

# **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

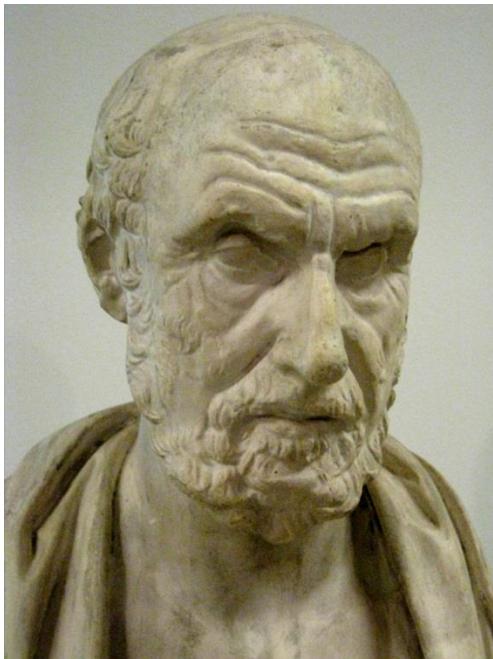
## Esquema de la presentación

- 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?

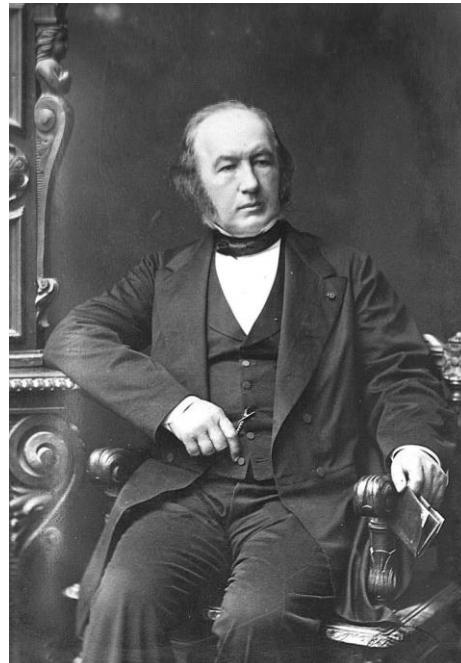
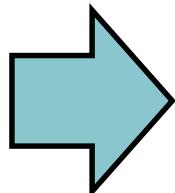


# La medicina personalizada no es un concepto nuevo



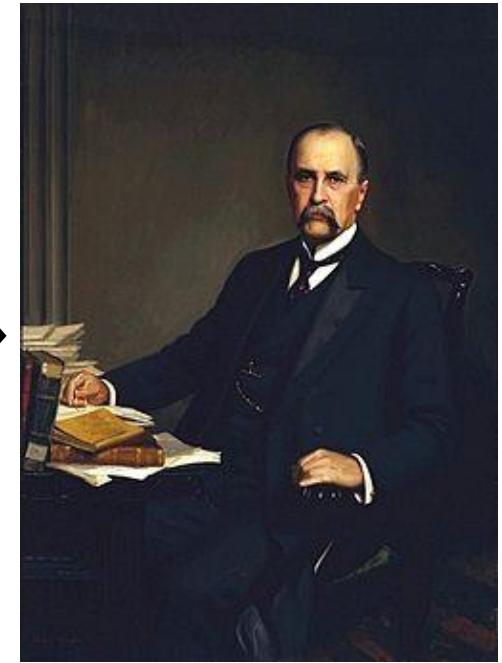
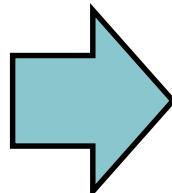
**Hipócrates de Cos**  
(460 aC – 370 aC)

“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”?

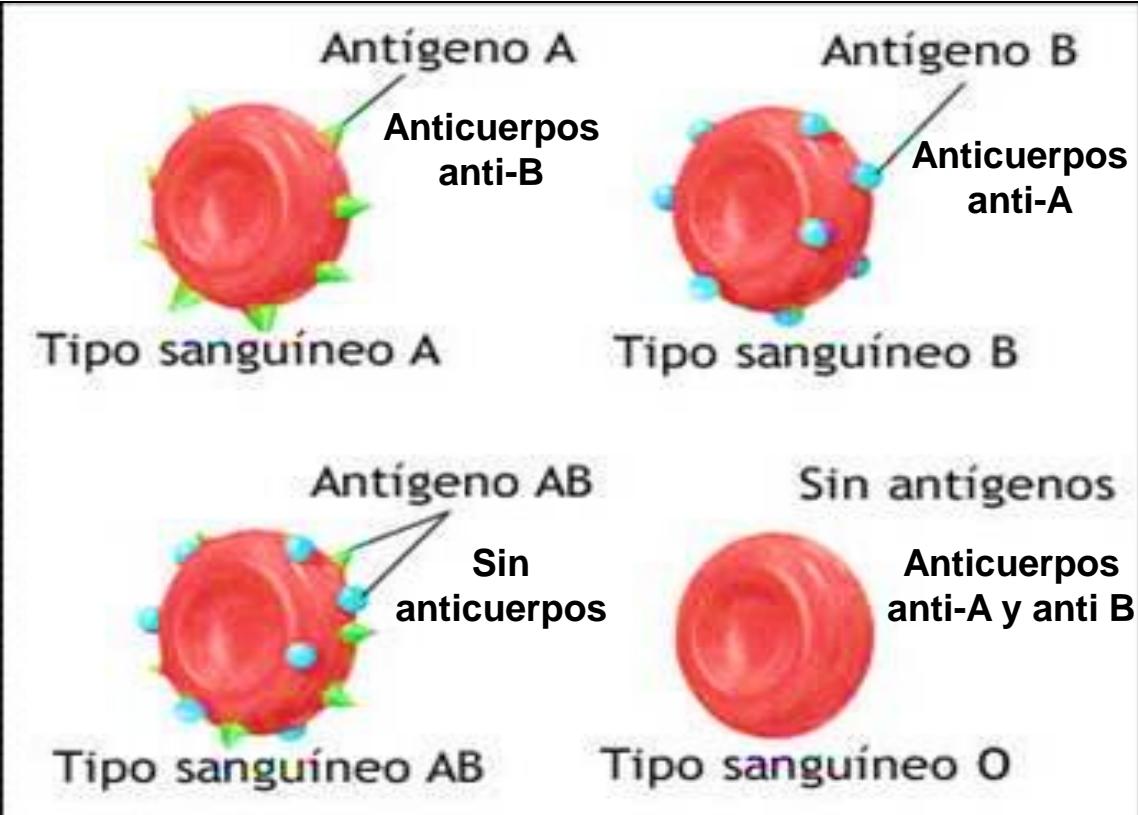
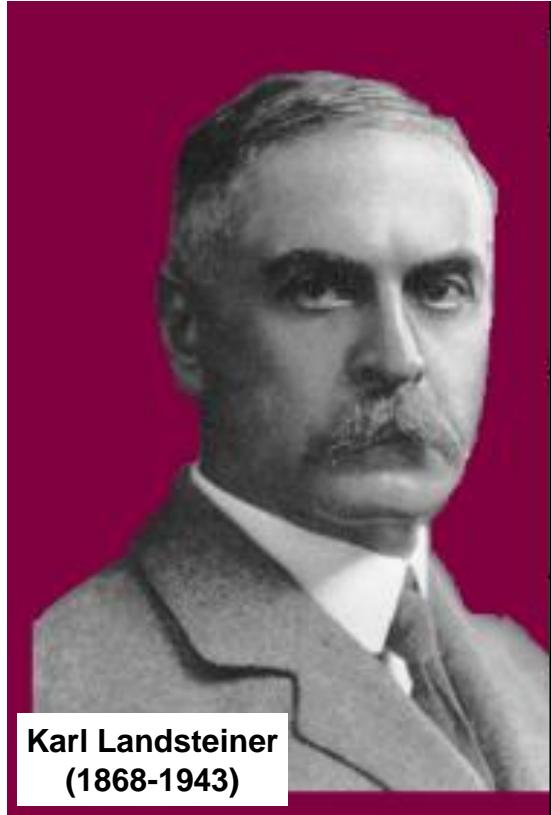
- Ambos términos son intercambiables, pero actualmente hay una tendencia a usar “**medicina de precisión**”.

## 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**.

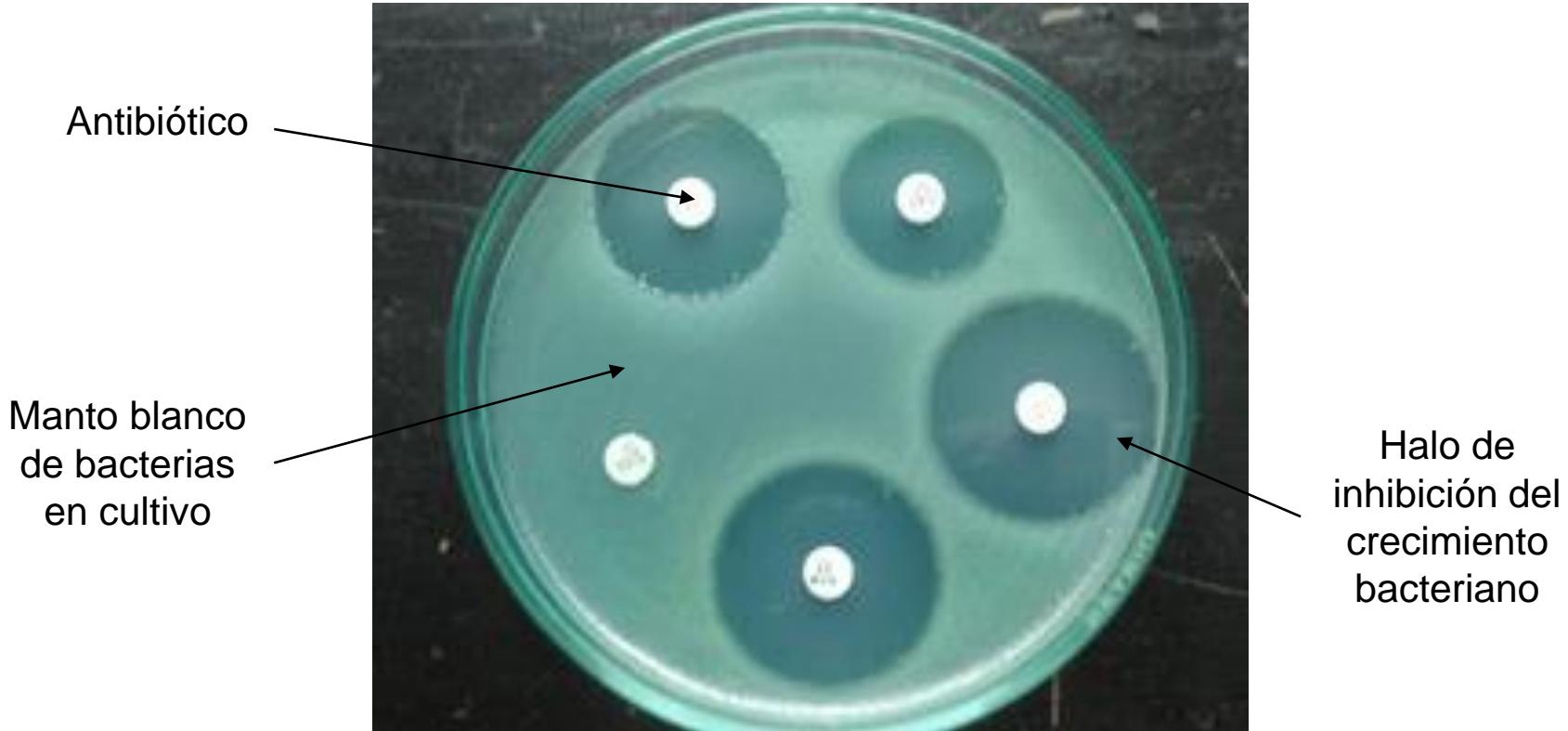
# Los grupos sanguíneos

## 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

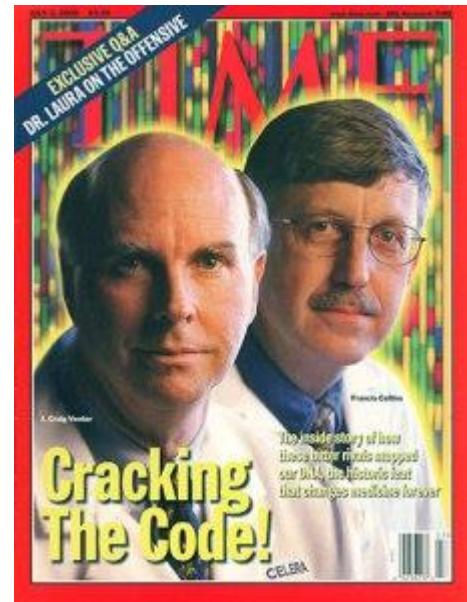
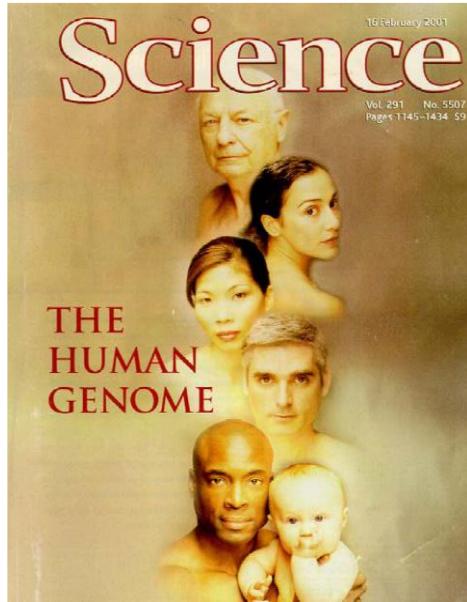
## Enfoque actual

### 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**.

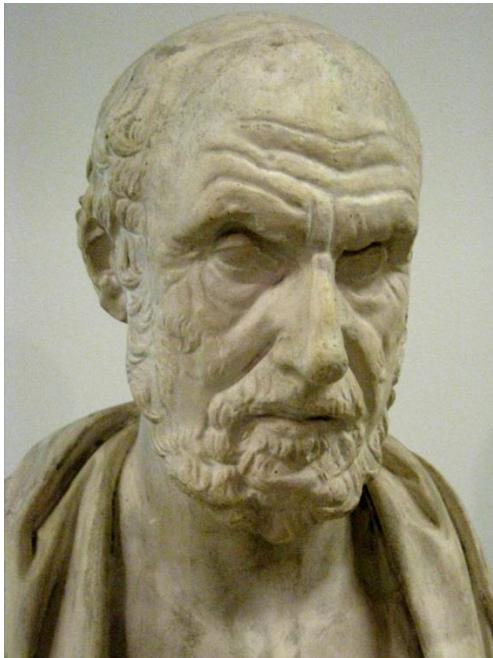
La aplicación de este concepto ha adquirido recientemente un gran impulso como consecuencia de:

