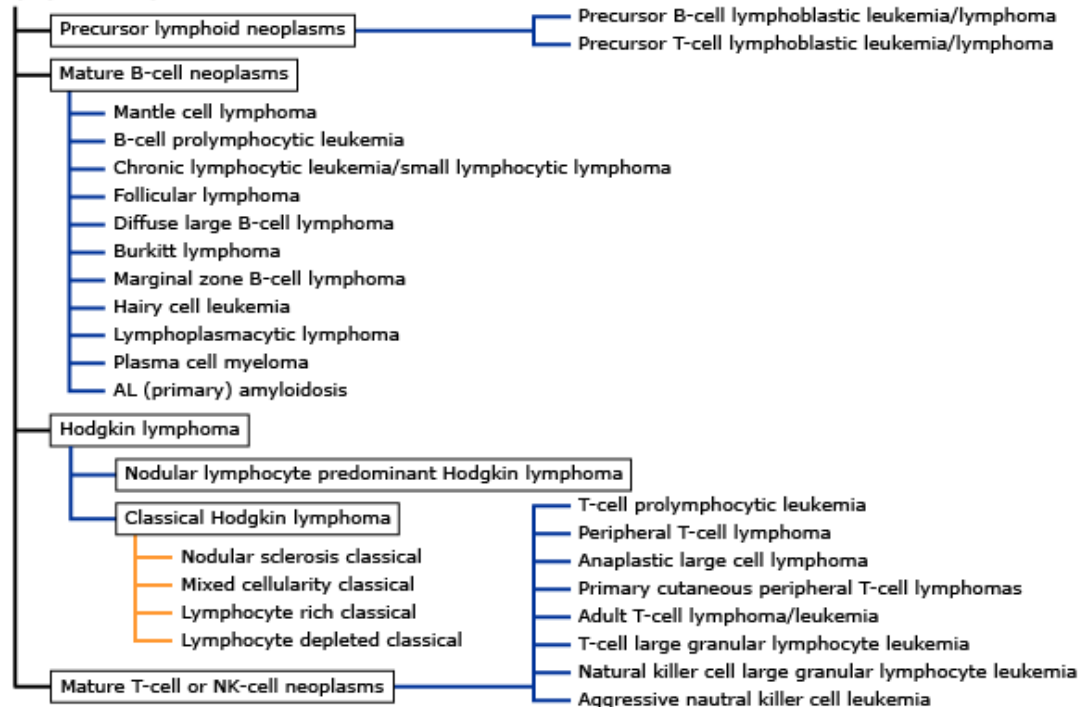
WHO

Conceptual organization of hematologic malignancies

Myeloid neoplasms



Lymphoid neoplasms



Neoplasms with myeloid and lymphoid differentiation

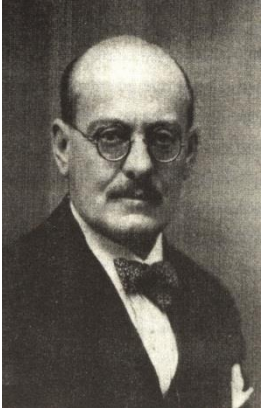
- Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities in PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1
- Acute leukemias of ambiguous lineage

Hitos en la historia de la LPA

Era pre-terapéutica

It is suggested that this type is named acute promyelocytic leukemia. It seems to be the most malignant form of acute leukemia.

(La leucemia promielocítica aguda) parece ser la forma más maligna de leucemia aguda.



Gustavo Pittaluga
(1876 – 1956)

(Submitted for publication August 13, 1957.)

A propósito de 3 casos

Reconocimiento
de la LPA
(1957)

Reconocimiento
del Promielocito
(1940)

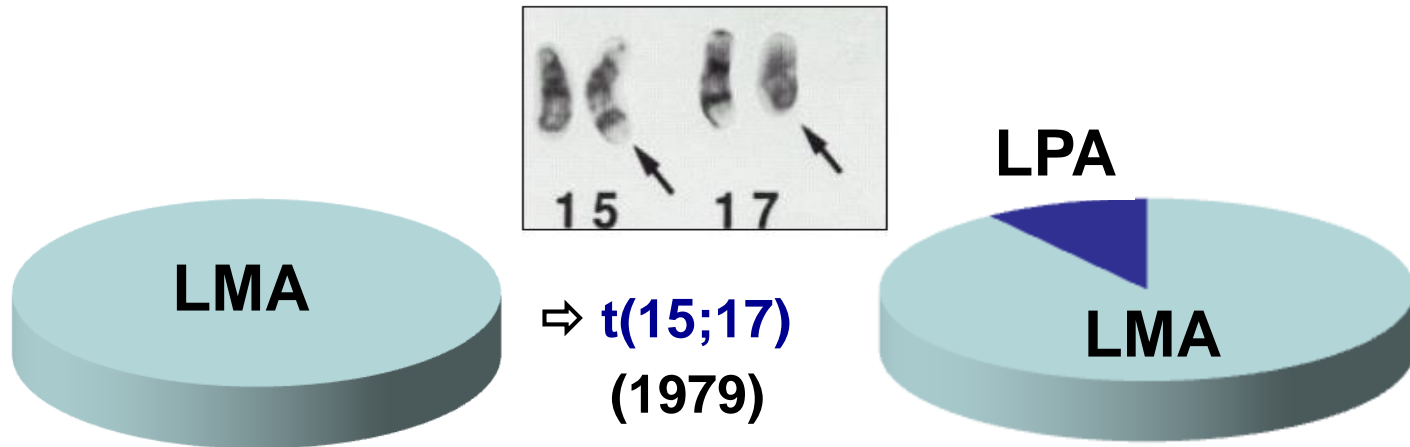
Primera
descripción clínico-
biológica (1959)



Jean Bernard
(1908 – 2006)

Caracterización Genética de la LMA

Primera alteración citogenética específica



Estrategia terapéutica

“one size fits all”

Estrategia terapéutica

“tailored therapy”

