

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA NUMERARIA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

EXCELENTÍSIMO SEÑOR PRESIDENTE,
EXCELENTÍSIMAS E ILUSTRÍSIMAS SEÑORAS ACADÉMICAS,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

EL INGRESO DE UN NUEVO ACADÉMICO es uno de los actos con mayor trascendencia de una Academia, ya que se unen la alegría y esperanza que aporta el nuevo miembro, con el vigor científico que corresponde a su contrastada valía científica. La Real Academia continúa su camino gracias a la renovación periódica y continua de sus miembros, merced a la cual puede y debe estar siempre en una posición científica avanzada. De ahí el interés por el acierto en la elección de los nuevos miembros, ya que de ellos va a depender el futuro de la Academia.

Pensamos que, en esta ocasión, la elección por votación unánime del Prof. Miguel Ángel Sanz para ser miembro de esta Real Academia fue plenamente acertada y por ello, tengo que agradecer a la Academia que se me designara para, actuando en su nombre, leer el Discurso de Contestación, lo que voy a hacer con satisfacción, dados los méritos del Prof. Miguel Ángel Sanz y las relaciones científicas y humanas que, desde hace muchos años, hemos mantenido.

Mis primeras palabras son de felicitación por la brillante y elocuente exposición que el profesor Miguel Ángel Sanz acaba de realizar. Y como no, debo felicitar igualmente a las personas que lo presentaron, los académicos Dr. Ignacio Petschen, Dr. Javier Chorro y yo misma.

El sillón que hoy ocupa el nuevo académico es el sillón número 34, que tiene una tradición científica de primer nivel en la RAMCV por cuanto pre-

viamente fue ocupado por tan distinguida personalidad, como fue el académico profesor López-Merino. Catedrático de Medicina de esta Facultad, que desarrolló una importantísima labor clínica, docente e investigadora, ocupando múltiples cargos de responsabilidad institucional, y al que todos queríamos y respetábamos por ser un médico excelente, un docente enamorado de la Universidad y un científico excepcional.

El Prof. Sanz con su magnífico discurso, nos ha disertado sobre la Leucemia Promielocítica aguda, que es reconocida, por distintos motivos, como un paradigma en el campo de la medicina en general. Así, en solo unas décadas, esta entidad ha pasado de ser una de las leucemias agudas de peor pronóstico, con una elevadísima mortalidad precoz, a ser aquella que con mayor frecuencia puede curarse. Este extraordinario progreso, resumido magistralmente por el profesor Sanz en su disertación, es consecuencia de un avance sin precedentes en la investigación clínica y translacional. De hecho, el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda representa un modelo único de terapia de diferenciación celular, que demuestra la viabilidad y eficacia de la administración de fármacos capaces de inducir la diferenciación y maduración de las células neoplásicas, en este caso leucémicas. Asimismo, esta leucemia ejemplifica el éxito de la introducción de tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares concretas del cáncer, campo éste de extraordinario desarrollo en la actualidad, pero que sólo en contadas ocasiones, como en la leucemia promielocítica aguda, se ha visto acompañado de unos resultados tan favorables. Por último, el manejo de la leucemia promielocítica aguda ha demostrado el valor fundamental de la monitorización de la enfermedad mínima residual como marcador pronóstico y también como guía para la instauración del tratamiento anticipado de cara a evitar la recaída leucémica manifiesta. Es un motivo de enorme orgullo para mí, el poder afirmar con rotundidad que el Dr. Miguel Ángel Sanz se encuentra entre los principales impulsores de los avances médicos en el manejo de la leucemia promielocítica aguda, que no solo han permitido mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con este tipo de leucemia, sino que han abierto el espectro de posibilidades terapéuticas para otras neoplasias.