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



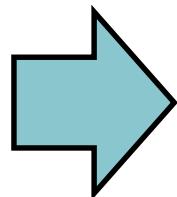
Craig Venter y Francis Collins

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



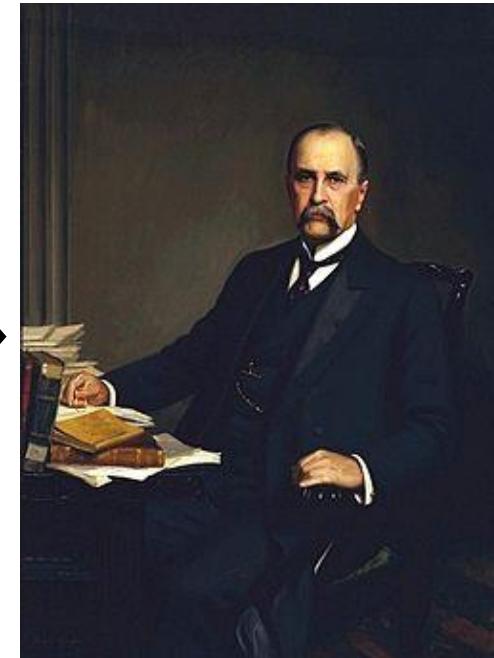
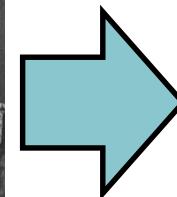
Hipócrates de Cos  
(460 aC – 370 aC)

“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"

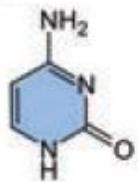


James Watson



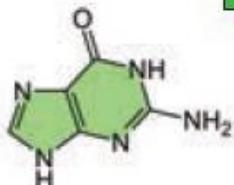
Francis Crick

Citosina



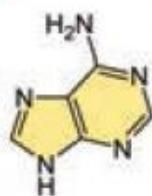
C

Guanina



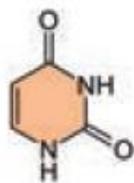
G

Adenina



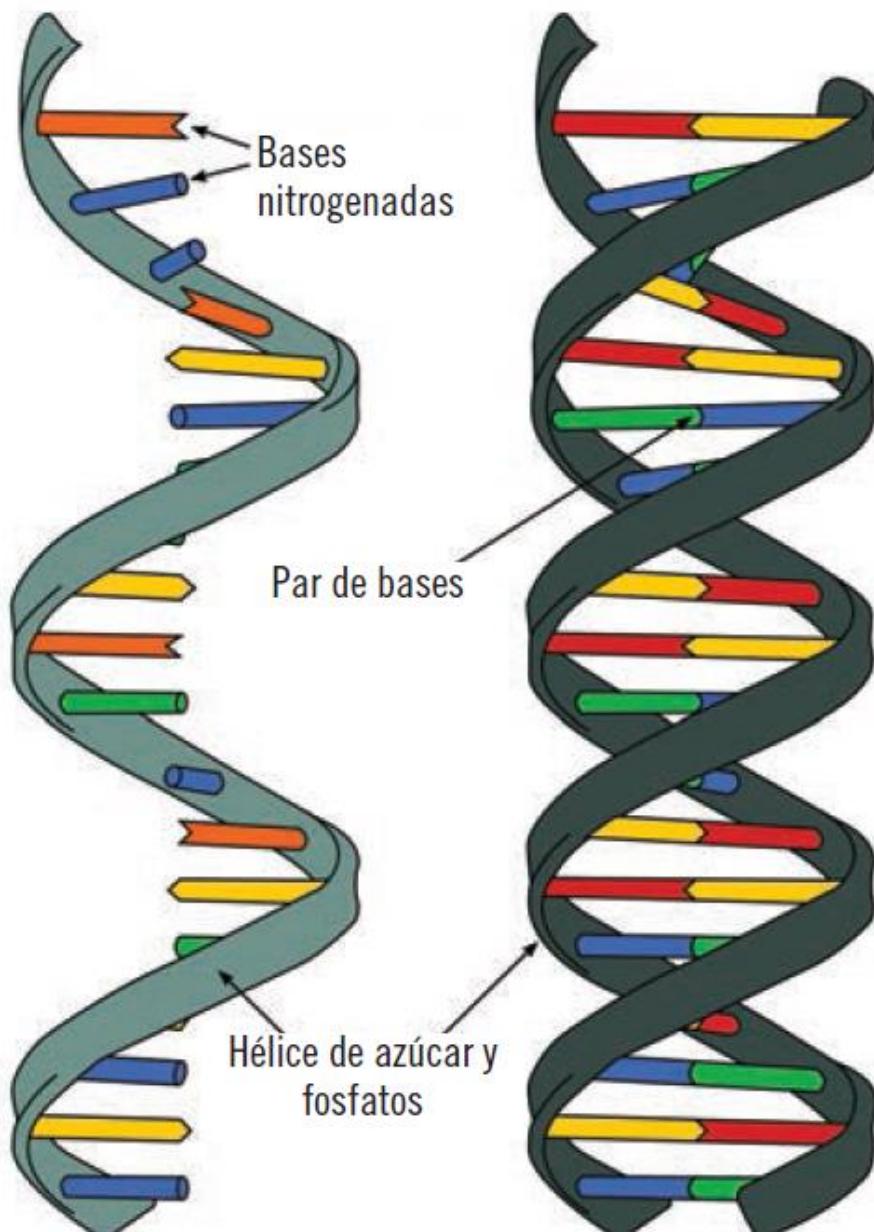
A

Uracilo



U

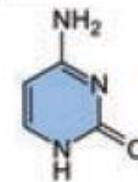
Bases  
nitrogenadas  
del ARN



RNA  
Ácido ribonucleico

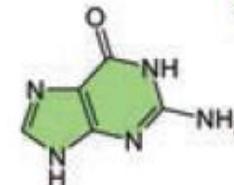
ADN  
Ácido desoxirribonucleico

Citosina



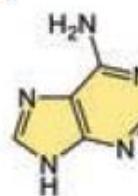
C

Guanina



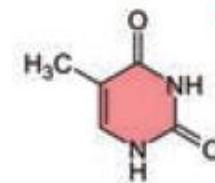
G

Adenina



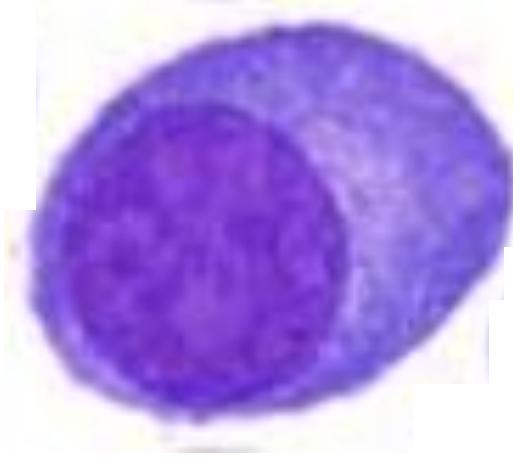
A

Timina

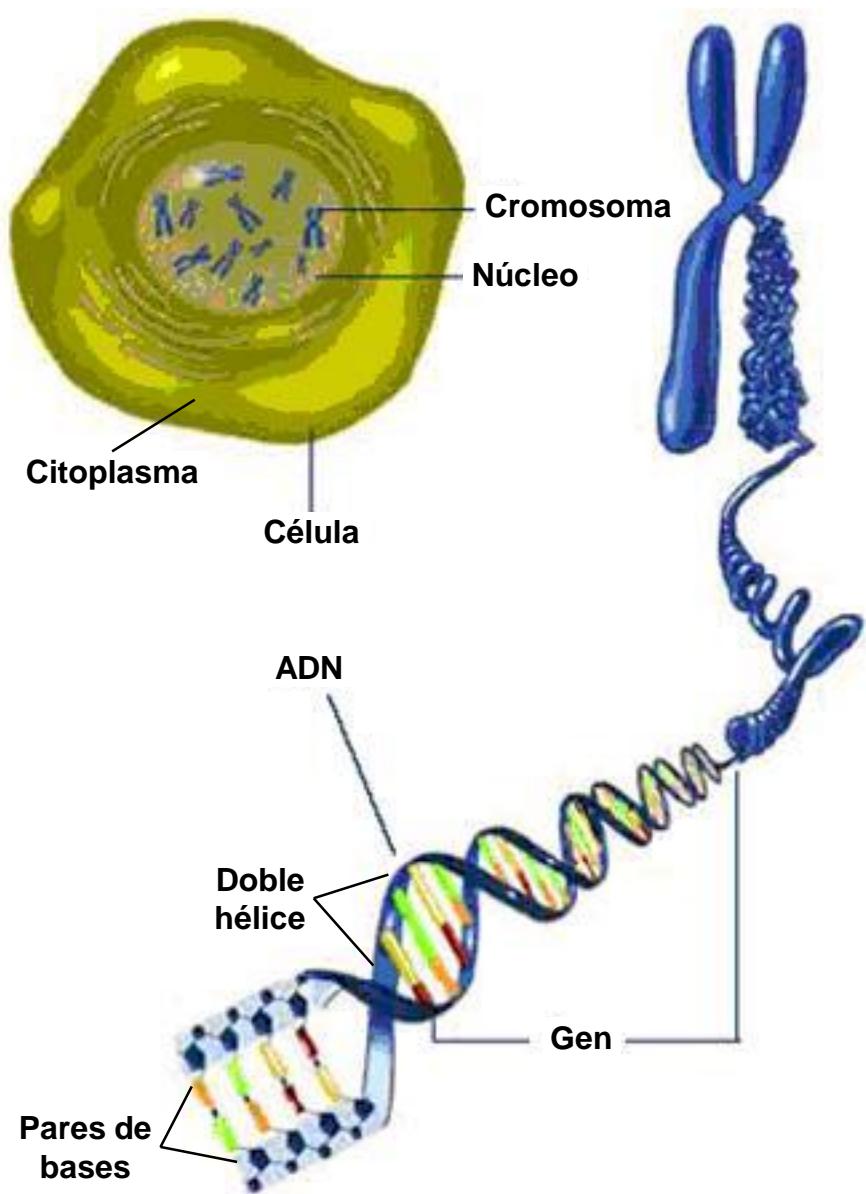
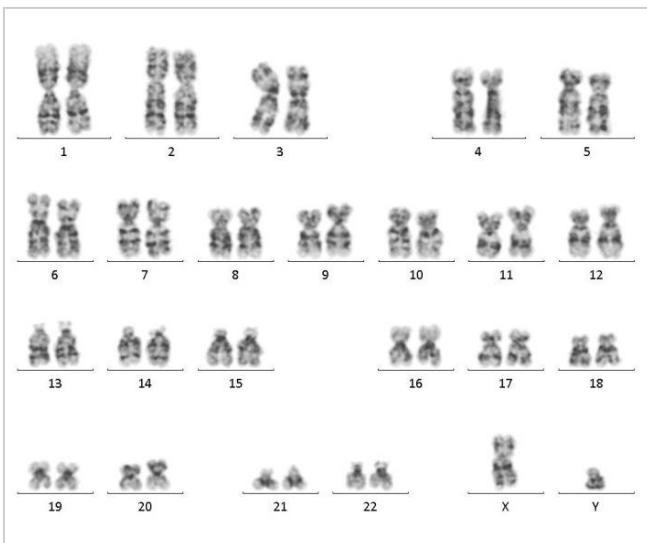


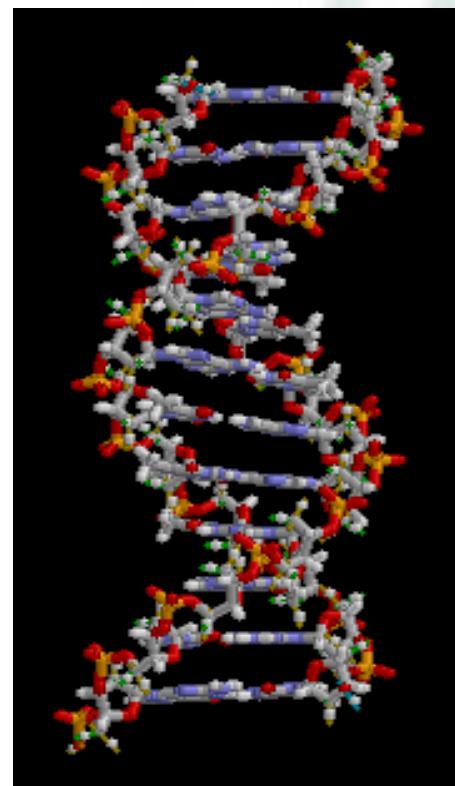
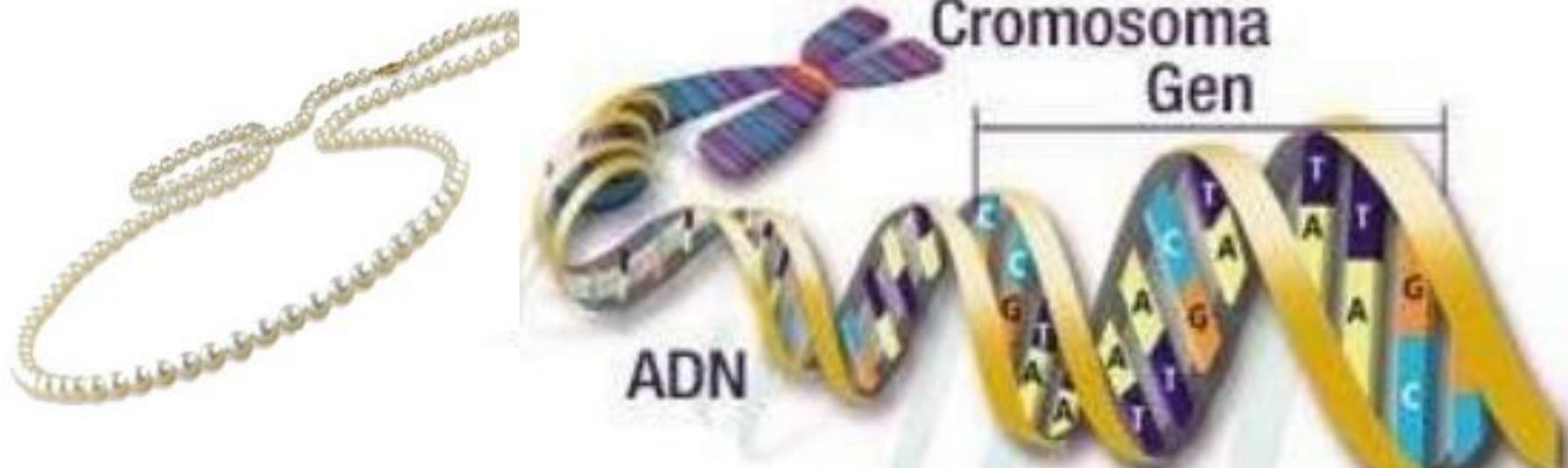
T