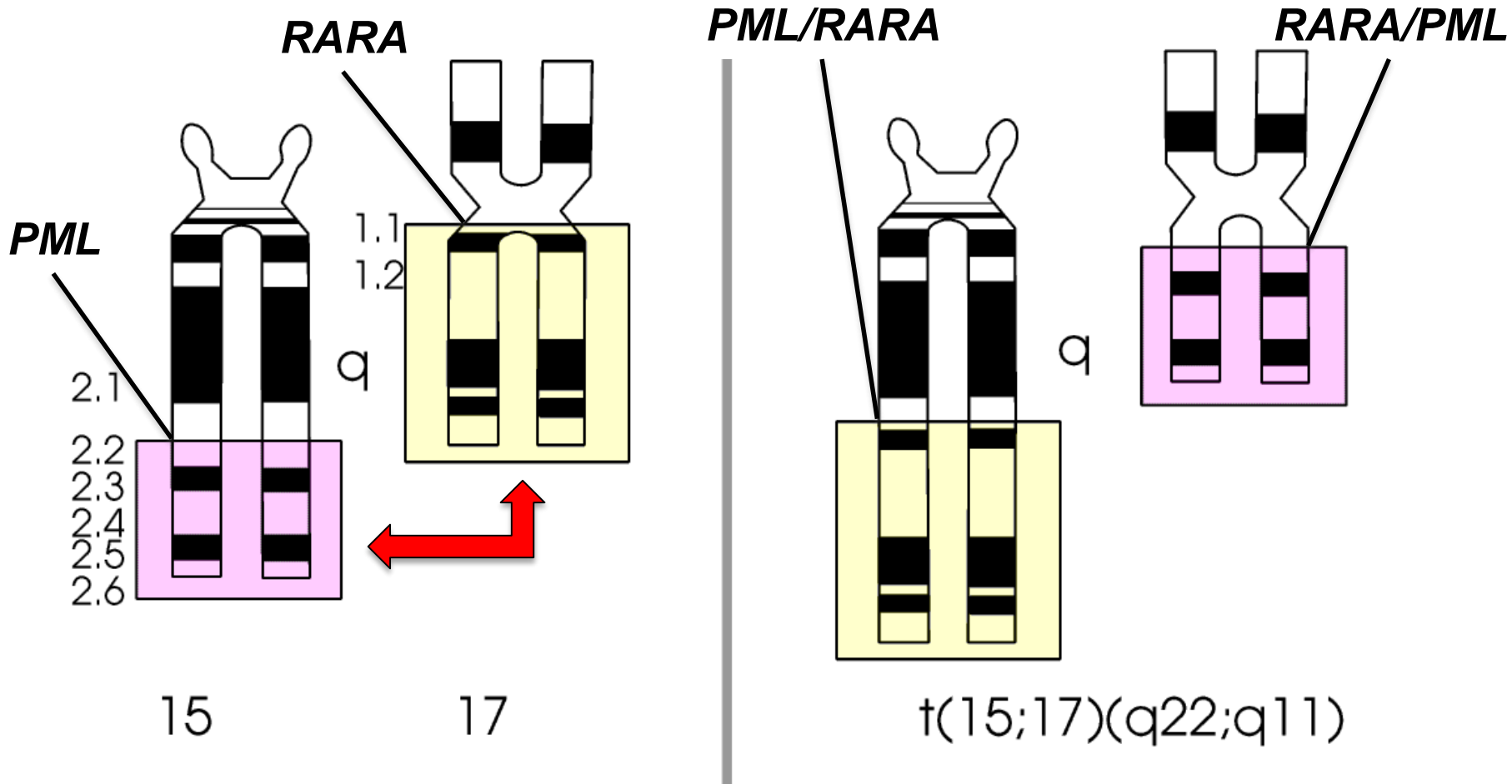


“targeted therapy”

all-*trans* retinoic acid (1988)

Reconocimiento de la t(15;17)