Como van a tener oportunidad de conocer a continuación en mi reseña a su *Currículum vitae* (CV), el nuevo académico es una figura con gran prestigio científico en el ámbito de la Hematología española e internacional. Sin embargo, quisiera antes destacar alguno de los rasgos personales del Prof. MA Sanz que creo que han influido de una forma determinante en su brillante carrera profesional. En primer lugar, resulta admirable comprobar que el Prof. MA Sanz mantiene aún en la actualidad el mismo entusiasmo y dedicación al trabajo que cuando nos conocimos, hace ya de ello más de 30 años. Si a esta actitud vital inquieta y constructiva le añadimos su enorme capacidad de incentivar a las personas de su entorno para la formación de equipos de trabajo, tendremos una de las claves esenciales para entender sus extraordinarios méritos científicos. Por otro lado, el Dr. MA Sanz ha sabido ejercer con naturalidad desde muy joven su liderazgo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe, donde ha constituido un grupo interdisciplinar muy potente a nivel asistencial y científico. Me consta, además, que su grupo se asienta en sólidos vínculos personales de respeto y amistad que constituyen una enseña de la casa y un modelo a seguir por todos. De hecho, el Prof. Sanz ha otorgado siempre la máxima importancia a la creación de un ambiente de trabajo distendido y productivo, basado en las buenas relaciones personales. A mi juicio, éste puede ser considerado uno de sus mayores logros y estoy segura de que es motivo de una gran satisfacción para él.

A continuación, pasaré a destacar los aspectos que a mi entender son los más relevantes del currículum del nuevo académico.

Miguel Ángel Sanz Alonso nació en Santander. En 1971 se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, tras lo cual realizó la residencia en la especialidad de Hematología en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. En 1978 presentó su tesis doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, centrada en el trasplante alogénico de médula ósea en la anemia aplásica grave, bajo la dirección del profesor Javier García-Conde. Su inquietud profesional le llevó a ampliar sus conocimientos en el Hospital Saint Louis de París (Francia), centro

pionero en el mundo de la Hematología donde, entre otros logros, el Dr. Bernard había publicado poco antes unos resultados muy prometedores con el uso de la daunorrubicina en monoterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda y donde en 1988 el equipo de la Dra. Gluckman realizaría el primer trasplante de sangre de cordón umbilical del mundo a un niño con anemia de Fanconi. No es de extrañar, por tanto, que la estancia de Miguel Ángel Sanz en este hospital fuera decisiva en su futura carrera profesional. Más adelante realizó diversas estancias como investigador visitante en instituciones médicas de prestigio, como el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (USA), centro este último donde el Dr. Warrell demostró, primero *in vitro* y luego en estudios clínicos, que la administración del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA) a concentraciones farmacológicas era capaz de inducir la maduración morfológica de las células blásticas de la leucemia promielocítica aguda.

El Prof. Miguel Ángel Sanz ha desarrollado la totalidad de su actividad asistencial y científica en el Hospital Universitario La Fe. Desde julio de 1977 a octubre de 2006 fue Jefe de Hematología Clínica, para posteriormente pasar a ser Jefe de Servicio de Hematología. En Mayo de 2012 fue designado Director del Área de Oncología y Hematología de dicho hospital, cargo que ocupa en la actualidad. Como ya he mencionado, el profesor Sanz es una persona muy prominente en el campo de la Hematología española e internacional. Así, desde 1999 es el Presidente del Consejo de PET-HEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) y coordina los grupos de trabajo de leucemia aguda, leucemia promielocítica aguda y de infecciones en el paciente neutropénico. Asimismo, es codirector del grupo de trabajo de leucemia mieloide aguda del Consorcio de la *European Leukemia Net* y Miembro fundador y Coordinador del Consorcio Internacional de leucemia aguda promielocítica, creado por la Sociedad Americana de Hematología para fomentar la investigación clínica en los países en vías en desarrollo.

El currículum científico del Dr. Sanz es extraordinario. En el análisis bibliométrico es coautor de más de 500 artículos con alrededor de 20.000 cita-

ciones en revistas de impacto, lo que se traduce en un índice h de 62, uno de los más altos en la Hematología española. Sus publicaciones abordan los más diversos aspectos de la Hematología, fruto de la amplia curiosidad científica del autor y del potente estímulo que ha ejercido en los miembros de su grupo. Destaca su participación en numerosos “Documentos de Consenso” a nivel nacional e internacional, que son altamente referenciados y se utilizan en la práctica clínica diaria para el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas. Las áreas donde ha demostrado tener un mayor interés han sido las relacionadas con las infecciones en pacientes inmunodeprimidos, el trasplante hematopoyético, principalmente en su modalidad de trasplante de sangre de cordón umbilical, y las leucemias agudas.