Bases  
nitrogenadas  
del ADN



46 Cromosomas





**¿todo lo  
determina la  
genética?**

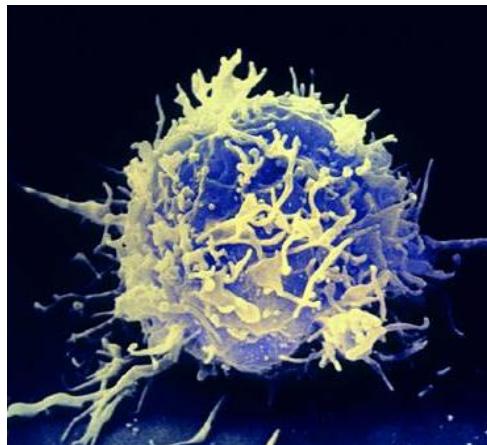
# WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

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

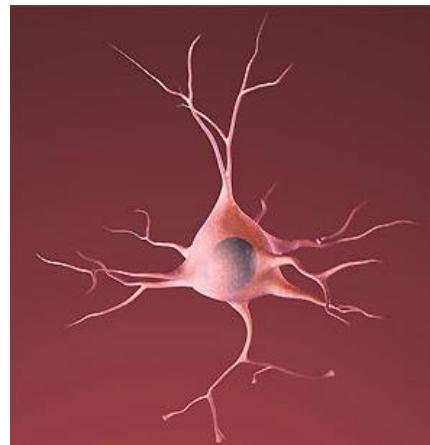
BY JOHN CLOUD

# 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





## EPIGENETIC MECHANISMS

are affected by these factors and processes:

- Development (in utero, childhood)
- Environmental chemicals
- Drugs/Pharmaceuticals
- Aging
- Diet

CHROMOSOME

METHYL GROUP

DNA

CHROMATIN

### DNA methylation

Methyl group (an epigenetic factor found in some dietary sources) can tag DNA and activate or repress genes.

GENE

HISTONE

HISTONE TAIL

DNA inaccessible, gene inactive

Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.

## HEALTH ENDPOINTS

- Cancer
- Autoimmune disease
- Mental disorders
- Diabetes

PICTURE OF EPIGENETIC FACTOR

HISTONE TAIL

DNA accessible, gene active

### Histone modification

The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.

# 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.”*

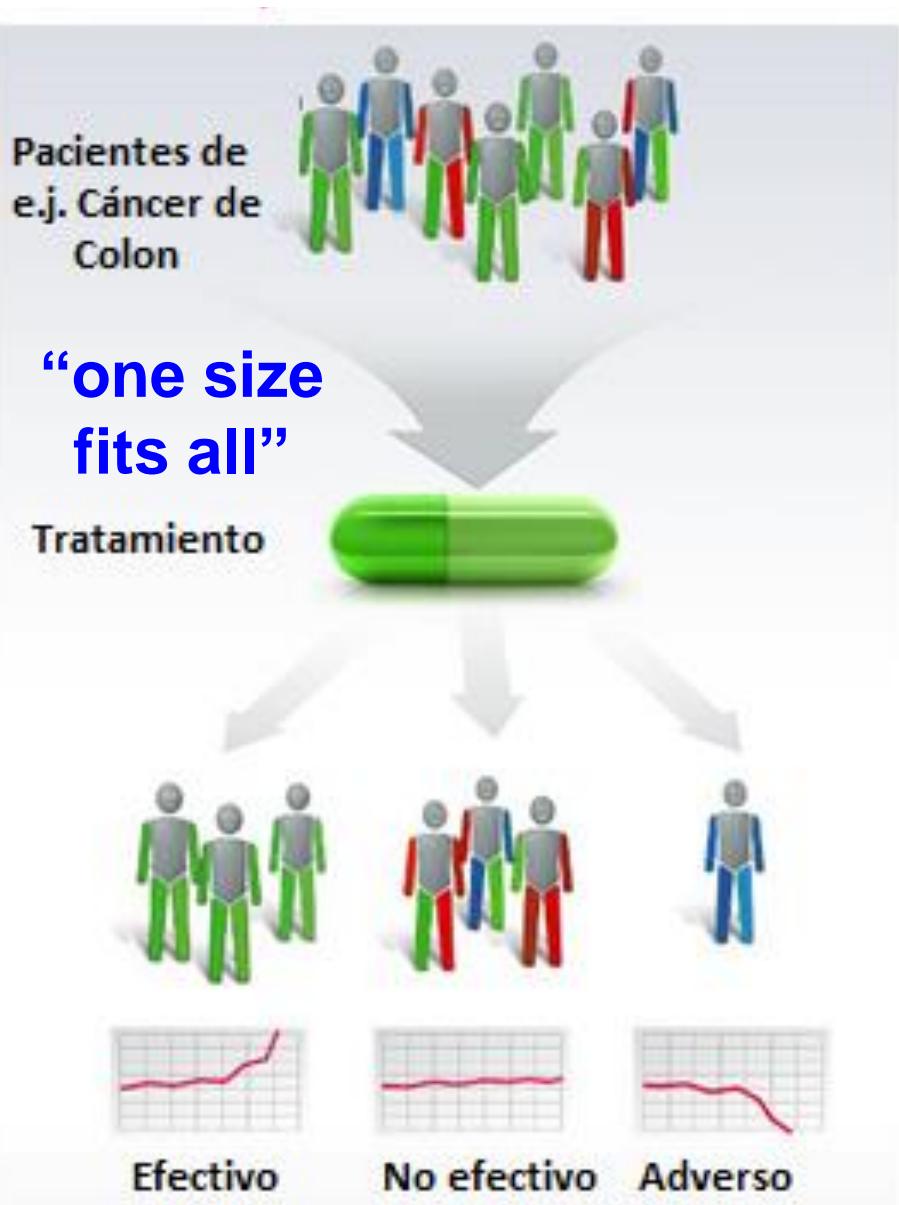
President Barack Obama

2015 State of the Union Address | January 20, 2015



“Esta noche lanza 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”

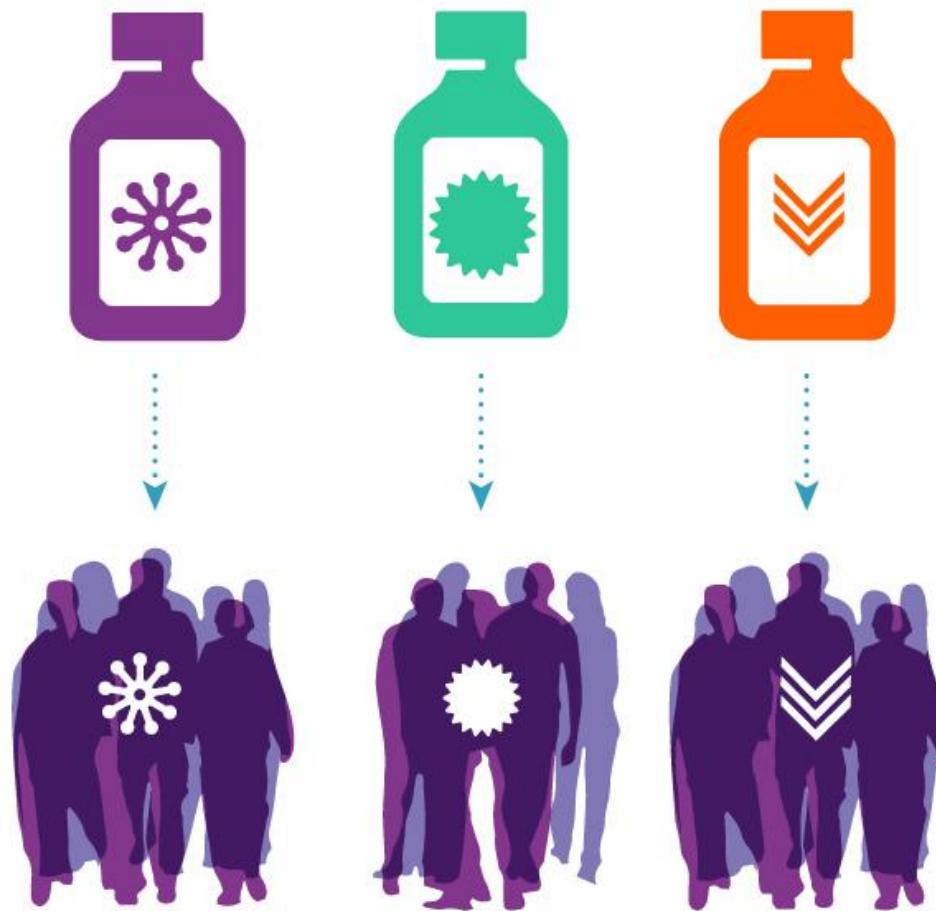


## Medicina del presente-futuro “Medicina de Precisión”



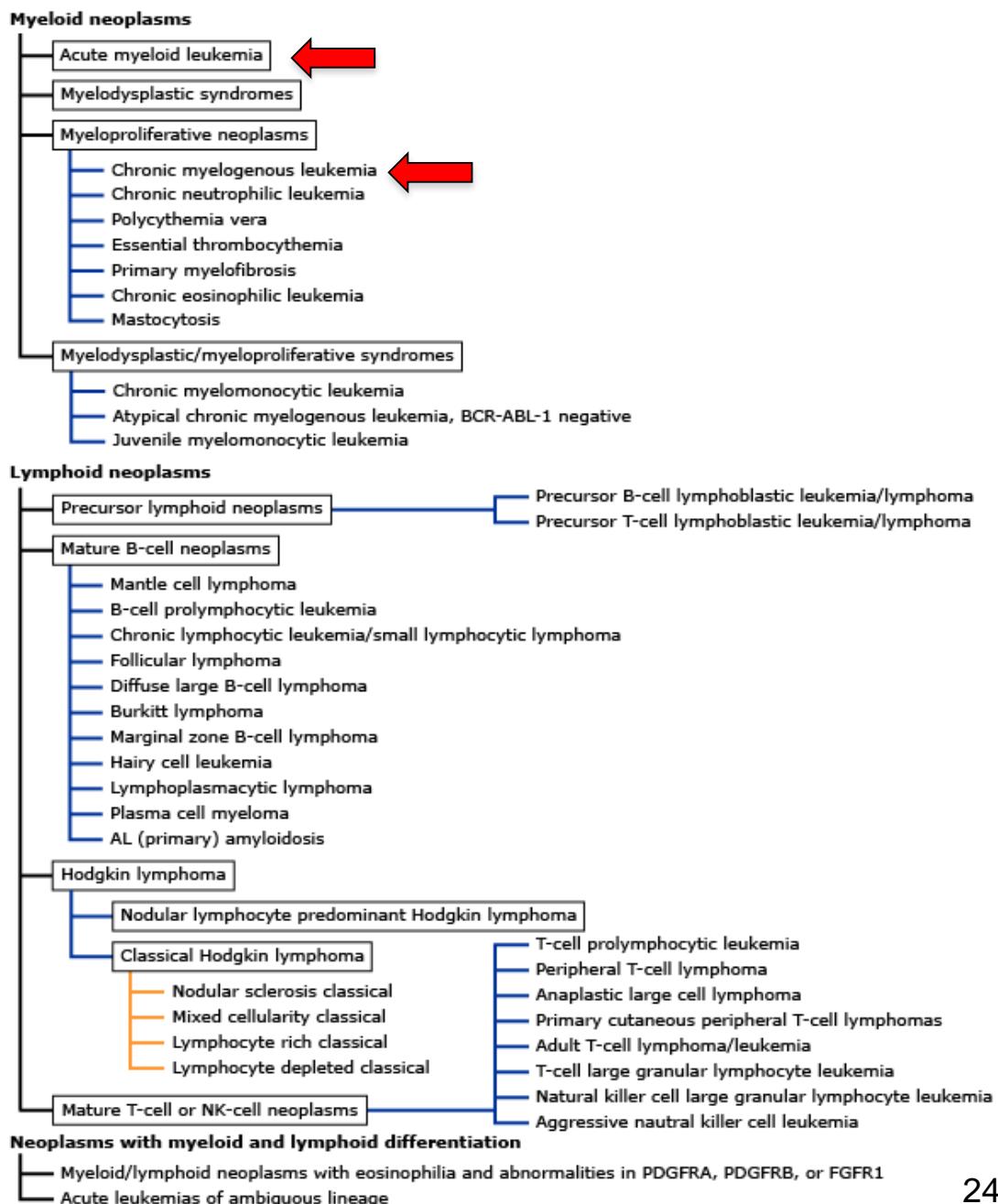
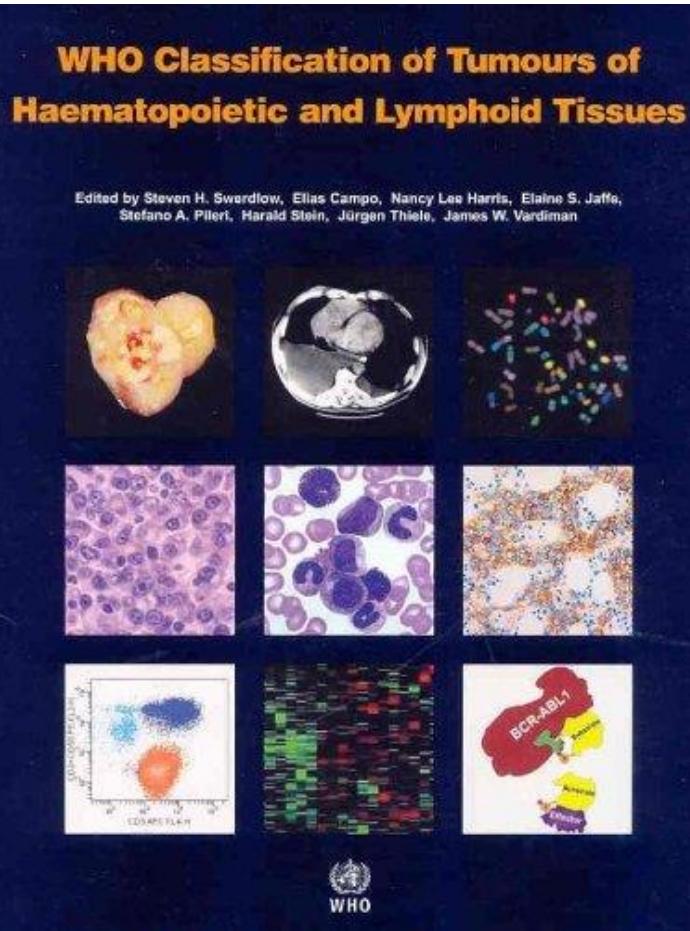
# Medicina de Precisión

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

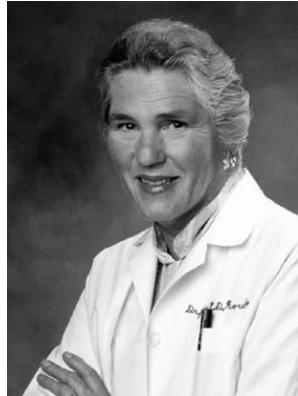


# **El Paradigma de las Leucemias**

# Clasificación OMS



# Hitos en la historia de la leucemia mieloide crónica



J. Rowley



Nowell y Hungerford

Cromosoma  
Philadelphia  
(1960)

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.

