

---

## *Investigación Traslacional en Anemia de Fanconi*

Dr. Jordi Surrallés, grupo U745 CIBERER  
Dr. Juan Antonio Bueren, Grupo U710 CIBERER

---



El pasado 2 de Diciembre del 2008 la Facultad de Biociencias de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) acogió una conferencia terapéutica sobre investigación traslacional en anemia de Fanconi, una grave enfermedad rara caracterizada por anemia progresiva, malformaciones y predisposición al cáncer. Esta conferencia sirvió de marco para la XI Reunión de la Red Nacional de Anemia de Fanconi. El acto fue organizado por los grupos del Dr. Jordi Surrallés (UAB-CIBERER, Barcelona) y del Dr. Juan Bueren (Centro de Investigaciones Energéticas y Medioambientales CIEMAT-CIBERER, Madrid), quienes dieron las palabras de bienvenida. El evento contó con una sesión matinal atendida por 46 investigadores básicos y clínicos, básicamente hemato-oncólogos especialistas en el tratamiento y el trasplante de médula en esta enfermedad, y por la tarde una reunión conjunta de especialistas con la Asociación Española de Anemia de Fanconi.

El primero en intervenir fue el Dr. Ángel Raya (Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona) con una charla titulada “Inducción de células madre pluripotentes”. Muchos laboratorios trabajan en la búsqueda de células madre que no impliquen la destrucción de embriones. Las líneas de investigación actuales se dirigen a generar células madre derivadas de células somáticas como fibroblastos que han sido tratadas mediante un cóctel de factores de transcripción para inducir su

pluripotencia. El Dr Ángel Raya y su equipo se plantearon si existía alguna línea mejor que los fibroblastos para obtener células madre. Sus resultados muestran que en queratinocitos la obtención de pluripotencia es 100 veces más eficaz que en fibroblastos. Seguidamente el Dr. Raya comentó sus intentos de crear células madre a partir de células de piel de pacientes Fanconi previamente corregidas por terapia génica con el objetivo final de transformarlas en progenitores hematopoyéticos aptos para un autotransplante.

Seguidamente el Dr. Arnau Plà (Banco de Sangre y de Tejidos –BST- de Barcelona) expuso su experiencia en expansión de células madre hematopoyéticas y mesenquimales en condiciones de uso clínico. El BST considera la investigación como una actividad estratégica para dar servicios de máxima calidad y seguridad y para incorporar rápidamente las mejoras que se generan en su campo de actuación y contribuir a desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. El Dr. Pla contó las líneas estratégicas de actuación del BST así como los principales logros y limitaciones en el contexto de expandir líneas celulares CD34, como producto de terapia celular de soporte a transplante de cordón umbilical, y una línea de células mesenquimales óseas.

El Dr. Miguel Ortín (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona) transmitió su experiencia en el uso de células madre mesenquimales en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) post transplante. Las diferencias entre la médula del donante y los tejidos del receptor hacen que con frecuencia las células T de la médula del donante reconozcan los tejidos corporales del receptor como extraños. Cuando esto sucede, la médula ósea recientemente trasplantada ataca el cuerpo del receptor del trasplante. En este contexto, las células madre mesenquimales podrían ser útiles ya bloquean la proliferación de células T y pueden así evitar el rechazo. El Dr. Ortín y su equipo trabajan con esta estrategia, y han topado con varios problemas: las células mesenquimales, al poco tiempo de ser trasplantadas, desaparecen, ya que son inmunogénicas y pueden ser rechazadas; no pueden usarse como profilaxis de la EICH, ya que sólo pueden detener la proliferación de linfocitos T ya estimulados; y finalmente, comentó los problemas derivados de la expansión *in vitro* de estas células.

El siguiente en intervenir fue el Dr. Julián Sevilla (Hospital Niño Jesús, Madrid) quien resumió los avances en los protocolos de transplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes Fanconi tras su estancia en el *University of Minnesota Blood and Marrow Transplant Program* y su posterior asistencia a un Workshop sobre transplante organizado por la Fanconi Anemia Research Fund Inc. en Eugene (Oregón, EEUU). El Dr. Sevilla resumió el protocolo de Minnesota así como los diferentes protocolos de transplante que están usando los principales centros de transplante de Fanconi en el mundo. Uno de los puntos de discusión es el cuestionamiento de la necesidad de la radioterapia en el protocolo de acondicionamiento así como en los diferentes abordajes en función del tipo de progenitores y de si los trasplantes son emparentados o no. Tras su intervención se abrió un debate sobre la necesidad de unificar protocolos y crear centros de referencia en España para el transplante de pacientes Fanconi. Se concluyó proponiendo una reunión específica de transplantadotes para el mes de enero para discutir de forma monográfica estas cuestiones

A continuación el Dr. Manuel Ramírez (Hospital Niño Jesús, Madrid) abordó el tratamiento de carcinomas de células escamosas *in situ* con virus oncolíticos. Estos carcinomas son extraordinariamente frecuentes en pacientes Fanconi a edades adultas, sobretudo en los postrasplantados, y son de muy mal pronóstico debido a la hipersensibilidad de los pacientes a la quimio-radioterapia. Los virus oncolíticos tienen una serie de ventajas para el tratamiento de los carcinomas de pacientes Fanconi ya que evitarían el uso de quimio-radioterapia. Estos virus son de replicación condicional dependiente del factor E2F (factor típico de tumores), tienen modificaciones estructurales externas para que puedan entrar vía integrinas en diversos tejidos y no

son replicativos pero si modificadores. El Dr. Ramírez se comprometió en iniciar una línea de investigación sobre el uso de virus oncolíticos para el tratamiento de carcinomas en pacientes Fanconi.