Con todo, si hubiera que destacar un tema en el que el Dr. Miguel Ángel Sanz es particularmente reconocido a nivel mundial, este sería, sin lugar a dudas, el del manejo clínico de la leucemia aguda promielocítica, como ha demostrado en su discurso de recepción. Así, en el año 2000 publicó en la revista *Blood* el índice pronóstico que sigue siendo de referencia mundial para estratificar el riesgo de los pacientes con leucemia aguda promielocítica. Se trata de un índice sencillo que incluye únicamente dos variables, la cifra de leucocitos y de plaquetas, y a pesar de ello permite discriminar tres grupos de enfermos con una probabilidad de estar libre de recaída a largo plazo completamente distinta. En base a este índice, el grupo español de PETHEMA, liderado por el Prof. Sanz, fue uno de los primeros en demostrar que es posible tratar con éxito a la mayoría de los pacientes de bajo riesgo con una combinación de ATRA y antraciclinas, reservando el uso de una terapia más intensiva con citarabina para los pacientes de alto riesgo de recaída (aquellos con leucocitosis $>10 \times 10^9/l$). Esta aproximación terapéutica, aunque fue muy provocadora en su momento, dado que la citarabina era, y sigue siendo, un fármaco central en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica, pero se asocia a una elevada toxicidad, ha sido considerada el estándar por los más importantes grupos de investigación en el mundo, quienes se refieren a dicha estrategia como el “Spanish approach”. Más recientemente, los resultados de ensayos clínicos aleato-

rizados han establecido que el ATRA más trióxido de arsénico (ATO) es el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo e intermedio.

El Prof. Miguel Ángel Sanz (y su grupo) es considerado uno de los promotores de la estandarización del tratamiento de soporte y de la monitorización molecular de la leucemia promielocítica aguda a nivel mundial. En los últimos 15 años, el grupo PETHEMA, bajo su coordinación, ha publicado numerosos artículos que han contribuido decisivamente a una mejor definición del perfil clínico y del pronóstico de este tipo de leucemia en poblaciones especiales, como los niños, ancianos o enfermos con comorbilidades. Como consecuencia de ello, los algoritmos de decisión del grupo PETHEMA han sido publicados recientemente en la prestigiosa sección "How I Treat" de la revista *Blood* (Sanz & Montesinos, 2014).

Por otro lado, el Prof. Miguel Ángel Sanz acredita 6 sexenios de investigación y es Director del Grupo de Investigación en Hematología del Hospital Universitario La Fe desde 1977. Es un verdadero promotor de la investigación clínica y translacional en nuestra comunidad, como queda demostrado al haber dirigido un total de 38 tesis doctorales y haber sido el investigador principal de más de un centenar de ensayos clínicos y más de 40 proyectos financiados por concurrencia competitiva.

A nivel docente, Miguel Ángel Sanz ha colaborado muy activamente en la formación continua para universidades, instituciones y sociedades científicas. Fue Profesor Asociado de Hematología en la Universidad de Medicina de Valencia desde 1988 a 2011. En 2011 ganó por concurso la plaza de Profesor Titular de Hematología y recientemente ha obtenido la plaza de Catedrático en Hematología en esta misma universidad. En junio de 2014 fue nombrado Académico Correspondiente de Honor de la Real Academia de Medicina de Cantabria. Es autor de más de 100 capítulos en Tratados, Manuales y Monografías de Medicina y Hematología. Ha impartido infinidad de conferencias en todos los ámbitos de su especialidad en todo el mundo. En reconocimiento a sus méritos científicos, en el año 2002 impar-

tió la Lección Conmemorativa Antonio Raichs en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), con el título: “Tres décadas de progresos en las leucemias mieloblásticas agudas”. Merece la pena destacar que es uno de los pocos hematólogos españoles a los que la Sociedad Americana de Hematología ha distinguido con la invitación a participar como ponente dentro del programa educacional que tiene lugar durante su congreso anual. Para acabar esta reseña, quisiera resaltar que solo gracias a su implicación personal la ciudad de Valencia ha podido organizar un evento tan importante como el Congreso Europeo de Trasplante Hematopoyético, que tuvo lugar el año pasado y reunió a más de 4.500 delegados de más de 90 países.