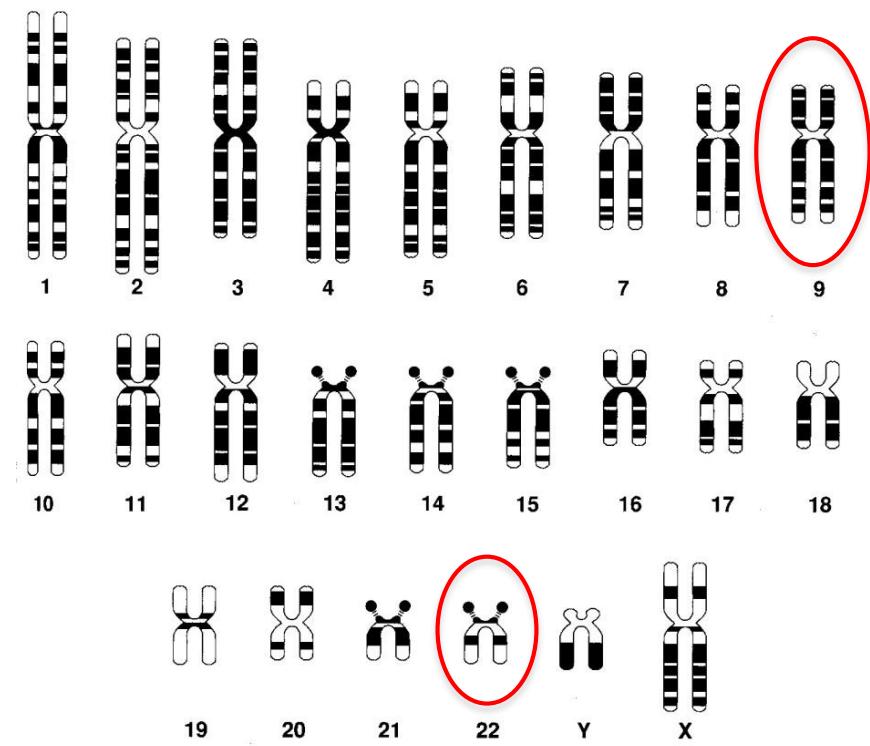
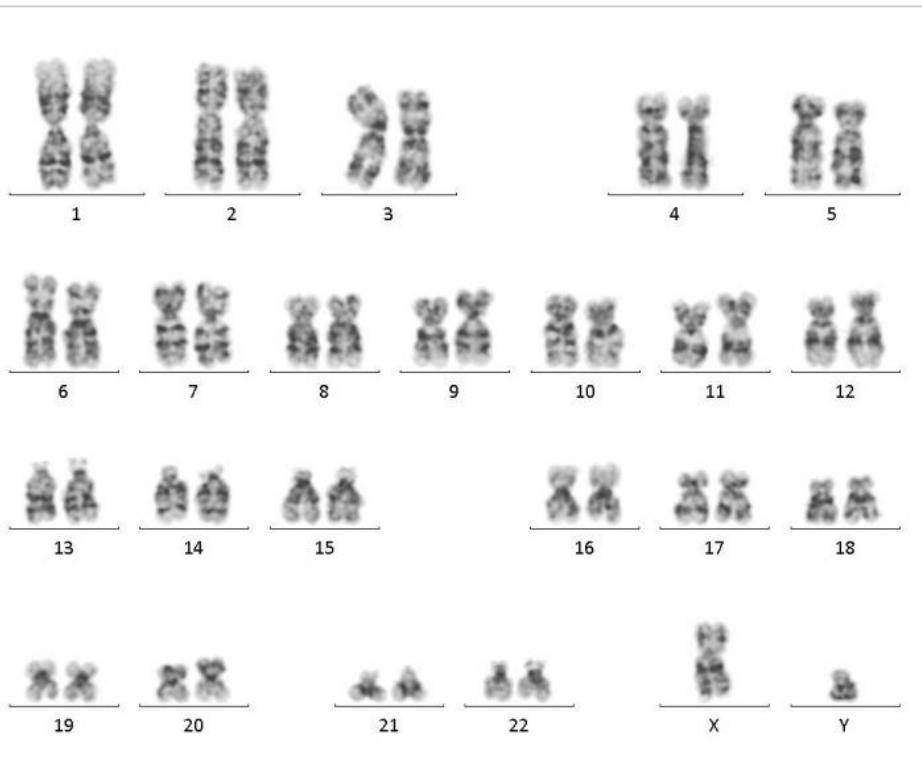
PETER C. NOWELL

School of Medicine,  
University of Pennsylvania

DAVID A. HUNGERFORD  
Institute for Cancer Research

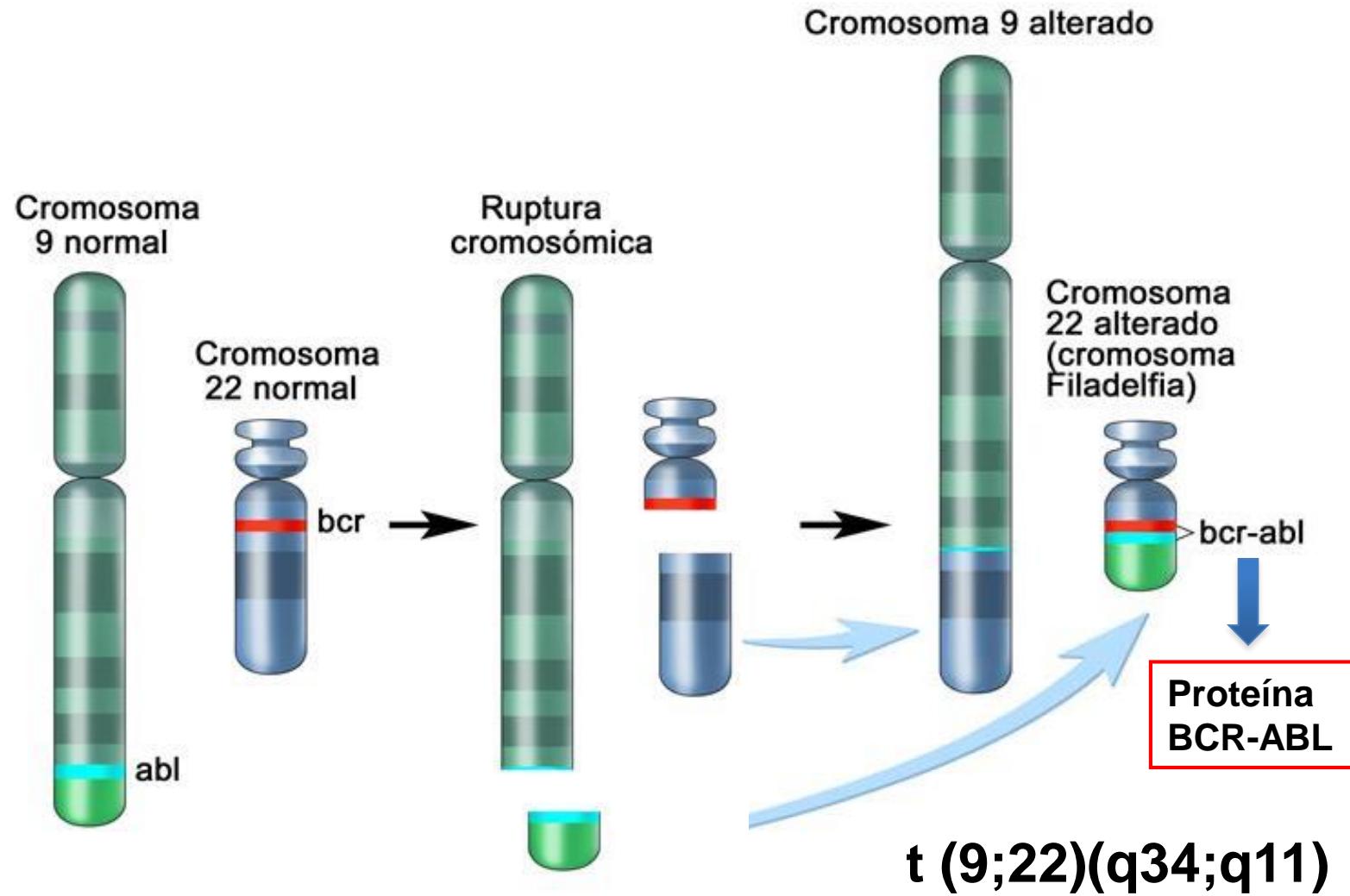
Nowell & Hungerford, 1960   Science 132.1497

# Cariotipo normal



# Medicina de precisión

## El paradigma de la leucemia mieloide crónica



# Medicina de precisión

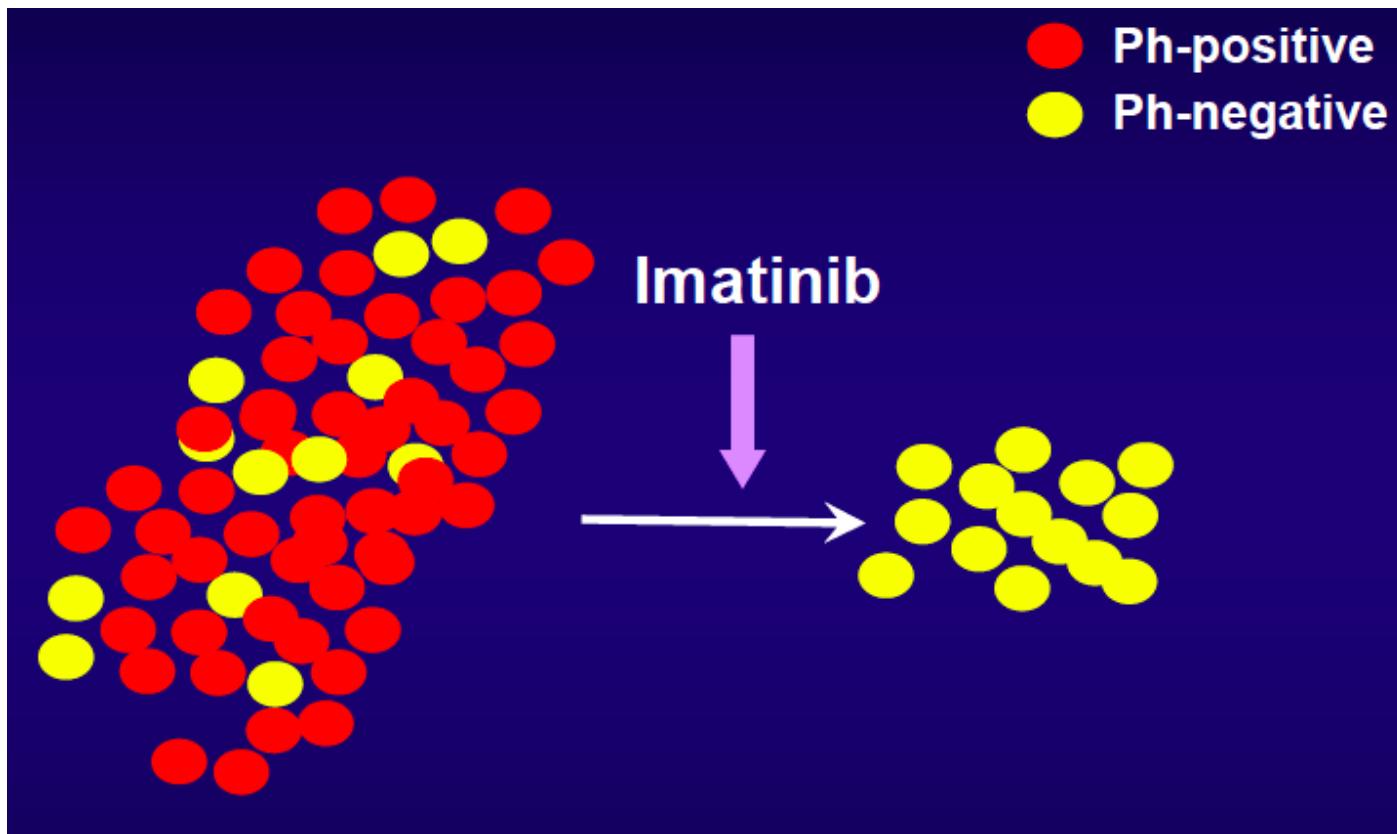
## El paradigma de la leucemia mieloide crónica