Seguidamente la Dra. Silvia de Sanjosé (Instituto Catalán de Oncología, Hospitalet) expuso el estado del programa de vacunaciones contra el virus del papiloma humano para prevenir tumores escamosos en pacientes Fanconi. Los carcinomas de la zona genital como el cáncer de cuello de útero están muy vinculados, en la población general, al virus del papiloma humano (VPH). A pesar de que estudios recientes presentados por el Dr. Jordi Surrallés sugieren que muchos de los tumores en pacientes Fanconi no están asociados a este virus, en la discusión se acordó vacunar a los pacientes de anemia de Fanconi igual que al resto de la población, y proponerles una toma de muestra en periodos definidos para ver la respuesta inmunitaria de los pacientes a la vacuna. En el caso de los transplantados, se aconsejó que la vacunación se efectuara pasado un año de la intervención.

A continuación los Drs. Juan Bueren y José Antonio Casado (CIEMAT/CIBERER, Madrid) presentaron el estado del registro telemático de pacientes Fanconi, una base de datos con sede informática en el CNIO y consorciada con el CIBERER en la que aparecen tanto pacientes vivos como fallecidos, y que consta de 6 apartados: datos familiares, información al diagnóstico, revisiones (para poder visualizar el seguimiento hematológico del paciente), tratamientos, programa de vacunación y bancos de muestras. Con este nuevo registro se pretende hacer un mejor seguimiento de los pacientes y agrupar en una única base de datos toda la información genética y clínica disponible de cada paciente. Para agilizar la disponibilidad de información clínica se propone obtener inicialmente los datos clínicos básicos de cada paciente en el plazo de 2 meses. Para ello se dispone de la ayuda de una empresa especializada en recolección de este tipo de datos contratada gracias al proyecto FANCOGENE de Genoma España.

Seguidamente el Dr. Miquel A. Pujana (Instituto Catalán de Oncología, Hospitalet) nos contó sus recientes datos de interactómica de proteínas Fanconi y de su utilidad para encontrar genes que permitan una mejor predicción del riesgo de cáncer de mama en familias de riesgo. El Dr Pujana presentó el descubrimiento de 26 nuevas proteínas implicadas en la vía de señalización en la anemia de Fanconi a partir de un cribado masivo por el sistema de dos híbridos en levaduras.

Finalmente el Dr. Jordi Surrallés (UAB/CIBERER, Barcelona) presentó el Workshop CIBERER sobre diagnóstico genético de la anemia de Fanconi programado para los días 2-4 de Febrero del 2009 en la UAB. El Workshop será teórico-práctico y se abordarán varios ensayos diagnósticos de la anemia de Fanconi: fragilidad cromosómica, estudios mutacionales y de subtipaje retroviral, monoubiquitinación de la proteína FANCD2 por *Western blot* y análisis de parara de ciclo celular en G2/M por citometría de flujo. También se comentó la propuesta para el próximo Congreso Nacional de Anemia de Fanconi, de forma tentativa para los días 19 y 20 de Noviembre de 2009, y de cuya organización se encargará voluntariamente el Dr. Jesús Estella (Hospital San Juan de Dios, Esplugues de Llobregat ) con la colaboración, como en anteriores ocasiones, del los Drs. Bueren y Surrallés.

El la reunión conjunta con la asociación de enfermos se habló con las familias de la vacunación de pacientes contra el virus del papiloma humano y posterior seguimiento, y se informó que la vacuna no va a prevenir la mayoría de tumores en pacientes Fanconi y que, por tanto, es extremadamente importante hacer un seguimiento adecuado. En este contexto intervinieron las Dras. Cristina Díaz de Heredia (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona) y Cristina Beléndez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid) quienes informaron de sus respectivos programas de seguimiento de riesgo de

cáncer y seguimiento integral de pacientes Fanconi. Finalmente el Dr. Jordi Surrallés (UAB/CIBERER) propuso a las familias seguir con la recolección de información sobre tasas de éxito del diagnóstico genético preimplantacional (DGP) con selección de embriones HLA compatibles en pacientes Fanconi españoles con objeto de poder dar información específica sobre esta enfermedad a la comunidad científica y a las familias afectadas. Las familias exponen sus quejas sobre la lentitud el procedimiento legal exigido en España para el DGP con selección de embriones HLA compatibles por lo que en muchos casos deciden intentarlo en el extranjero.