Primera alteración citogenética específica en LA

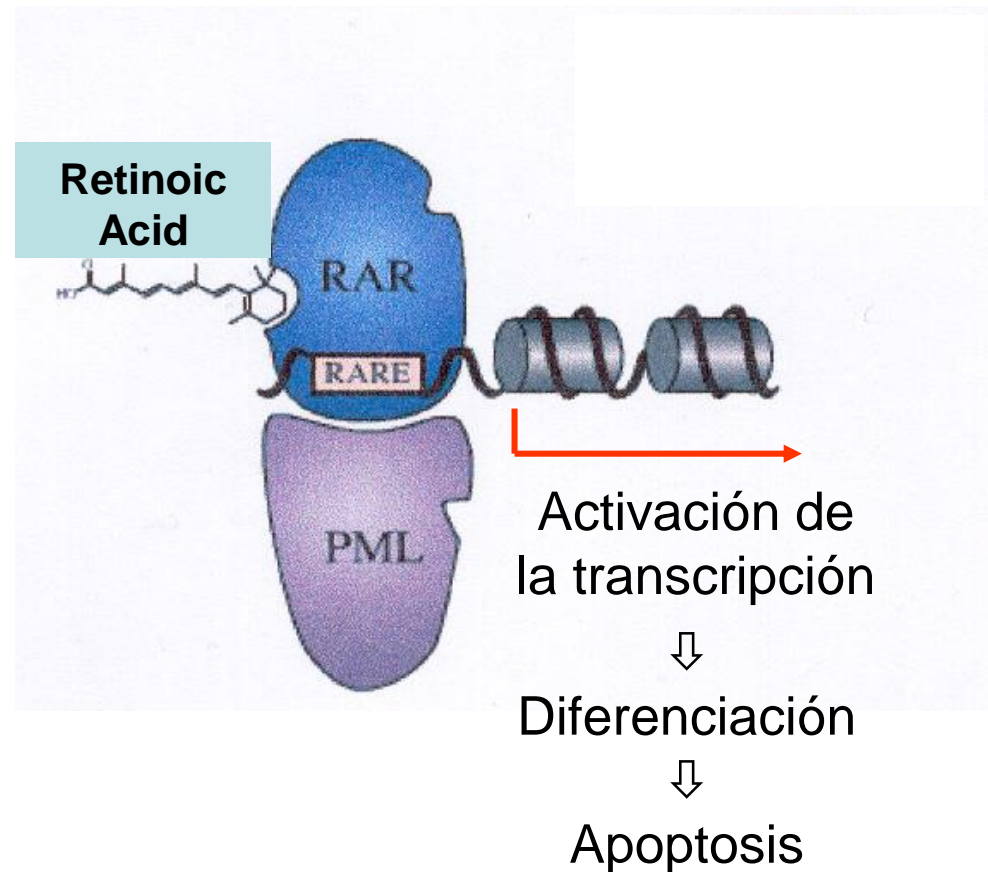
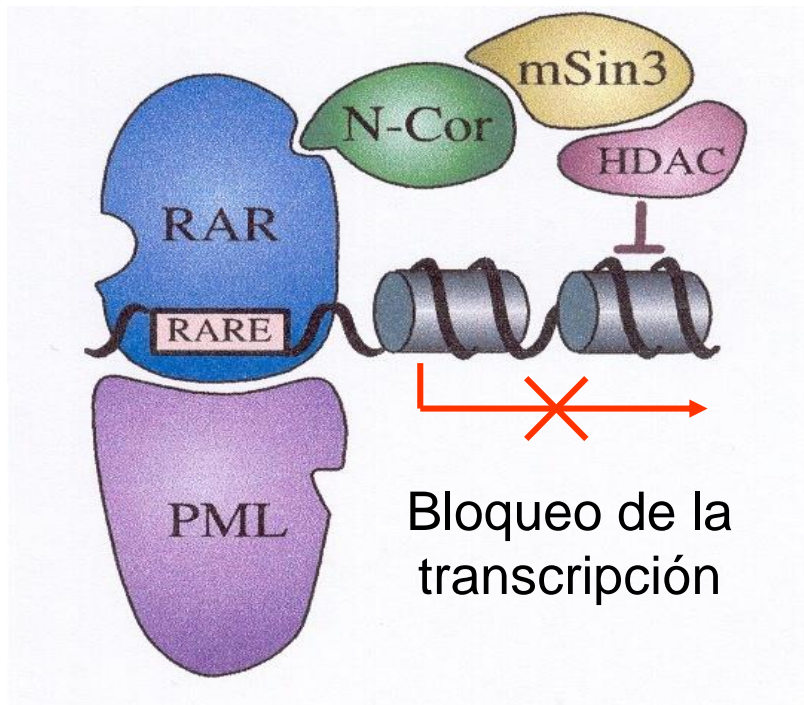


Golomb et al. Arch Intern Med 1976;136: 293–6.

Rowley et al. Lancet 1977;i: 549–50.

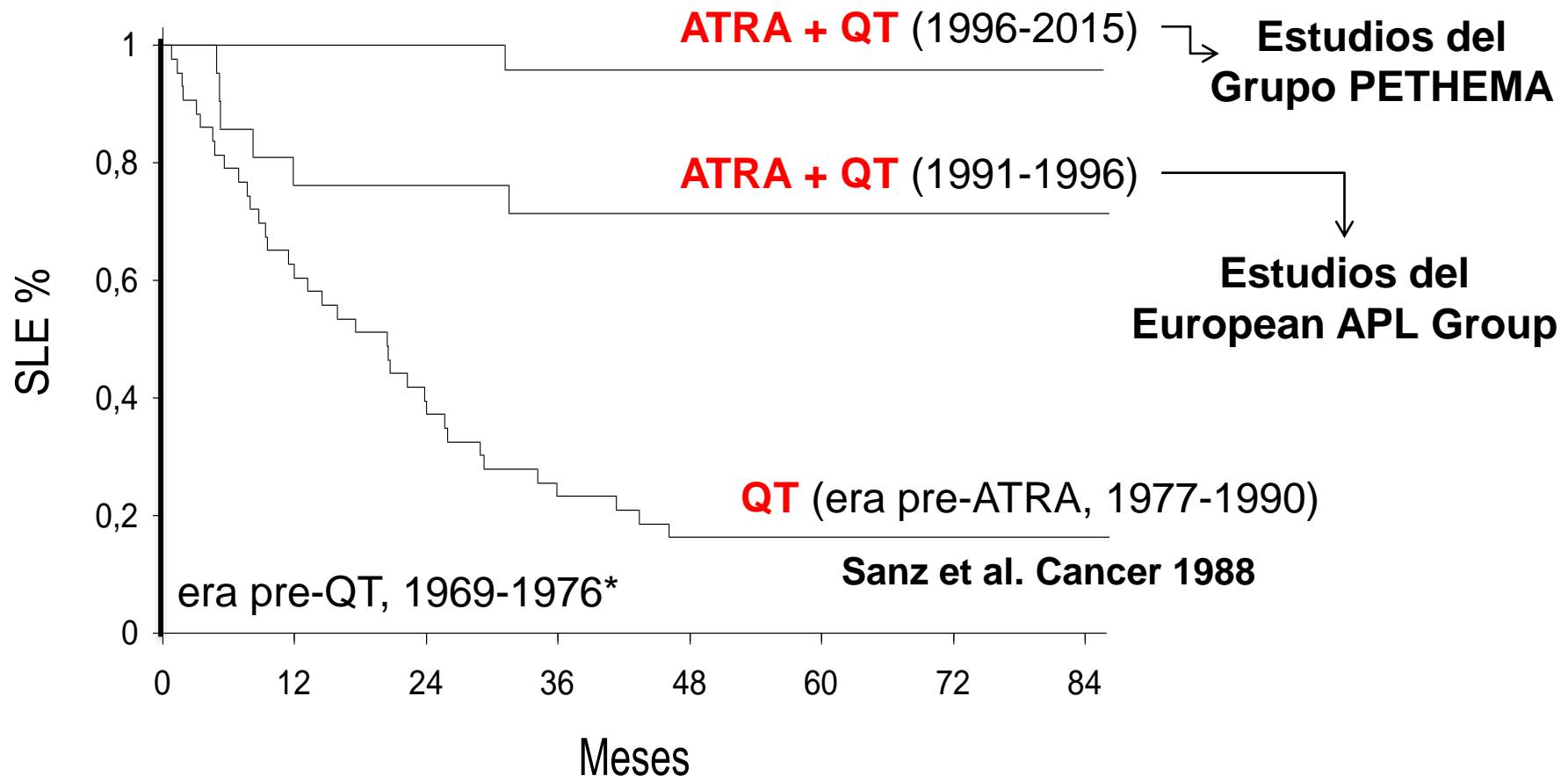
Larson et al. Am J Med 1984;76: 827–41.