Un inhibidor

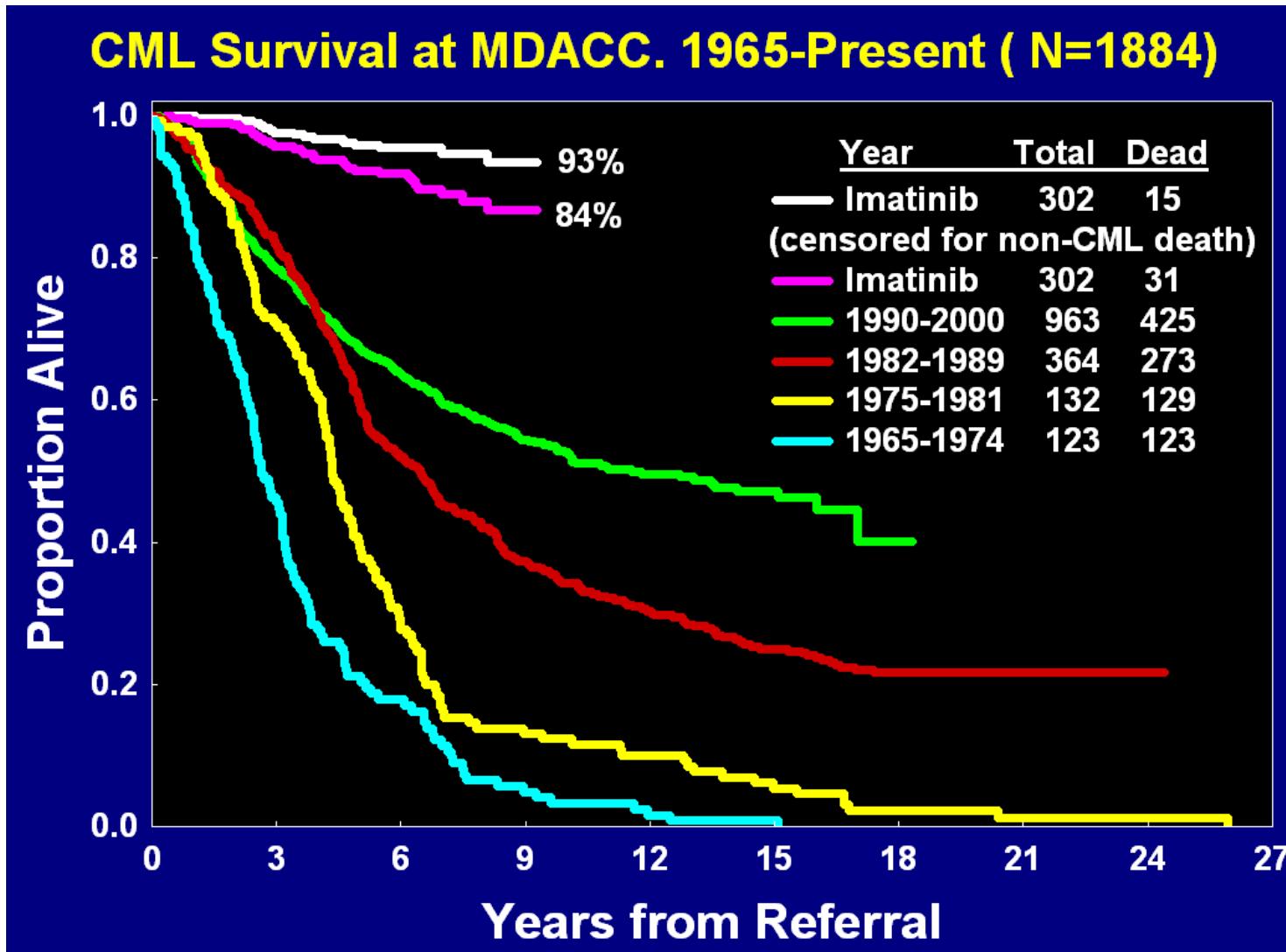
BCR/ABL



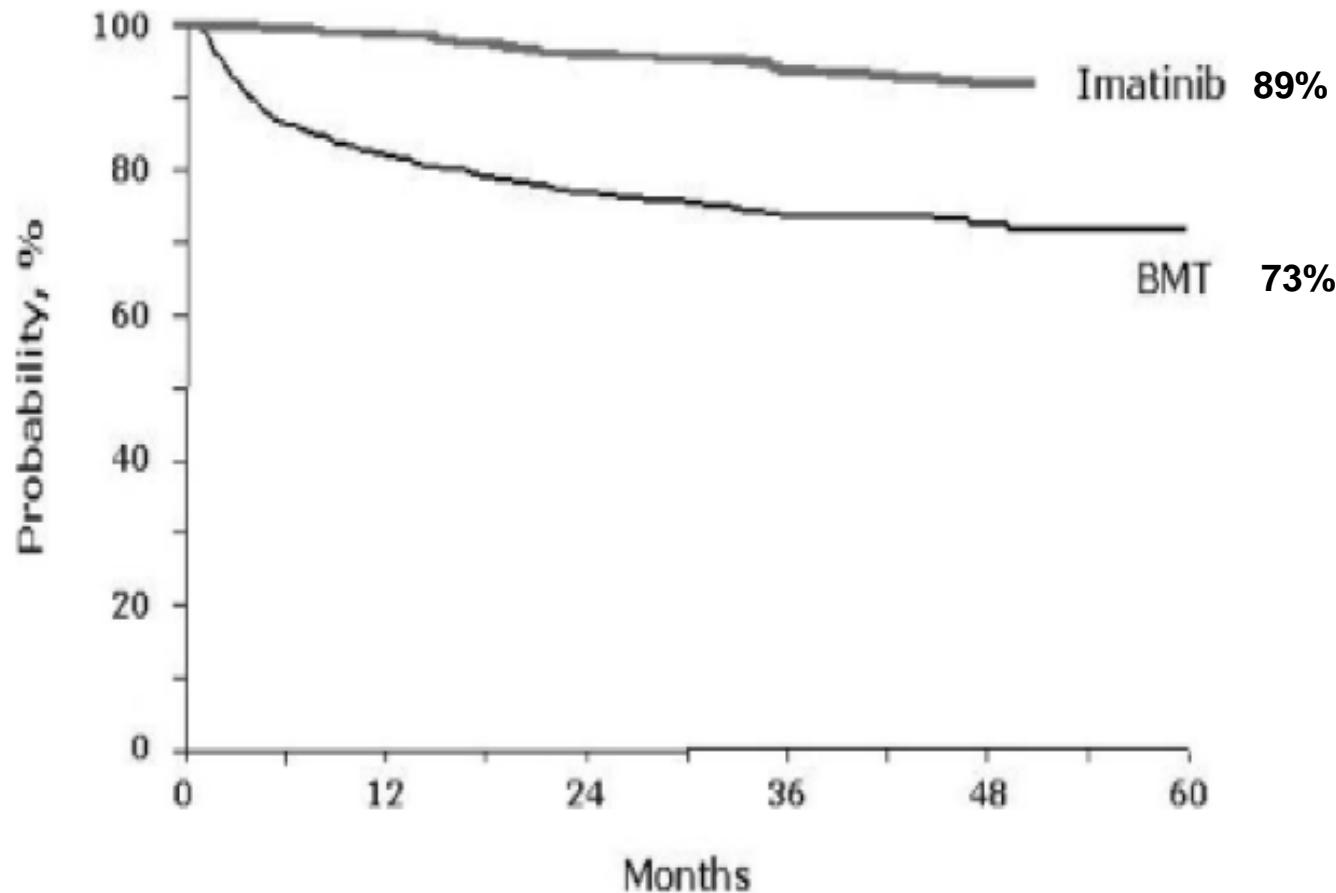
# Efecto de Imatinib en la LMC



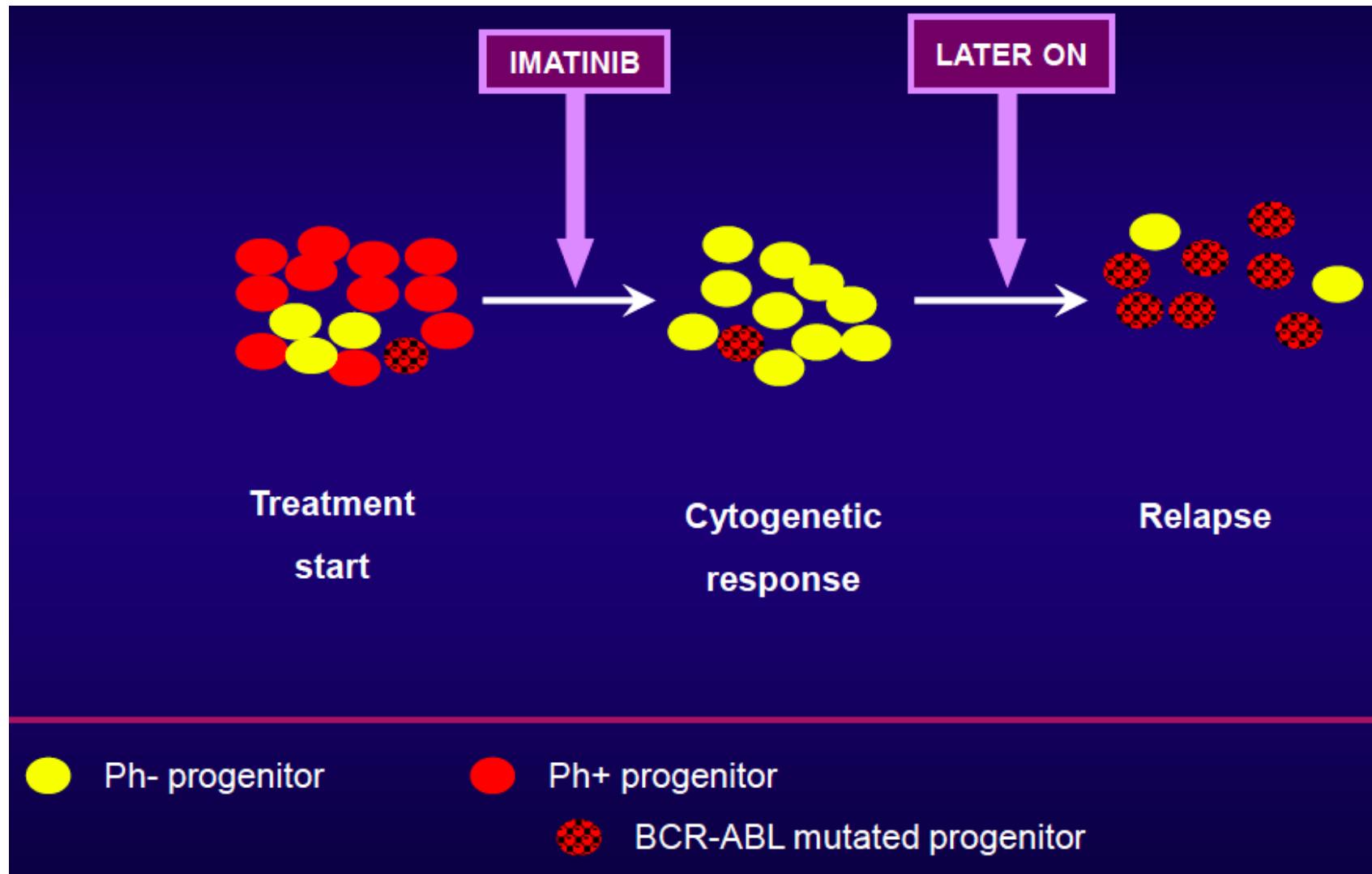
# Avances en la supervivencia en la LMC



# Imatinib comparado con trasplante en la LMC



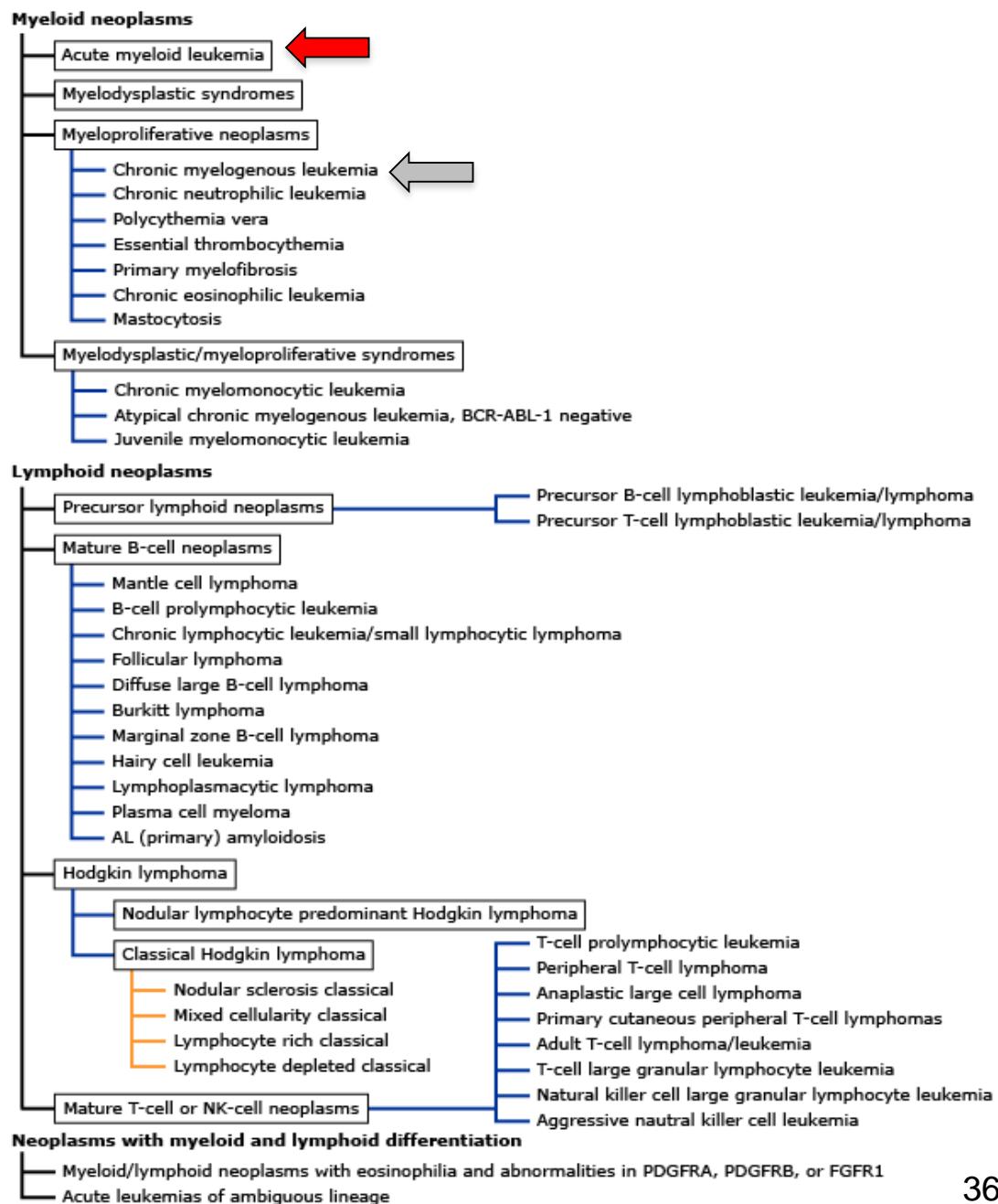
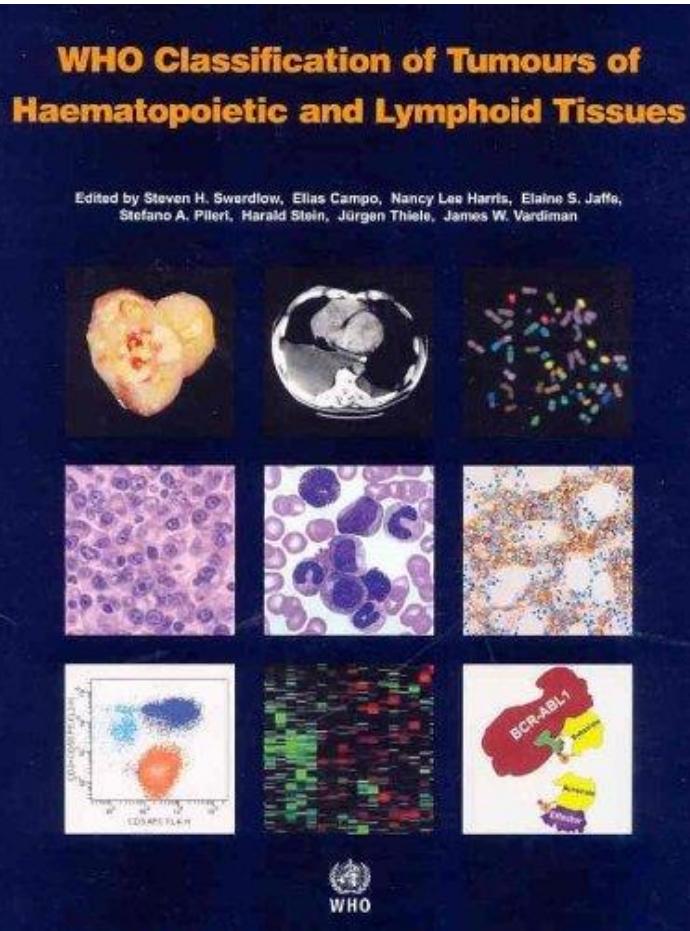
# Resistencia a Imatinib en la LMC



