

**[ EL REPORTAJE DEL DÍA ]**

**INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL** El Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Hematología del Hospital del Mar, de Barcelona, dirigido por Carles Besses, se ha convertido en uno de los referentes de la especialidad, con trabajos en las principales revistas de este ámbito, como *Blood*, en

campos como los linfomas no hodgkinianos y los síndromes mieloproliferativos crónicos. El primer trabajo de esta línea publicado en dicha revista ha sido realizado por un grupo de investigación europeo y versa sobre mutaciones en el exón 12 en la policitemia vera.

# En busca de la excelencia en Hematología

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona  
Carles Besses, responsable del Servicio de Hematología del Hospital del Mar, de Barcelona, ha destacado que las publicaciones en revistas como *Blood* "no son un hecho aislado sobre un mismo tema", sino resultado del trabajo continuado del Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Hematología. "Es un grupo multidisciplinar constituido fundamentalmente por hematólogos clínicos, pero también por biólogos moleculares y patólogos", ha descrito. Fundado en 2007, dispone de dos líneas fundamentales de actuación: en linfomas no hodgkinianos y en síndromes mieloproliferativos crónicos.

En esta última área, el grupo tiene como objetivo el desarrollo de todos los aspectos de investigación con interés fundamentalmente traslacional. "En definitiva, llevar a cabo investigación que tenga aplicación clínica y estas dos publicaciones en *Blood* son un exponente de esta inquietud", ha resumido.

El primer trabajo publicado en esta revista ha sido realizado por un grupo de investigación europeo en el que ha participado el equipo ubicado en el Hospital del Mar y versa sobre mutaciones en el exón 12 en la policitemia vera. Aproximadamente el 95 por ciento de pacientes con esta enfermedad son portadores de la mutación JAK2 (V617F), localizada en el exón 14.

Como ha señalado Besses, "esta mutación es ahora parte fundamental de los criterios diagnósticos de esta enfermedad, tal y como establece la Organización Mundial de la Salud. En 2006-2007 se observó que determinados pacientes tenían la enfermedad sin esta mutación y, a través de la descripción de algún caso, se comprobó que algunos tenían la mutación en el exón 12 de JAK2. Nosotros, en el año 2007, en colaboración con el Hospital Clínico de Barcelona, publicamos en *Revista Haematologica* cuatro casos de pacientes con esta mutación, que podríamos considerar como variante,



Carles Besses y Alberto Álvarez, del Servicio de Hematología del Hospital del Mar, en Barcelona.

porque se trata de diversas mutaciones distintas en el exón 12".

Hasta fechas recientes la información sobre esta determinada mutación provenía de casos aislados o de grupos pequeños de pacientes, por lo que se optó por la realización de un estudio

europeo en el que se analizaron 106 pacientes procedentes de todo el continente, que sirvió para identificar 17 mutaciones diferentes. Lo más relevante del trabajo es que se pudo concluir que estos pacientes con policitemia vera y con estas mutaciones variantes se

comportaban idénticamente, desde el punto de vista clínico, que los pacientes con la mutación en el exón 14. "Es decir, estos pacientes con mutaciones en el exón 12 tenían incidencias muy parecidas de trombosis, como de evolución a mielofibrosis o a leucemia o de

**El Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Hematología trabaja en linfomas no Hodgkin y síndromes mieloproliferativos**

**Aproximadamente el 95 por ciento de pacientes con policitemia vera son portadores de la mutación JAK2 (V617F), en el exón 14**

**Los científicos vieron que los pacientes con policitemia vera con mutaciones en el exón 12 y en el 14 se comportan clínicamente igual**

**Los enfermos con mutación JAK2 con trombocitemia esencial y bajo riesgo con antiagregantes vieron reducida la incidencia de trombosis venosa**

desde el Hospital del Mar, considerado como un referente nacional en la investigación en el ámbito de los síndromes mieloproliferativos crónicos. El objetivo era tratar de averiguar el papel de los antiagregantes -especialmente aspirina en dosis bajas- en pacientes de bajo riesgo de trombosis con trombocitemia esencial, caracterizada por una producción excesiva de plaquetas.

Como ha precisado Besses, "los pacientes que pertenecen a este grupo son aquellos con menos de 60 años y que no han presentado ninguna historia de trombosis o hemorragia grave. Los pacientes de alto riesgo -aquellos con más de 60 años o historia de trombosis o hemorragia grave- necesitan recibir tratamiento citorreductor por tener una de estas dos características, por lo que debe controlarse la cifra de plaquetas. En el grupo de pacientes de bajo riesgo no quedaba claro el papel de los antiagregantes: si debían darse de forma sistemática como se suele hacer o bien si se podía identificar alguna característica clínica que permitiese dar un tratamiento más específico para cada paciente".

### Antiagregantes, ¿sí o no?

Con este fin, el Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Hematología puso en marcha un estudio retrospectivo en España en el que se reclutaron 300 pacientes con trombocitemia esencial con bajo riesgo tratados bien con antiagregantes (200 pacientes) o sin antiagregantes y seguidos únicamente con observación clínica (los 100 pacientes restantes).

Los resultados más destacados fueron que los pacientes con mutación JAK2 (V617F) con trombocitemia esencial (aproximadamente el 60 por ciento, frente al 95 por ciento de los que sufren policitemia vera) y con bajo riesgo que recibieron antiagregantes vieron reducida la incidencia de trombosis venosa y, a su vez, la incidencia de trombosis arterial en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular con independencia del estado mutacional.

## INVESTIGACIÓN EN MARCHA

Desde el Hospital del Mar, el grupo multidisciplinar centra sus esfuerzos en analizar el papel de nuevas mutaciones descritas en los últimos cuatro años en neoplasias mieloproliferativas como ASXL1 o IDH 1/2 o mutaciones del gen RET2. "Investigamos su papel fundamentalmente en pacientes con trombocitemia esencial y con mielofibrosis primaria y policitemia vera que no tienen mutaciones clásicas como JAK2V617F ni en el gen MPL. Por otra parte, estudiamos también cómo la hidroxycarbamida modula la carga tumoral expresada en JAK2V617F en la policitemia vera y trombocitemia esencial y, a su vez, como línea futura ya iniciada, si eso modula la dominancia clonal y la expresión de los microARN", ha concluido Carles Besses.

## PATÓLOGOS Y CLÍNICOS

Beatriz Bellosillo, jefe de Sección del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar, recuerda que es "fundamental" realizar un trabajo coordinado con patólogos y clínicos, "pues necesitamos conocer la relevancia desde el punto de vista clínico de los estudios de mutaciones. De ese modo se permite acortar los plazos, encontrar y utilizar un lenguaje común y valorar si la información es trascendente cuando encontramos alteraciones nuevas. En definitiva, que repercuta en beneficio del paciente ampliando el número de estudios genéticos, con cribados mutacionales cada vez con más genes y, si es posible, con una mayor sensibilidad de las técnicas como la secuenciación masiva".