El paradigma de tratamiento dirigido a una diana génica: ATRA \rightarrow PML/RARA



Progresos en el tratamiento de la LPA

Experiencia del Hospital Universitari La Fe



* Todos los pacientes anteriores a 1977 murieron en los primeros días

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 11, 2013

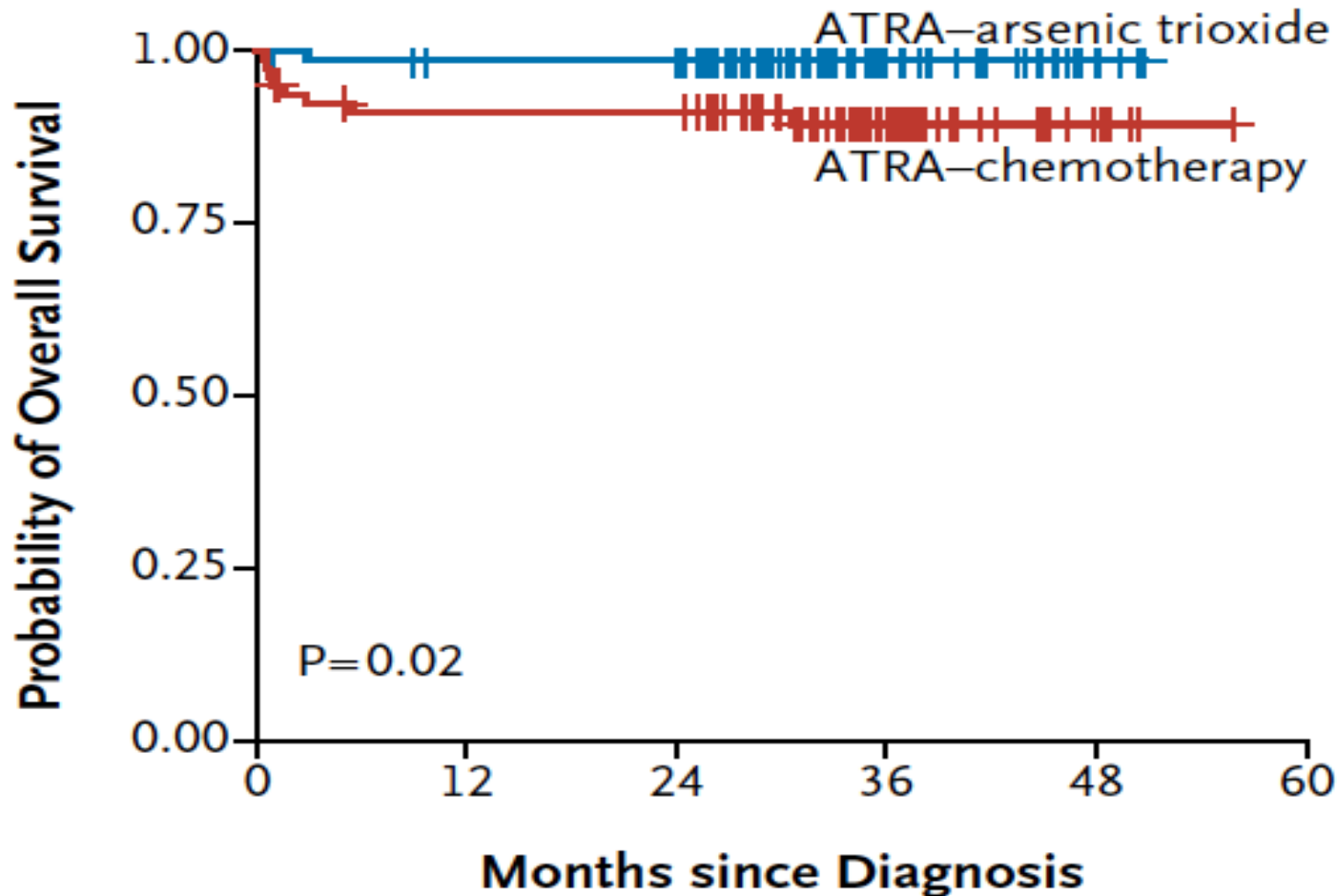
VOL. 369 NO. 2

Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

F. Lo-Coco, G. Avvisati, M. Vignetti, C. Thiede, S.M. Orlando, S. Iacobelli, F. Ferrara, P. Fazi, L. Cicconi, E. Di Bona, G. Specchia, S. Sica, M. Divona, A. Levis, W. Fiedler, E. Cerqui, M. Breccia, G. Fioritoni, H.R. Salih, M. Cazzola, L. Melillo, A.M. Carella, C.H. Brandts, E. Morra, M. von Lilienfeld-Toal, B. Hertenstein, M. Wattad, M. Lübbert, M. Hänel, N. Schmitz, H. Link, M.G. Kropp, A. Rambaldi, G. La Nasa, M. Luppi, F. Ciceri, O. Finizio, A. Venditti, F. Fabbiano, K. Döhner, M. Sauer, A. Ganser, S. Amadori, F. Mandelli, H. Döhner, G. Ehninger, R.F. Schlenk, and U. Platzbecker for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, the German–Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, and Study Alliance Leukemia