A la vista de este incompleto resumen de su currículum es justo reconocer la inmensa labor docente, investigadora y asistencial del nuevo académico, y especialmente su contribución al mejor manejo de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, en general, y leucemia promielocítica aguda, en particular.

Voy a realizar unos breves comentarios al Discurso del Prof. MA Sanz

El concepto de “medicina personalizada” no es un concepto nuevo, aunque ha tenido históricamente múltiples y variados enfoques.

La aplicación de este nuevo concepto de medicina de precisión ha adquirido recientemente un gran impulso como consecuencia de la secuenciación del genoma humano y el desarrollo de poderosos métodos de caracterización biológica de los pacientes y de las enfermedades. A este respecto, el cáncer en general y las neoplasias mieloides en particular, son claros ejemplos de enfermedades en las que están involucradas alteraciones no solo genéticas, sino también epigenéticas, que determinan los mecanismos de cancerogénesis. El increíble avance que se ha producido en las dos últimas décadas en el conocimiento de estas alteraciones está determinando un avance espectacular en el conocimiento de la leu-

cemogénesis, en la precisión diagnóstica y en el pronóstico de las enfermedades neoplásicas, así como en el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas genéticas capaces de revertir el proceso neoplásico ('targeted therapy').

Ciñéndonos al ámbito de las neoplasias mieloides, nos encontramos con dos enfermedades paradigmáticas de lo que denominaríamos terapia personalizada o medicina de precisión. Es el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC) y de la leucemia promielocítica aguda (LPA), pero es en esta última donde **la implicación investigacional del Dr. Miguel Angel Sanz ha tenido un mayor impacto, con un total de 114 publicaciones en revistas internacionales sólo en relación con esta enfermedad.**

Esquemáticamente podemos reconocer los siguientes periodos en la historia de la LPA:

1) Periodo pre-terapéutico, en el que hay un reconocimiento del promielocito y de la LPA como entidad nosológica (1917-1973); En este periodo Hillestad en Noruega y Jean Bernard en París, describen esta forma de leucemia aguda mieloide como una de las que tiene un curso más agudo, marcado por la grave coagulopatía asociada.

2) Periodo de tratamiento quimioterápico o periodo pre-ATRA (acrónimos de 'all-trans retinoic acid') (1973-1988), en el que además de avances significativos en la biología de esta peculiar variedad de leucemia se introduce y optimiza el tratamiento quimioterápico;

El artículo publicado en 1988 por el Prof. Sanz y su grupo en *Cancer* (Sanz *et al.*, 1988), justo el año en que se va a iniciar la era del ATRA es uno de los tres artículos de la era pre-ATRA más citados en la literatura, después del de Bernard y colaboradores (Bernard *et al.*, 1973).

A modo de resumen del periodo histórico que se prolonga hasta principios de los 90 en la mayor parte del mundo, la tasa de remisiones completas era alrededor del 75%, con una mortalidad precoz y resistencia del 15%

y el 10%, respectivamente. La tasa de recaídas se estimaba alrededor del 35% a los dos años, siendo muy poco frecuentes las recaídas tardías. Alcanzándose, en definitiva, una supervivencia superior a los 5 años en aproximadamente un tercio de los pacientes. Estos extraordinarios progresos terapéuticos en la LPA, sólo con el uso de quimioterapia, quedaron pronto eclipsados tras el advenimiento de un fármaco revolucionario, el ATRA, que desafió varios dogmas y que más adelante comentaremos.

Pero simultáneamente a los avances terapéuticos descritos del periodo pre-ATRA, se produjeron otros avances cruciales en la caracterización nosológica de esta enfermedad. Pronto se incorporaría una aportación trascendental en la identificación de esta enfermedad, como es el descubrimiento de una anomalía citogenética específica por vez primera en una leucemia aguda. Esta alteración fue primeramente considerada por el grupo de la Universidad de Chicago que lideraba Janet Rowley e interpretada como una deleción parcial de los brazos largos del cromosoma 17. Un año más tarde, el mismo grupo de la Universidad de Chicago descubrió que en realidad se trataba de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 (Rowley *et al.*, 1977a; 1977b). El descubrimiento de la t(15;17) como una marca específica de la LPA permitió el reconocimiento de una variante morfológica denominada LPA hipergranular o M3.