# El paradigma de la LMC



# Clasificación OMS



# 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 18, 1957.)

A propósito de 3 casos

Reconocimiento  
de la LPA  
(1957)



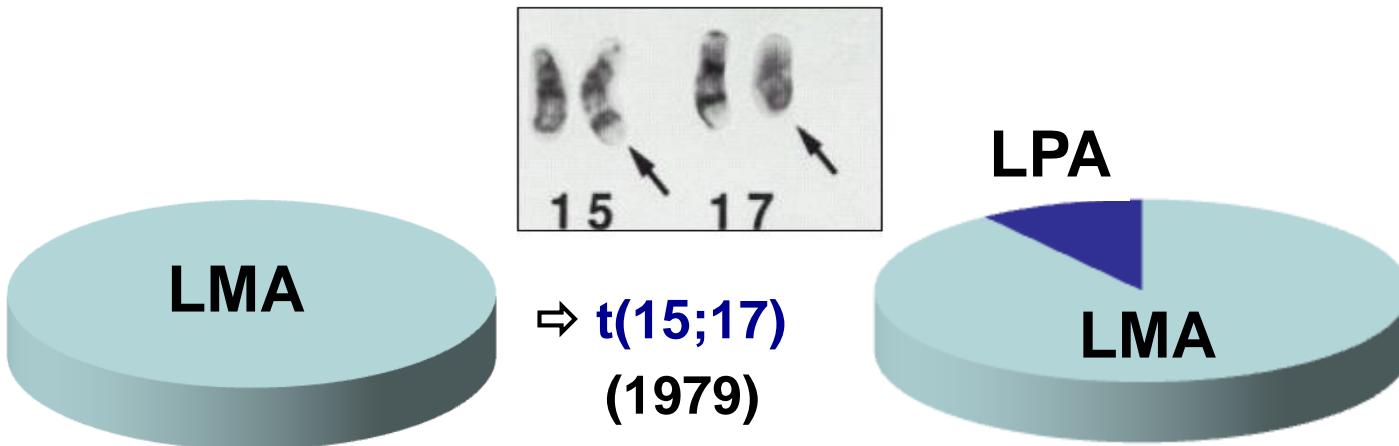
Jean Bernard  
(1908 – 2006)

Reconocimiento  
del Promielocito  
(1940)

Primer  
descripción clínico-  
biológica (1959)

# Caracterización Genética de la LMA

## Primera alteración citogenética específica



Estrategia terapéutica

“one size fits all”

Estrategia terapéutica

“tailored therapy”

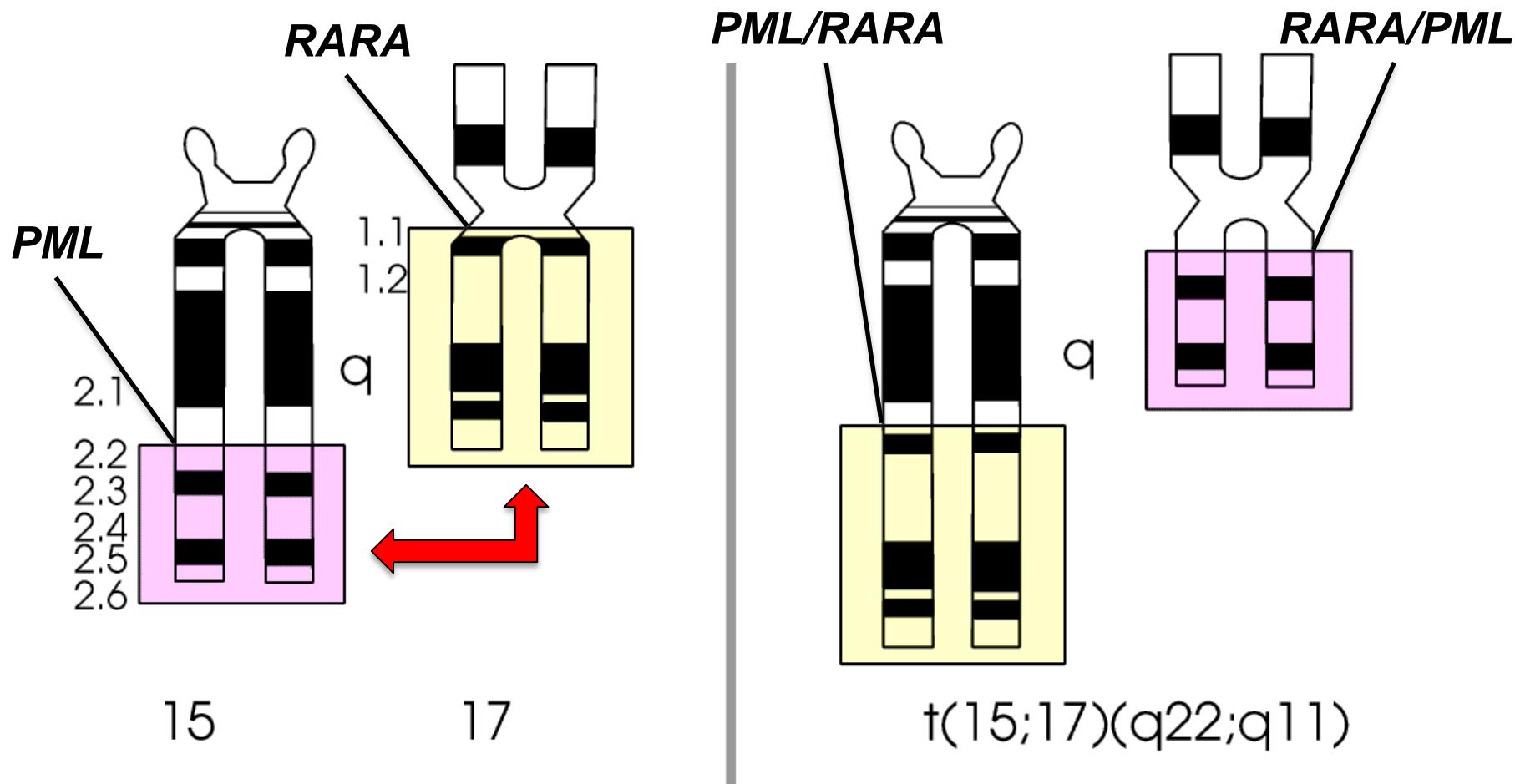


“targeted therapy”

***all-trans retinoic acid (1988)***

# Reconocimiento de la t(15;17)

## Primera alteración citogenética específica en LA

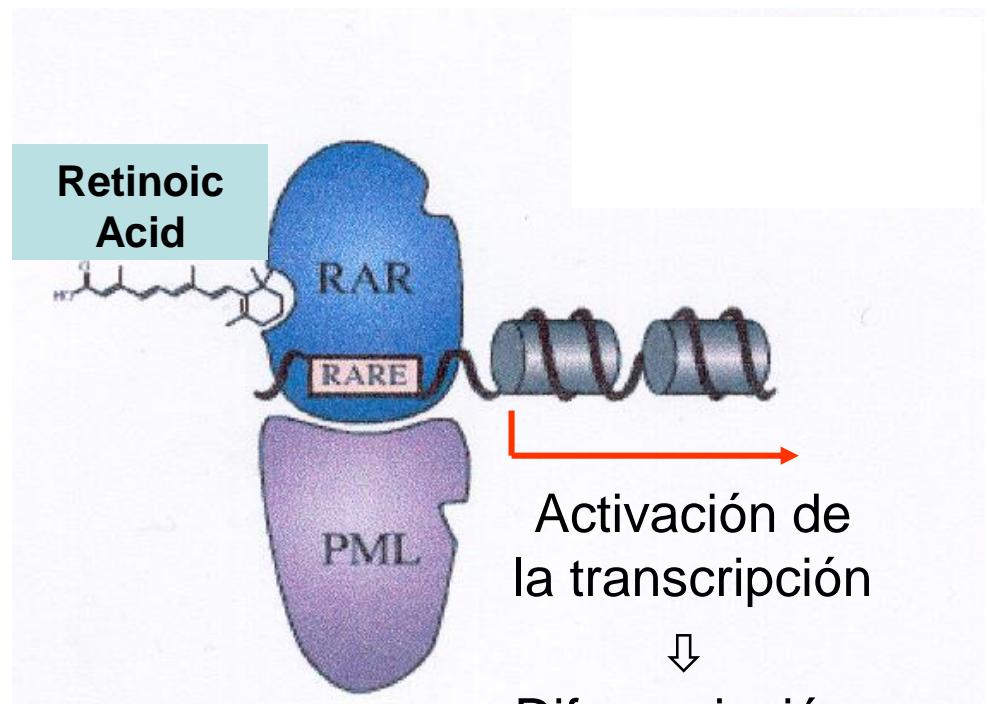
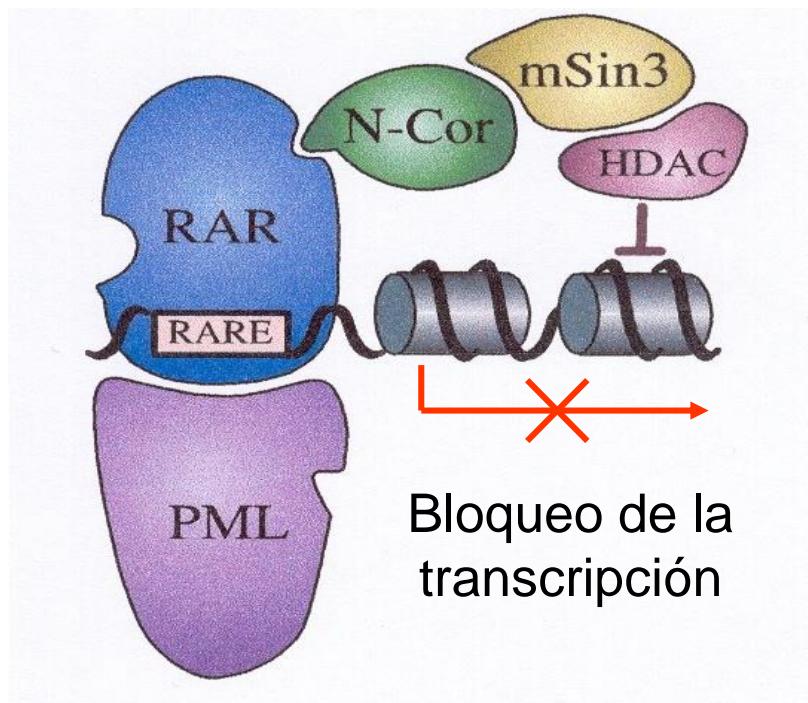


Golomb et al. Arch Intern Med 1976;136: 293–6.

Rowley et al. Lancet 1977;i: 549–50.