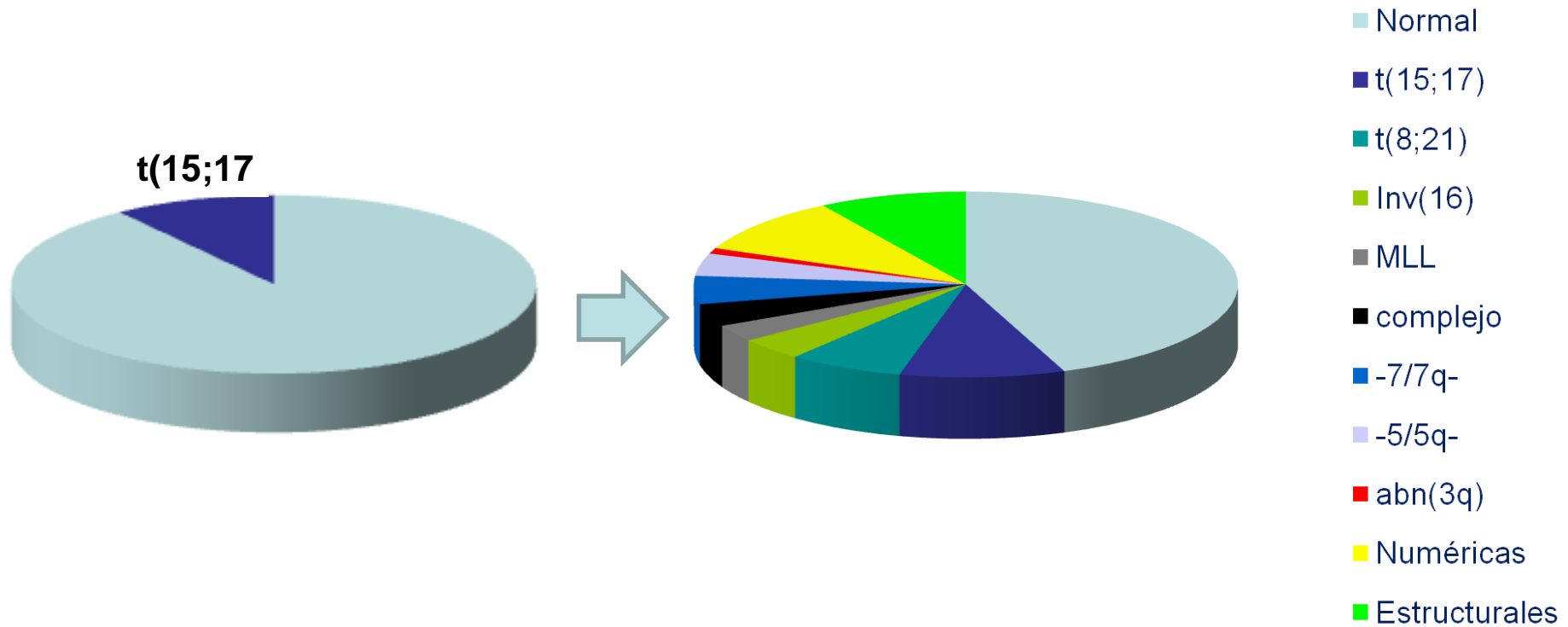
Progresos en el tratamiento de la LPA

Tratamiento sin quimioterapia



Caracterización Genética de la LMA

Heterogeneidad citogenética



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