3) Periodo de incorporación de los agentes diferenciadores al tratamiento (1988-presente), en el que primero se introdujo el ATRA, a mediados de los 80, y después el trióxido de arsénico (ATO) a mediados de los 90. En los últimos años, diversos estudios clínicos han optimizado el uso combinado de los agentes terapéuticos disponibles (quimioterapia, ATRA y ATO) con unos resultados extraordinarios, en los que el Dr. Miguel Ángel Sanz, ha participado de forma brillante, haciendo aportaciones científicas decisivas para conseguir que sea una de las neoplasias con una mayor tasa de curación en la actualidad.

Zhen-Yi Wang, líder del Shanghai Institute of Hematology, fue el perso-

naje al que debemos atribuir el mérito de iniciar una nueva era en el tratamiento del cáncer, con la introducción del ATRA, un agente diferenciador, no citotóxico, en el tratamiento de la LPA. Éste sería el primer modelo de "targeted therapy" en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

Ya en algunos pacientes incluidos en los estudios pioneros antes mencionados, así como en diversos estudios inmediatamente posteriores (Fenaux *et al.*, 1992; Kanamaru *et al.*, 1995; Warrell *et al.*, 1994b; Sun *et al.*, 1994), pudo comprobarse que los regímenes de ATRA seguido de quimioterapia, generalmente basada en antraciclinas, en combinación o no con otros agentes citotóxicos, daban mejores resultados que la administración de ATRA o quimioterapia solos en términos de tasa de recaídas. Con estos indicios en mente, en 1991, el European APL Group, al que se había incorporado el Dr. Sanz, puso en marcha un estudio aleatorizado (APL91) para comparar los resultados de administrar quimioterapia sola (daunorrubicina y citarabina), hasta entonces considerado todavía el tratamiento estándar, con ATRA seguido del mismo esquema de quimioterapia usado en la rama control. El estudio tuvo que interrumpirse prematuramente antes de lo previsto, ya que las diferencias en las tasas de recaídas y en la supervivencia libre de enfermedad a favor de la rama de ATRA seguido de quimioterapia eran tan significativas que resultaba éticamente inaceptable prolongar el estudio hasta alcanzar el reclutamiento originalmente previsto (Fenaux *et al.*, 1993).

Los resultados terapéuticos basados en la administración secuencial de ATRA y quimioterapia, que fueron determinantes para la incorporación definitiva de un agente diferenciador a la primera línea de tratamiento de un cáncer, en este caso un especial subtipo de leucemia mieloide aguda, la LPA, suscitaron un gran entusiasmo, pero también nuevos interrogantes en el camino hacia la optimización del tratamiento para alcanzar las mayores tasas de curación.

Tras los resultados del estudio APL91, en el European APL Group pronto se planteó la cuestión de si la administración simultánea de ATRA y qui-

mioterapia en la inducción a la remisión podría resultar más beneficiosa para los pacientes que la administración secuencial de ambos agentes.

Así, el estudio APL93 del European APL Group se diseñó finalmente para comparar una inducción con ATRA seguido de quimioterapia contra ATRA y quimioterapia administrados simultáneamente, pero siendo la combinación de daunorrubicina y citarabina, en lugar de la antraciclina sola, la quimioterapia elegida. La decisión fue tomada por mantener coherencia con el esquema utilizado en el estudio APL91.

Al igual que con el descubrimiento de la t(15;17), que sucedió poco después de los primeros éxitos con la quimioterapia, aún en la era pre-ATRA, muy al principio de los 90 se produce otro avance muy trascendente en la caracterización genética de la LPA, que también sucedió tras los primeros éxitos de la terapia diferenciadora con ATRA. Se trata del descubrimiento y clonación del reordenamiento de los genes PML y RARA, cuya trascendencia histórica es incuestionable.