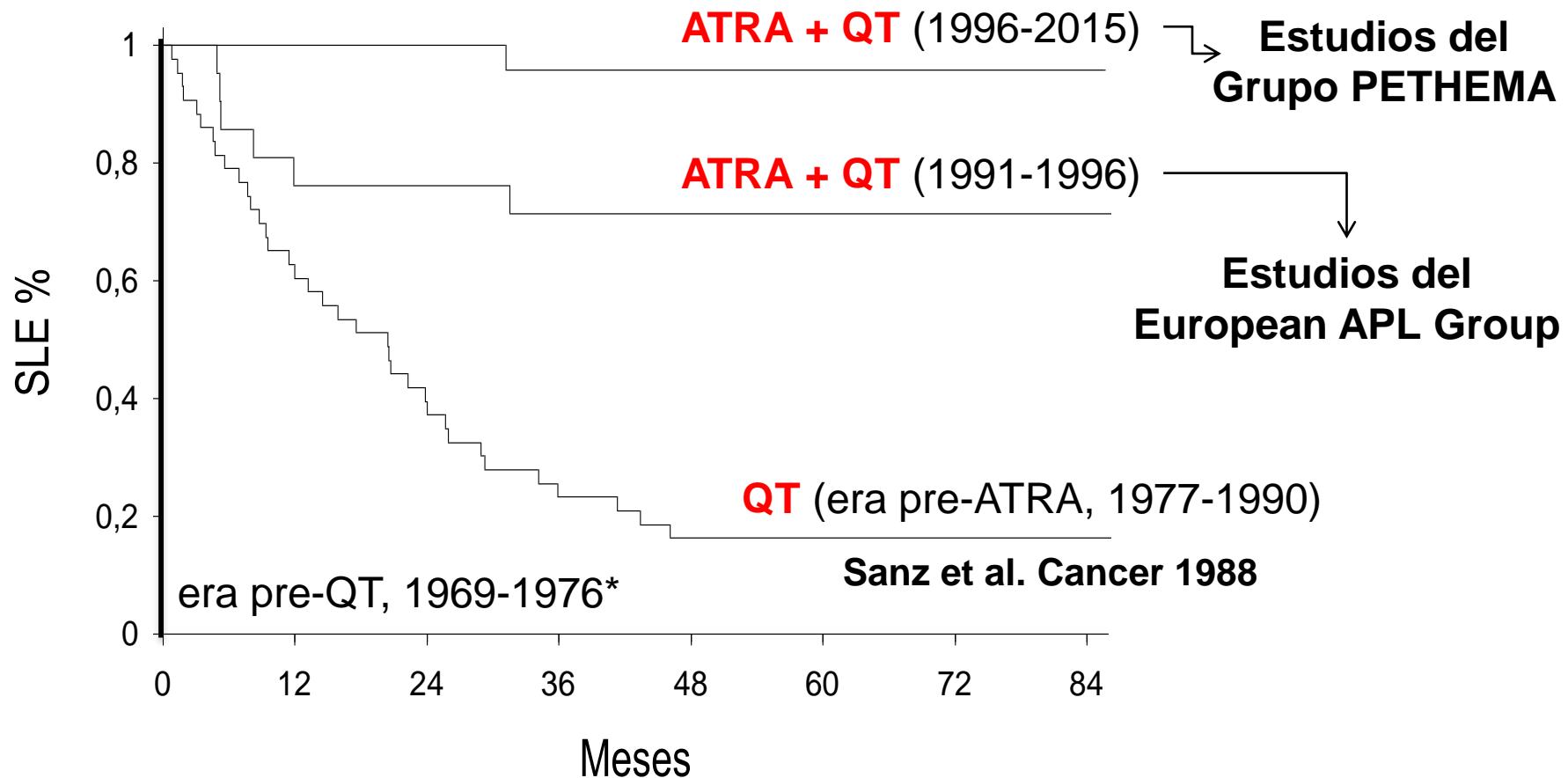
Larson et al. Am J Med 1984;76: 827–41.

# El paradigma de tratamiento dirigido a una diana génica: ATRA → 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

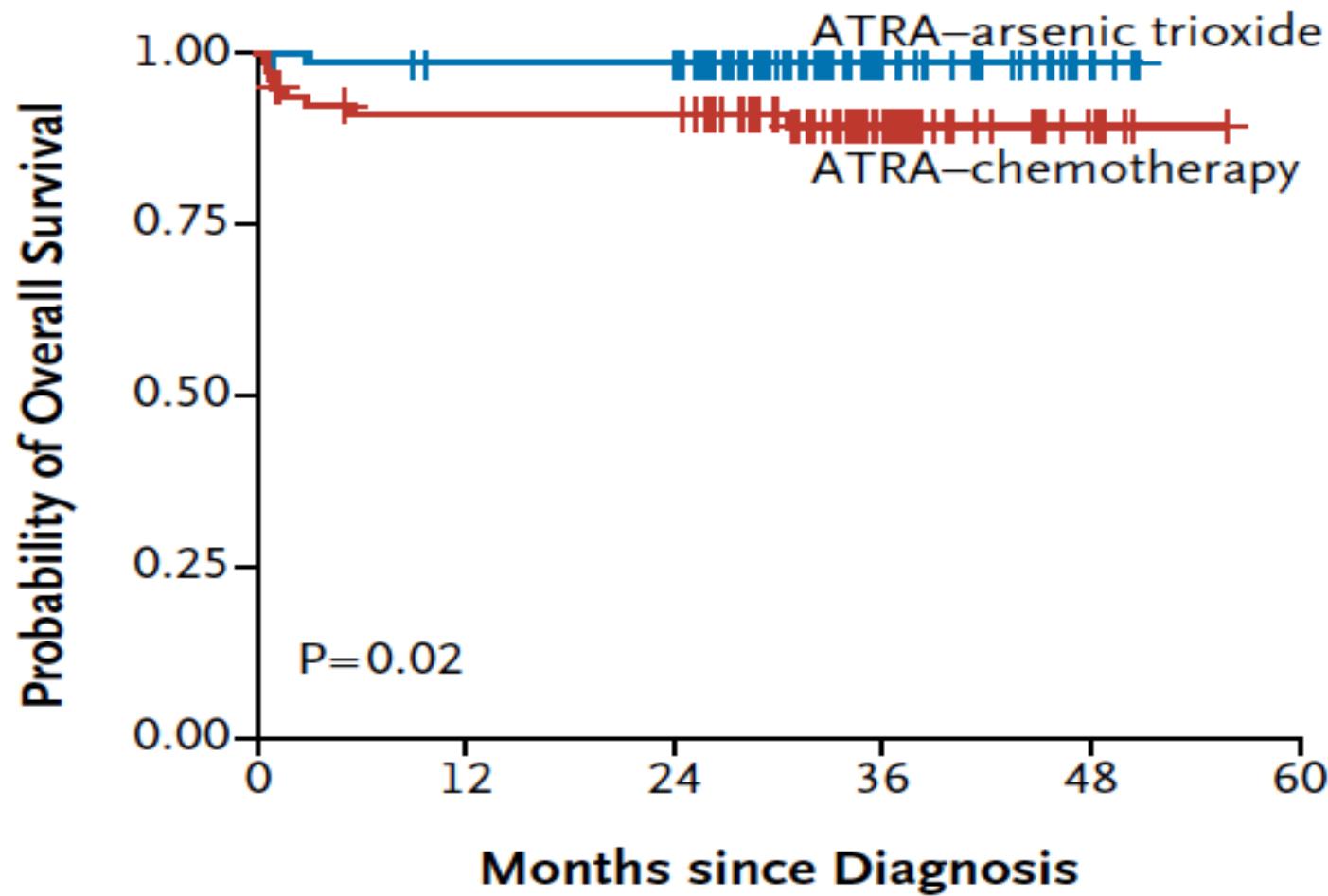
VOL. 369 NO. 2

## 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

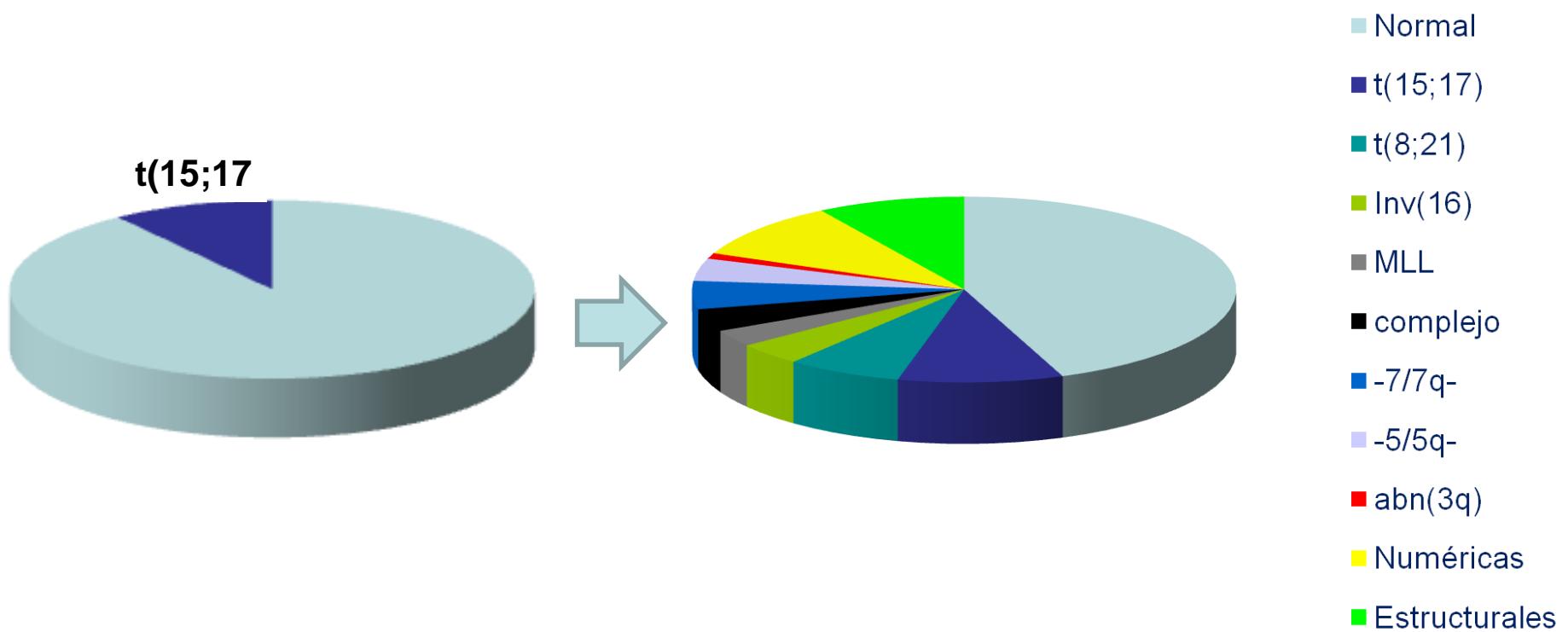
# Progresos en el tratamiento de la LPA

## Tratamiento sin quimioterapia



# Caracterización Genética de la LMA

## Heterogeneidad citogenética



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

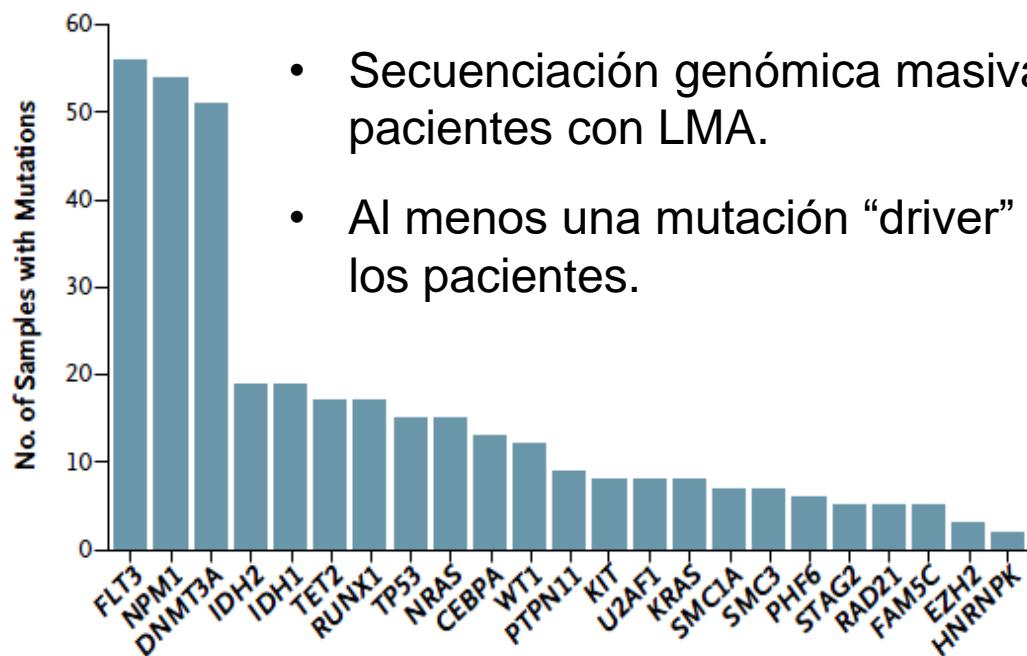
ESTABLISHED IN 1812

MAY 30, 2013

VOL. 368 NO. 22

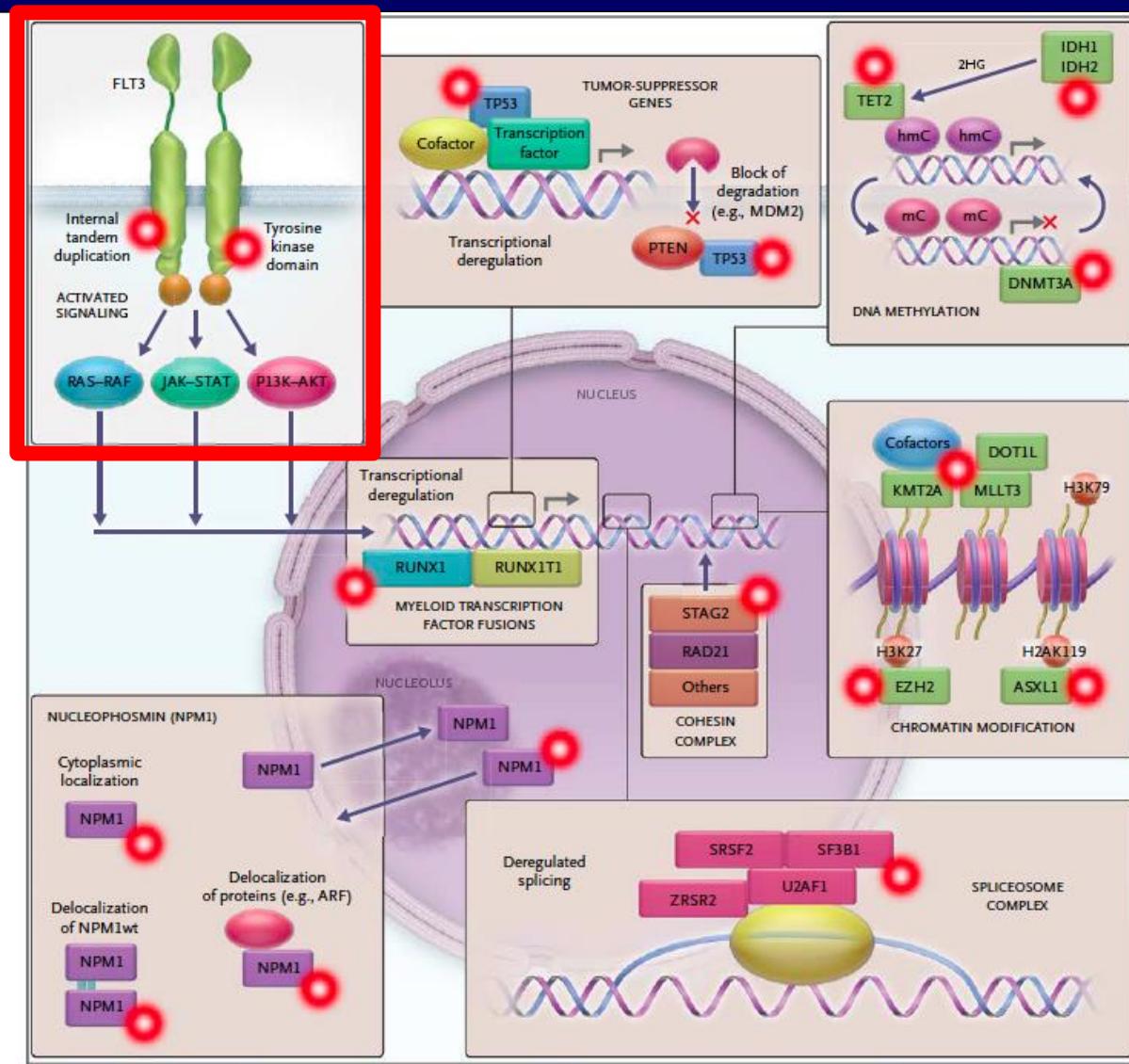
## Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia