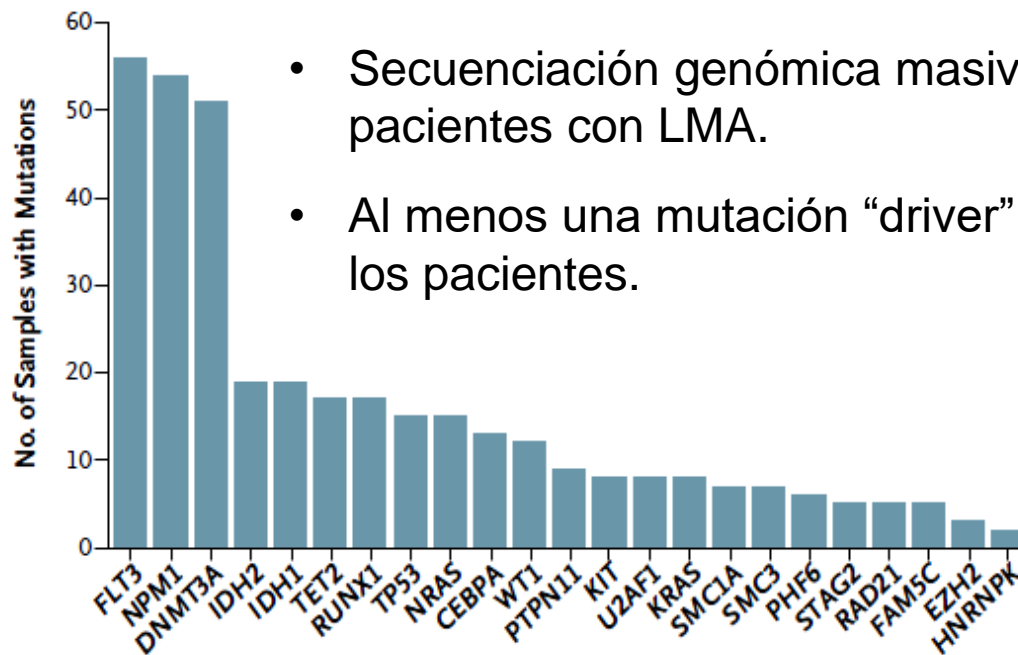
ESTABLISHED IN 1812

MAY 30, 2013

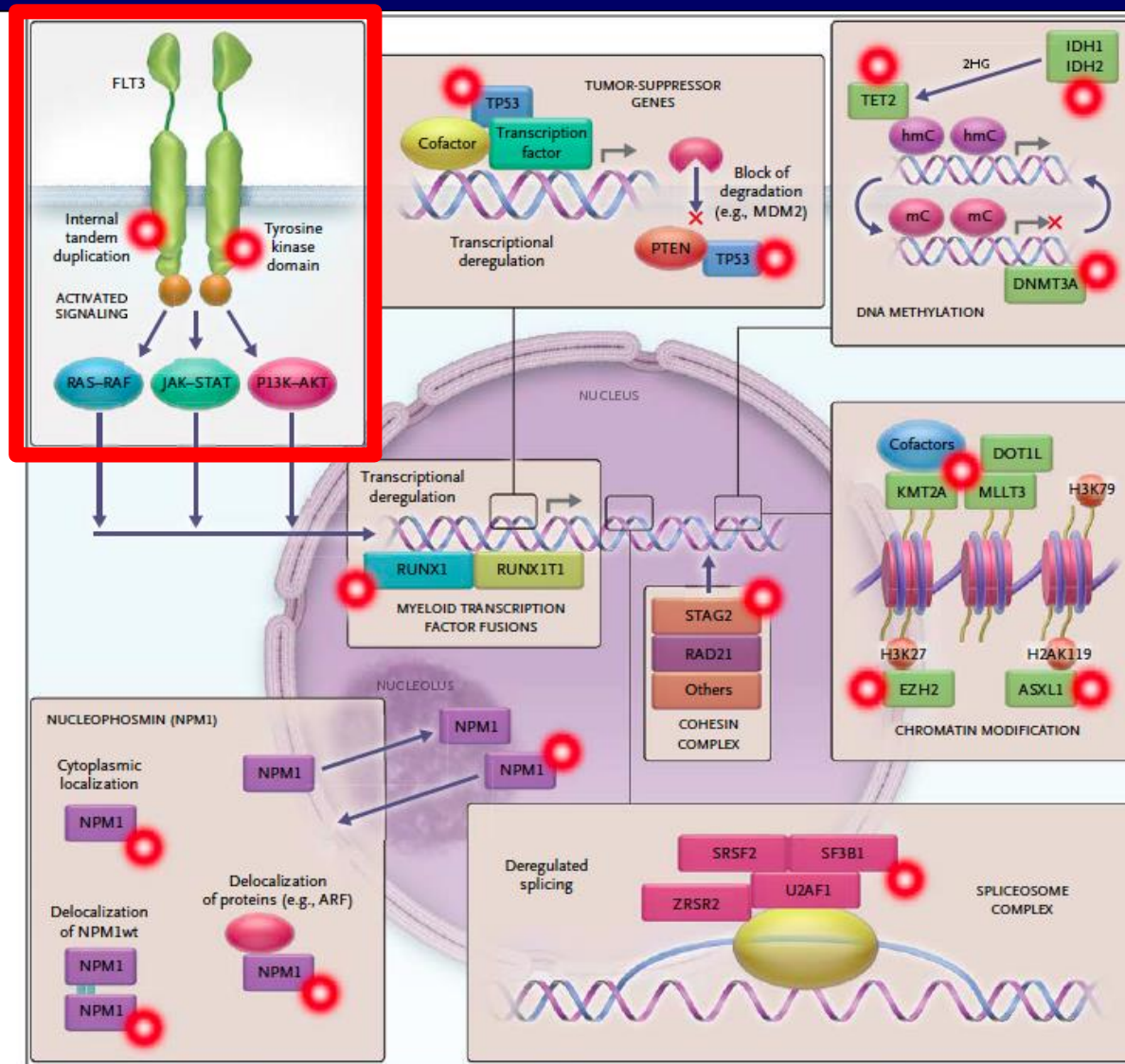
VOL. 368 NO. 22

Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia

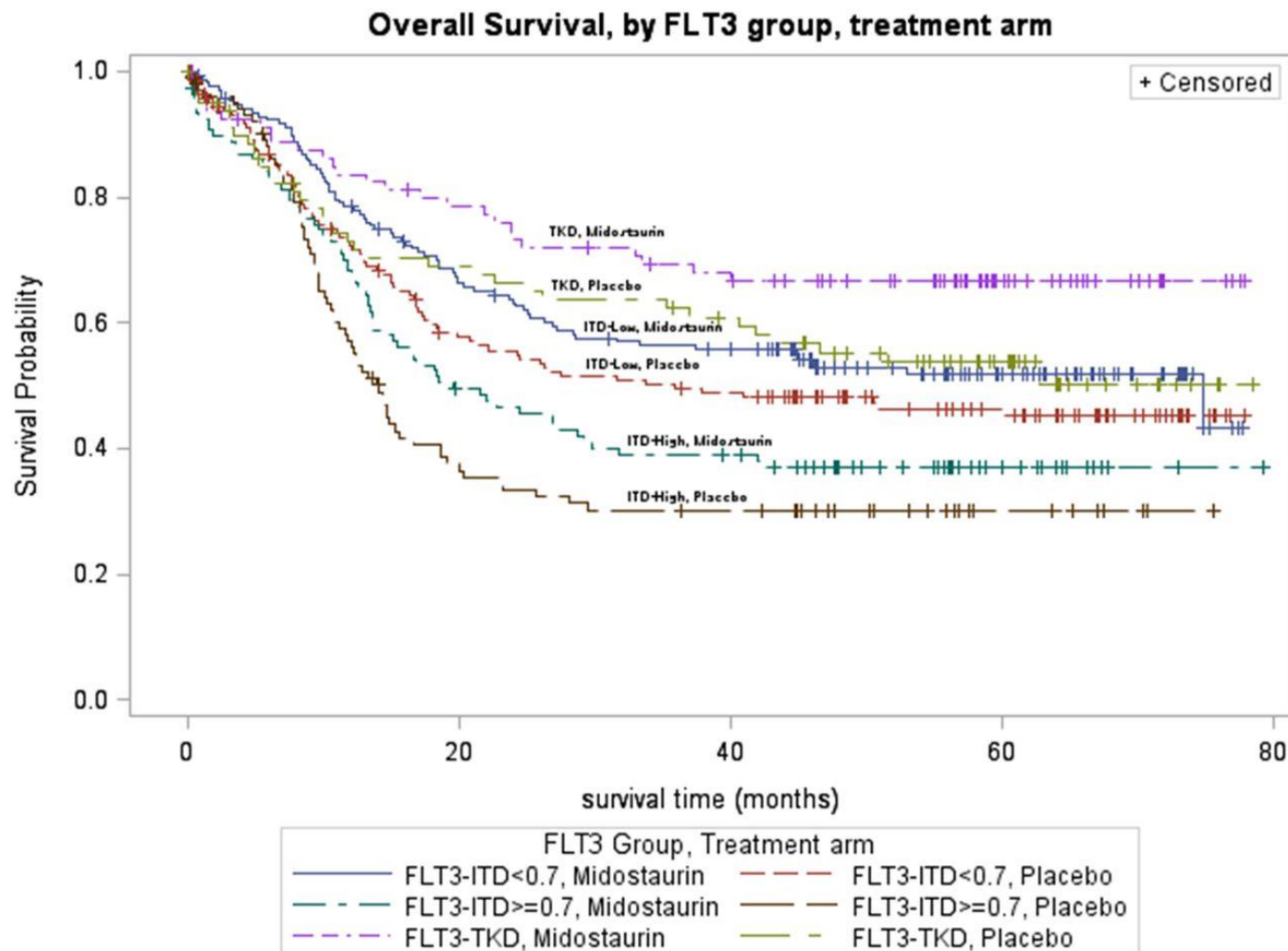
The Cancer Genome Atlas Research Network