Los estudios liderados por Francesco Lo Coco en el seno del grupo italiano GIMEMA demostraron por primera vez el valor de los métodos moleculares mediante técnicas semicuantitativas de RT-PCR para la monitorización de la enfermedad residual mínima. En estos estudios, primero se demostró que la inmensa mayoría de los pacientes (alrededor del 95%) alcanzaban un estado de negatividad a la RT-PCR tras la terapia de consolidación (Lo-Coco et al, 1992). También demostraron que la conversión de una RT-PCR negativa en positiva ('recaída molecular') en cualquier momento del seguimiento tras el tratamiento de consolidación estaba fuertemente asociado a una subsiguiente recaída hematológica. Esto introdujo un nuevo concepto, que llevó a los italianos a anticipar el tratamiento de rescate en caso de recaída molecular, mejorando así los resultados (Diverio *et al.*, 1998). Esta estrategia se incluyó rápidamente en el diseño de ensayos implementados por muy diversos grupos en varios países. Estas observaciones llevaron a introducir por vez primera el concepto de "remisión molecular" y a considerarse, desde entonces, un objetivo pri-

mario en el tratamiento de la LPA, como se ha recogido sistemáticamente en los documentos sucesivos del International Working Group (Cheson *et al.*, 2003), primero, y del European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010; 2017), después.

El fuerte valor predictivo de la recaída molecular, demostrado inicialmente por el grupo italiano GIMEMA (Lo-Coco *et al.*, 1992; Diverio *et al.*, 1998), pero que fue después ampliamente confirmado por otros grupos, llevó pronto a concebir estrategias para mejorar los resultados terapéuticos anticipando el tratamiento de rescate a la fase de 'recaída molecular' sin esperar a la recaída hematológica (Lo-Coco *et al.*, 1999; Esteve *et al.*, 2007). Más recientemente, incluso se ha llevado este concepto a establecer esta intervención terapéutica precoz ('preemptive therapy') como parte del tratamiento de primera línea (Burnett *et al.*, 2013).

Los primeros resultados con ATO solo como tratamiento de inducción

De nuevo, como sucediera con el ATRA, el mérito de la introducción de los derivados arsenicales en el tratamiento de la LPA hay que atribuirse-lo a la medicina china.

Estos estudios pioneros en China demostraron claramente la marcada actividad del trióxido de arsénico como agente único en APL y estimularon el desarrollo de trióxido de arsénico en los Estados Unidos que llevaron a su aprobación del fármaco por la FDA en septiembre de 2000 para el tratamiento de LPA recurrentes y refractarias. Para ello, fueron críticos los trabajos llevados a cabo por el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, que confirmaron que dosis bajas de trióxido de arsénico pueden inducir una alta tasa de remisiones completas en pacientes con LPA en recaída. También demostraron que la respuesta clínica se asocia con una diferenciación celular incompleta y la inducción de apoptosis con activación de caspasas en las células leucémicas (Soignet *et al.*, 1998).

Confirmación de la combinación de ATRA y ATO como el nuevo tratamiento estándar en primera línea

Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios recientes que comparan la eficacia y la seguridad de ATRA más ATO frente a la quimioterapia estándar ATRA (Lo-Coco *et al.*, 2013; Burnett *et al.*, 2015), respaldan fuertemente esta combinación como el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio, es decir aquellos pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/L$.

Sin embargo, en los países donde la quimioterapia es más asequible que ATO, la combinación clásica de ATRA y quimioterapia sigue siendo una opción aceptable. Para los pacientes de alto riesgo, hay dos opciones válidas, ya sea ATRA más quimioterapia o ATRA más ATO, añadiendo una cierta cantidad de quimioterapia citorreductora, al menos durante la fase de inducción.

Avances en la caracterización biológica de la LPA – De cómo ATRA y ATO restauran la normalidad funcional de las células de la LPA

La LPA es un modelo para el estudio del vínculo entre la expresión génica y la remodelación cromatínica. La represión de la expresión génica que no sea la metilación de los promotores se debe principalmente a la desacetilación (y metilación) de las histonas. Se podrían prever nuevas vías de tratamiento contra el cáncer utilizando medicamentos tales como inhibidores de la deacetilación de las histonas o agentes demetilantes. Por lo tanto, la teoría era que una dosis farmacológica de ATRA contrarrestaba la unión del complejo represor en RARA, lo que facilitaba el intercambio entre co-represores y coactivadores de PML-RARA.