The Cancer Genome Atlas Research Network

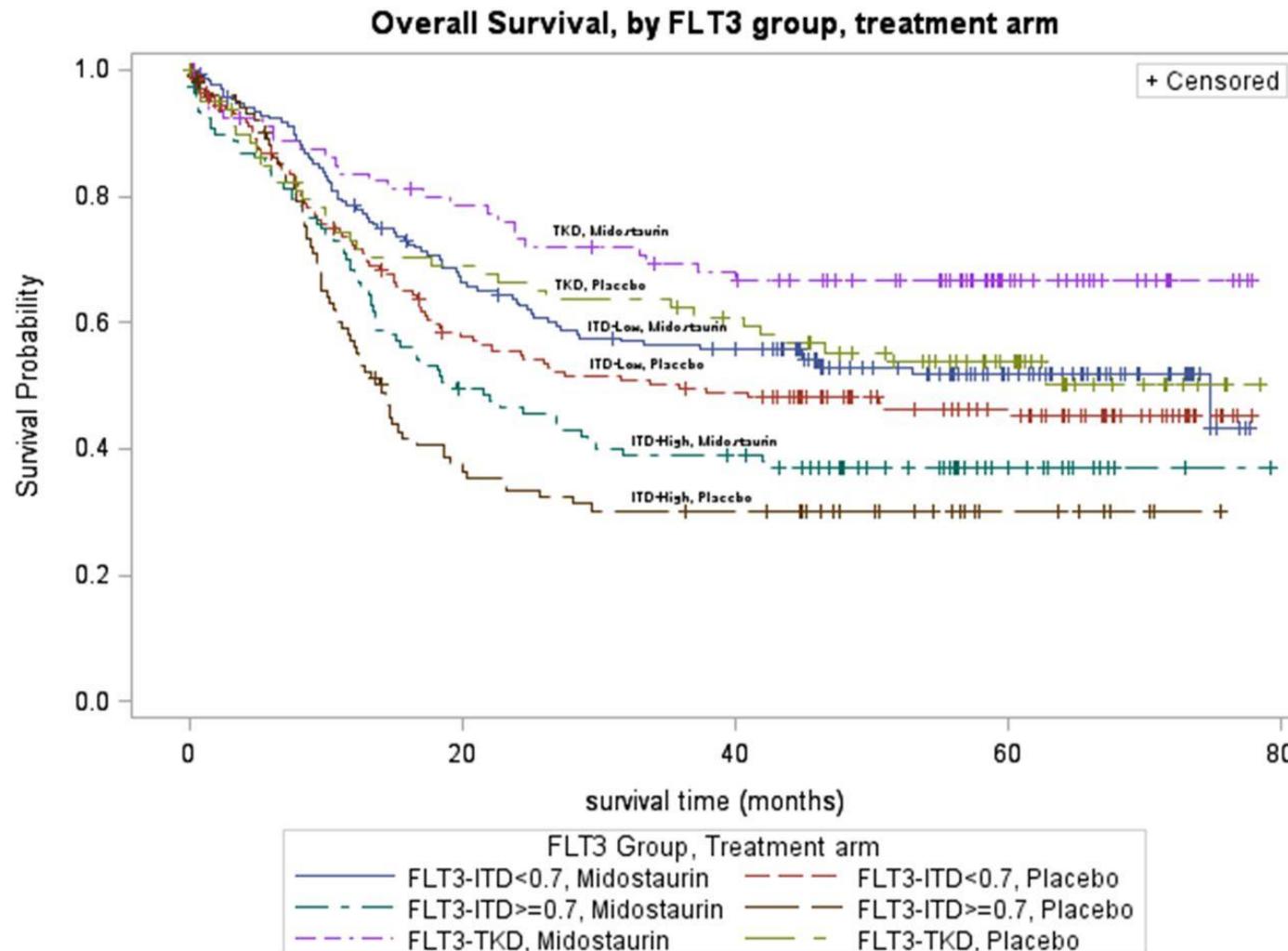


- Secuenciación genómica masiva de 200 pacientes con LMA.
- Al menos una mutación “driver” en todos los pacientes.

# Categorías funcionales de genes frecuentemente mutados en LMA



# Midostaurin mejora la supervivencia de la LMA con mutación FLT3

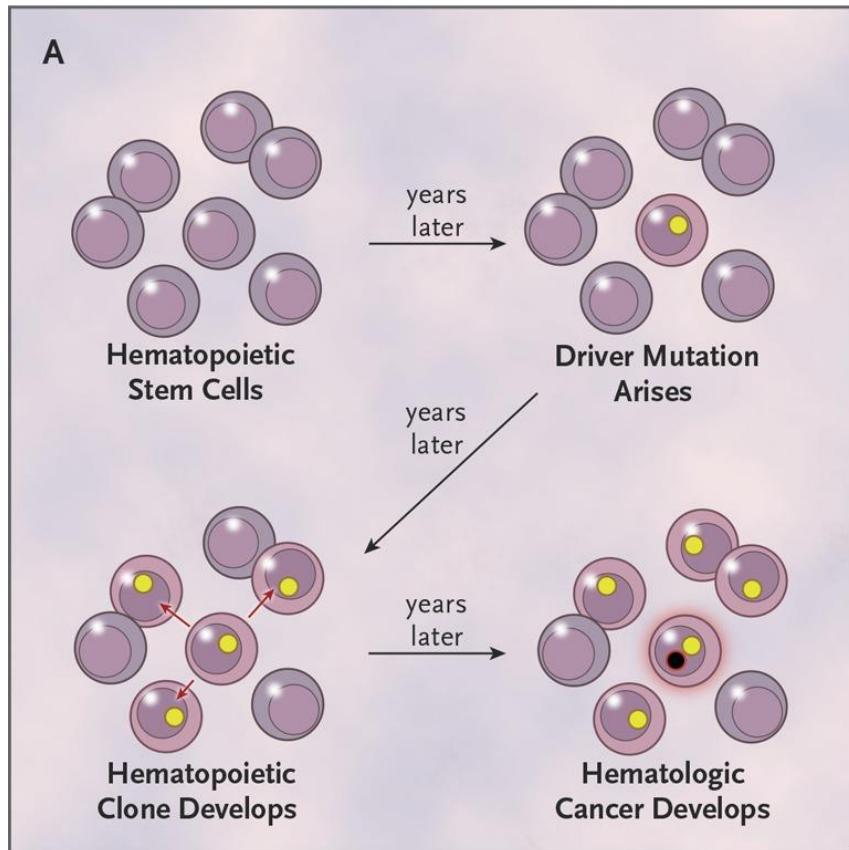


# Medicina personalizada

## 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.

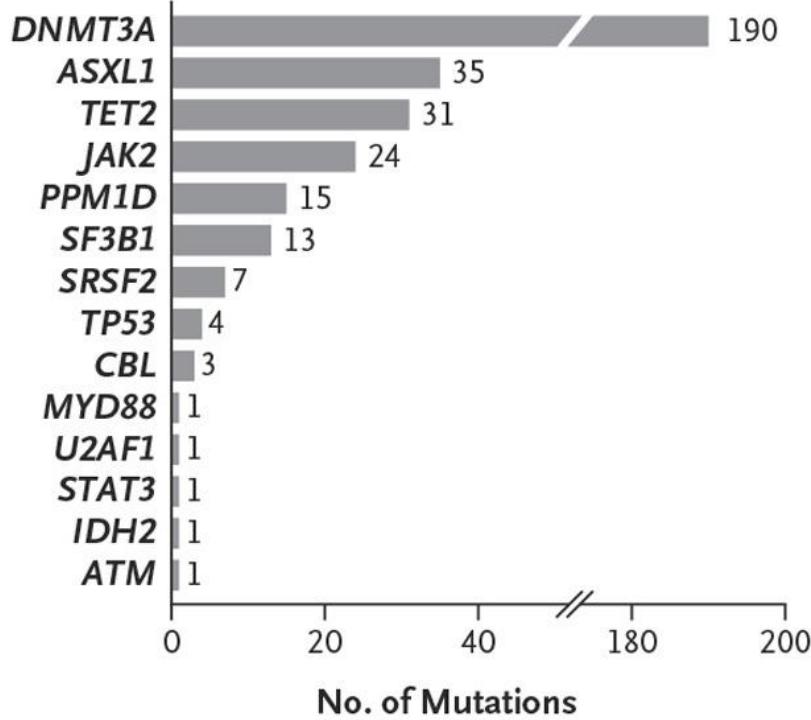
# Modelo de expansión clonal de mutaciones preleucémicas



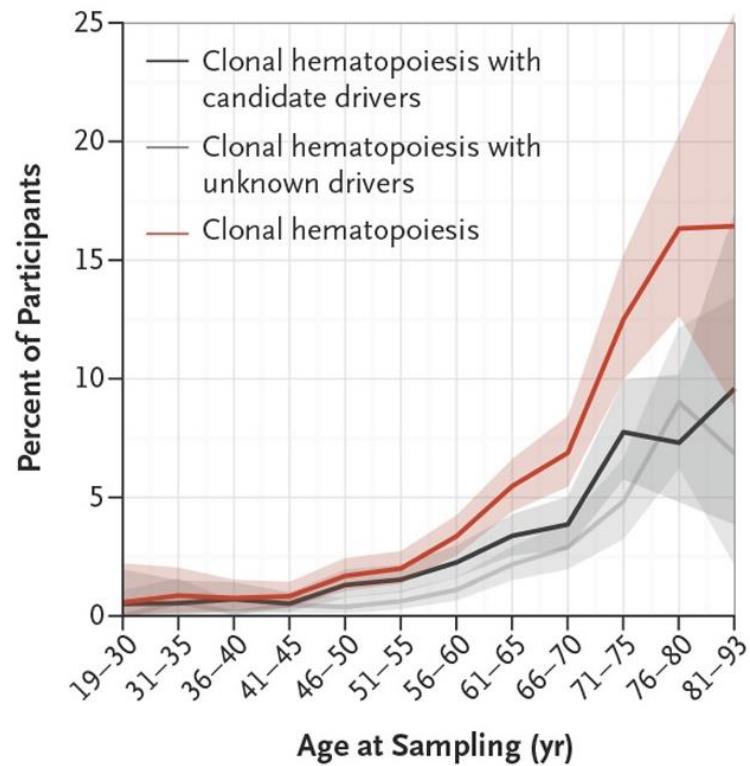
Modelo de expansión de una célula hematopoyética en una población clonal, bajo la influencia de una **mutación somática** (círculo amarillo), y la conversión potencial de un clon en un cáncer hematológico mediante la aparición de una **mutación adicional** (círculo negro).

# Candidate Driver Somatic Mutations

B



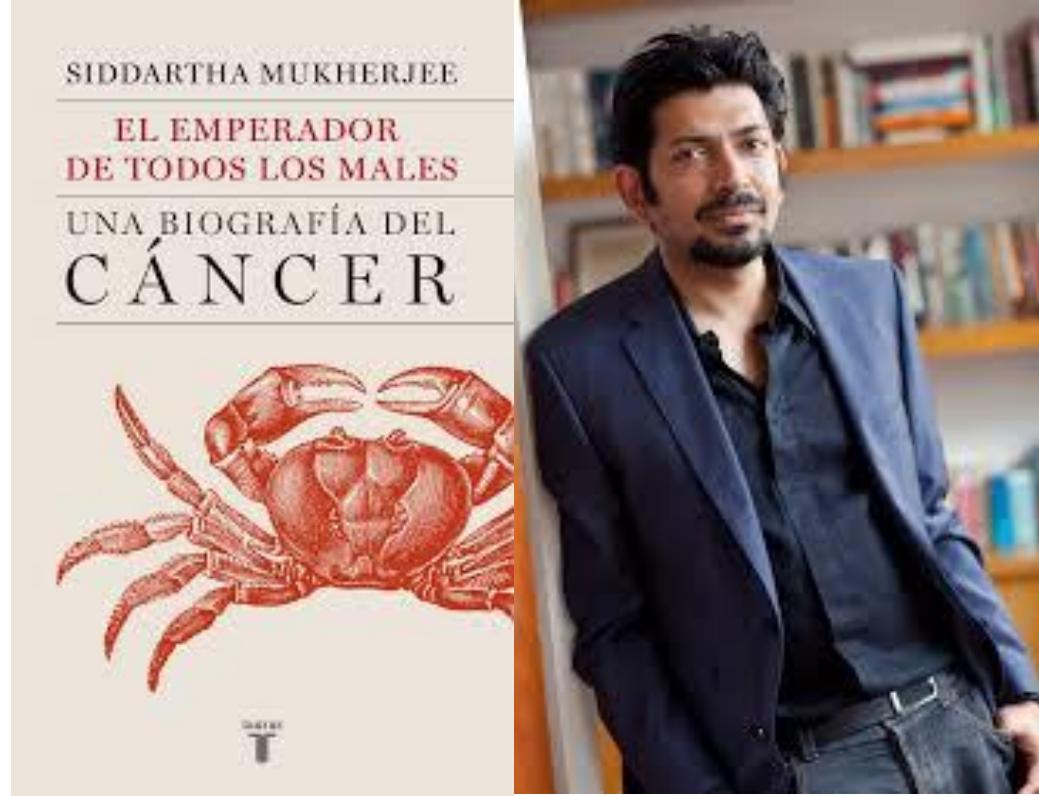
D



# 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