Categorías funcionales de genes frecuentemente mutados en LMA



Midostaurin mejora la supervivencia de la LMA con mutación FLT3

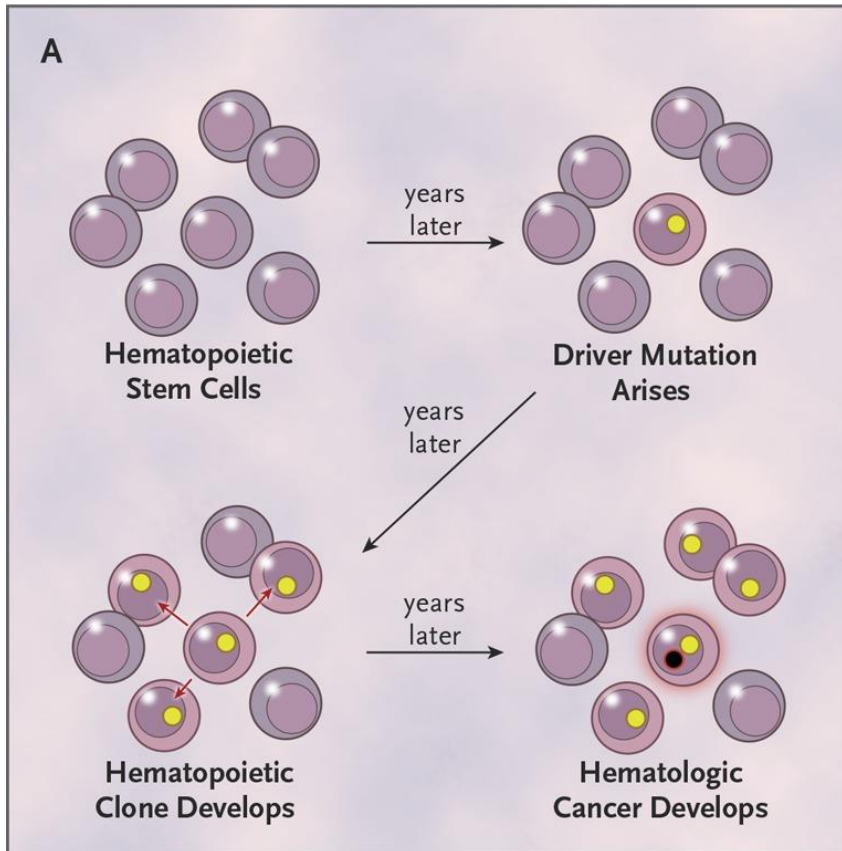


Medicina personalizada

Esquema de la presentación

- Terminología, definición, conceptos e importancia actual de la “**medicina personalizada**”.
- **Paradigmas** en Oncohematología:
 - Leucemia mieloblástica aguda (LMA).
 - Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Posibles aplicaciones en la **prevención** de las leucemias y otras enfermedades oncohematológicas.

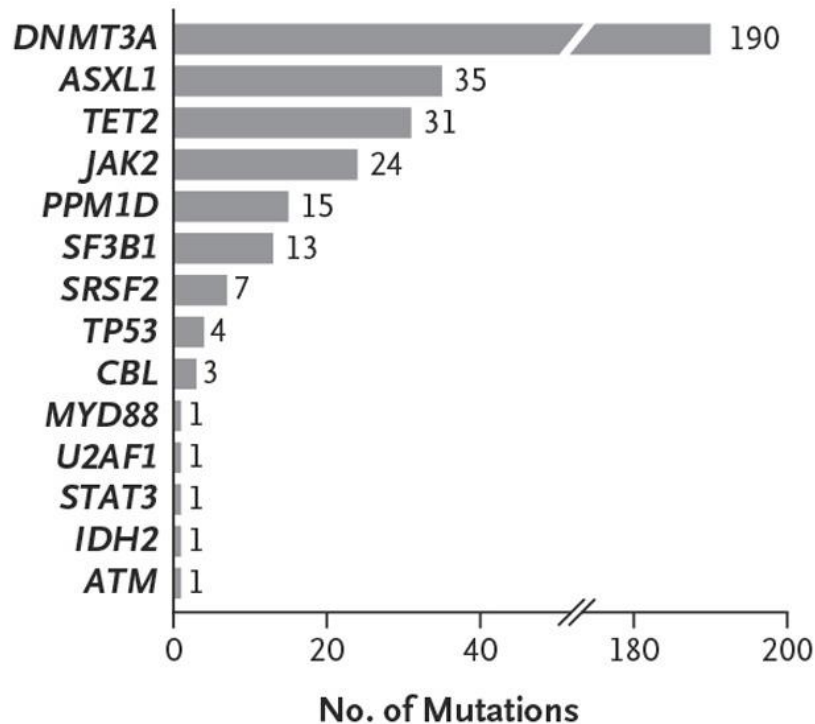
Modelo de expansión clonal de mutaciones preleucémicas