Los dos fármacos, ATRA y ATO, pueden restablecer la función normal de la célula maligna mediante dos mecanismos. Cada medicamento actúa sobre una de las dos partes de la proteína de fusión. ATRA primero indu-

ce un intercambio de moduladores de transcripción en RARA y luego degrada las proteínas RARA y PML-RARA, mientras que el ATO degrada PML y la molécula oncogénica de PML-RARA en los cuerpos nucleares. En definitiva, ambos fármacos pueden eliminar la oncoproteína PML-RARA.

Por tanto, La leucemia promielocítica aguda inicialmente descrita como “la forma más maligna de leucemia aguda” entre todas las formas de leucemia mieloide aguda (Hillestad, 1957), se ha convertido en la actualidad en la más curable, con unas tasas del 85%-90% de largos supervivientes. Siendo estos resultados terapéuticos suficiente motivo para el optimismo, lo cierto es que la LPA es una enfermedad paradigmática que ha servido para profundizar en mucho de los mecanismos implicados en la leucemogénesis con un gran potencial de traslación a otros subtipos leucémicos y, por extensión, a otros tipos de cáncer. Aunque hoy es ya una realidad la denominada ‘targeted therapy’ para muy diversas formas de cáncer, incluyendo las leucemias, lo cierto es que la LPA constituye el primer modelo de una enfermedad maligna que se trata con medicamentos dirigidos a un evento oncogénico que altera el proceso biológico de las células enfermas. La LPA es la principal forma de leucemia entre las enfermedades malignas que se tratan mediante agentes diferenciadores, ATRA y ATO, que actúan sobre la proteína de fusión PML-RARA. El conocimiento del mecanismo de acción de estos fármacos da motivos para esperar que el tratamiento de diferenciación pueda extenderse a otras formas de leucemia, principalmente al inhibir la actividad de los supresores de la transcripción, como los inhibidores de la histona deacetilasa, la demetilación y los potenciadores de los intercambios. entre co-represores y coactivadores. Los estudios en la LPA sugieren que algunos otros subtipos de leucemia mieloides aguda se deben a la alteración de la actividad del factor transcripcional, que induce la detención de la maduración. La LPA es también un modelo valioso para la monitorización de la enfermedad residual mínima que puede trasladarse a leucemias con otras marcas moleculares específicas. Después de dos décadas usando ATRA y quimioterapia como la combinación óptima para el tratamiento de los pacientes con LPA, la más reciente incorporación del ATO al arsenal terapéutico de esta enfer-

medad ha sacudido los pilares del tratamiento convencional de primera línea. De hecho, la combinación de ATRA y ATO en esquemas “libres de quimioterapia” es ya reconocido como el tratamiento estándar para los pacientes con recuento leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/L$, que son las dos terceras partes de las LPA.

Además de la línea de investigación tendente a usar tratamientos “libres de quimioterapia” o con mínimo uso de ésta, se está explorando otra vía para usar ATO con el objetivo de reforzar el tratamiento convencional con ATRA y quimioterapia. Algunos estudios recientes sugieren que la adición de ATO puede mejorar los resultados de una estrategia convencional e incluso permitir la desintensificación de la quimioterapia sin comprometer las tasas de curación. En definitiva, se necesitan estudios prospectivos para refinar el tratamiento convencional usando ATRA, ATO y quimioterapia en la mejor combinación posible. Parafraseando a Laurent Degos, podríamos decir que “la historia de la LPA no ha llegado a su fin” y deberíamos en los próximos años resolver algunos de los problemas aún pendientes para una mínima fracción de pacientes con esta enfermedad, pero no por ello menos importantes.

Estos son algunos de los nuevos retos que ofrece la moderna hematología personalizada que hoy nos ha esbozado con su habitual claridad y brillantez el nuevo académico. Por todo ello, la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana (RAMCV) se congratula y enriquece hoy con la entrada de Miguel Ángel Sanz, cuyo excelente discurso he tenido el privilegio de contestar.

Miguel, sé bienvenido a la Academia.