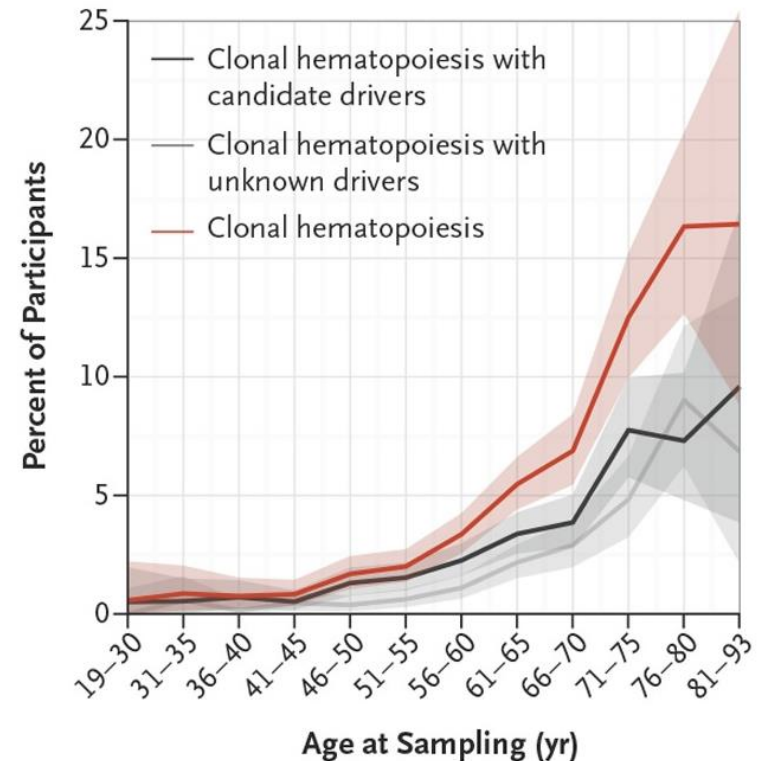
Modelo de expansión de una célula hematopoyética en una población clonal, bajo la influencia de una **mutación somática** (círculo amarillo), y la conversión potencial de un clon en un cáncer hematológico mediante la aparición de una **mutación adicional** (círculo negro).

Candidate Driver Somatic Mutations

B



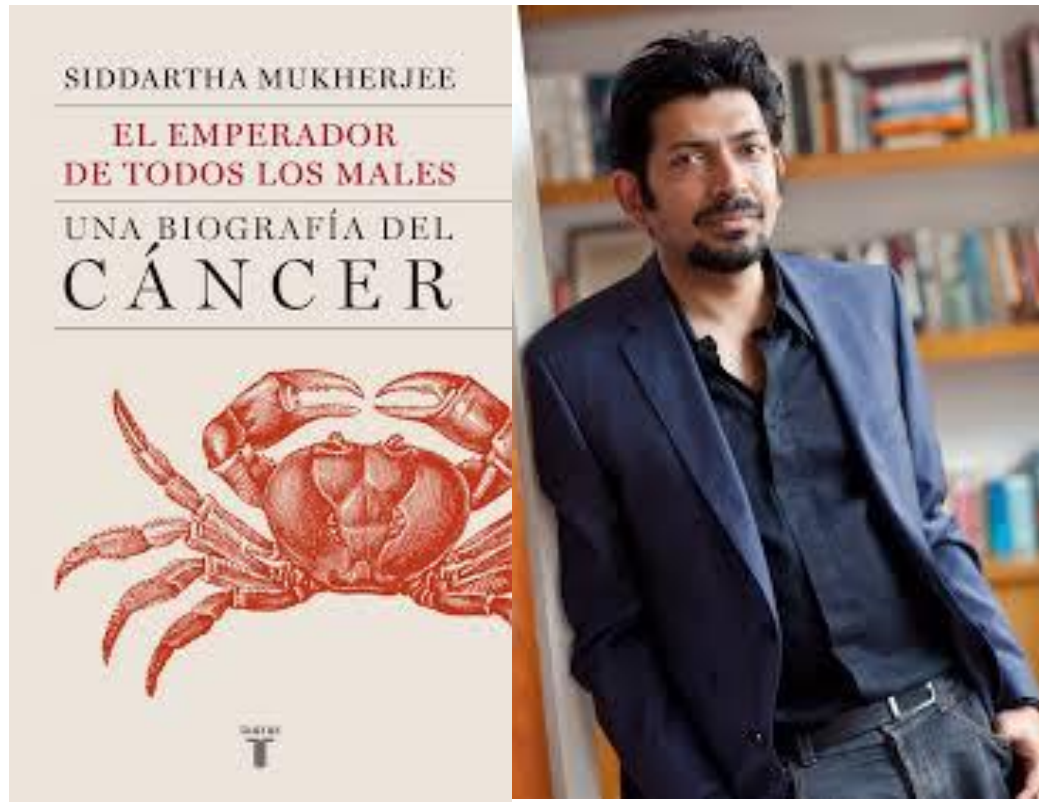
D



Medicina de precisión en leucemias

Mensajes para llevarse a casa

- No siendo un concepto nuevo, la medicina de precisión ha cobrado un enorme impulso en los últimos años.
- Los espectaculares resultados de la medicina de precisión, inicialmente restringidos a la LPA y LMC, son ya una realidad en otros cánceres hematológicos.
- La reciente **secuenciación del genoma humano** y el desarrollo de poderosos métodos de caracterización biológica de las enfermedades han dado un gran impulso a la medicina de precisión.
- La curación de un número creciente de leucemias y otras neoplasias hematológicas es ya una realidad y **su prevención es ya concebible.**



- Premio Pulitzer 2011 de 'no ficción'
- Uno de los 100 libros más influyentes escritos en inglés desde 1923 según TIME