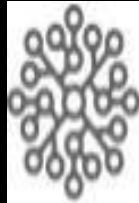


INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA

¿Un Reto o una Obligación?



Clinica
Universidad
de Navarra



cima

CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

The imperative to invest in science has never been greater

Position Statement, Association of American Physicians

Over the last 60-plus years the US has led the world by investing in the scientists and the research that has profoundly improved our health. The return on this investment has been realized in three ways:

- ✓ First, **life expectancy** has almost doubled over the past century, from 47 years to over 80.
- ✓ Second, **new diagnostic tests, medical treatments,** minimally invasive surgeries, disease prevention, and improved health and quality of life.
- ✓ Third, the US has led the world scientifically, catalyzing the **biotechnology revolution** as well as the health revolution.

The imperative to invest in science has never been greater

Position Statement, Association of American Physicians

The American physicians have achieved important lifesaving treatments:

1. **Vaccines** to prevent diseases.
2. **Heart disease** cure and prevention (lowering cholesterol levels and angioplasty).
3. **Infectious diseases** (HIV).
4. **Cancer** (genetic causes and novel drugs).
5. **Transplantation** (kidneys, livers, hearts, bone marrow, and lungs).

The imperative to invest in science has never been greater

Position Statement, Association of American Physicians

Three actions:

- ✓ **First, growth in annual increase in science funding...**
- ✓ **Second, preserve the current cadre of well-trained junior scientists, including physician-scientists, motivated to innovate and improve health.**
- ✓ **Third, analyze changing health needs and priorities for health science.**

Investigación Biomedica

Investigación Básica vs Clínica



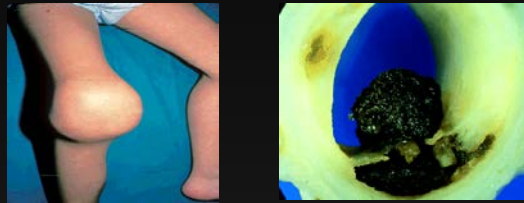
Investigación buena vs. Investigación mala

Responsable del cambio

Desarrollo tecnológico –biología celular, biología molecular, química proteica, etc- (Herramientas)

TECNOLOGÍA COMÚN (Básica y Clínica)

Clínica

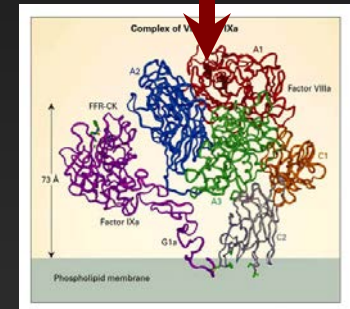
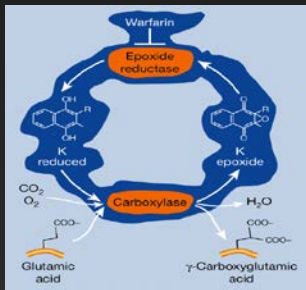


Diseño
Fármaco

Factores
pronóstico

“INVESTIGACIÓN”
¿Uni o Bi-direccional?

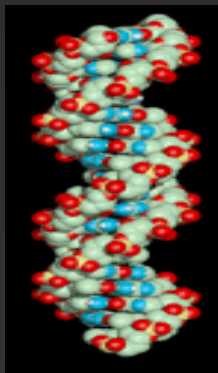
Centrada en Enfermo



Farmacogenética

Biología Molecular
y celular

Genómica
Proteómica



Investigación Biomedica

Básica



**No aplicación directa
al enfermo**

Vacio

Clínica



**Aplicación directa
al enfermo**

Investigación Translacional

Translation: Traducción.
(Diccionario Collins)

Translación: Acción y efecto de trasladar
de lugar a una persona o cosa.
(Real Academia Española)

Medicina translacional

Medicina “traducible”, aplicable”

Realidad de la Medicina Translacional

“Conocimientos vs Aplicación”

Artículos en los 5 top Journals (Cell, Nature, Science, J.Exp Med, J.Clin.Invest)
> 1000 publicados (últimos 5 años)



100 Potencial aplicación clínica



25 Ensayos randomizados *



5 Uso Clínico



1 Impacto en práctica clínica

* J. Translational Medicine 2004; 2:5

El 75 % del conocimiento considerado translacional nunca llega a la clínica

Limitaciones de la Investigación Translacional

- > **Dificultad** de los clínicos puros para **entender** aspectos científicos
- > Dificultad de los científicos básicos para entender problemas clínicos
- > La **urgencia de resultados** hace que los científicos se interesen más por modelos de ratones transgénicos y knock-out que por la realidad de las enfermedades humanas.
- > Los **modelos** preclínicos suelen fallar cuando se aplican a humanos
- > Los **resultados negativos** no suelen aceptarse en revistas de prestigio
- > Ni los clínicos ni los básicos son evaluados por sus **interacciones**

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Mantiene una relación directa con el enfermo y busca ofrecerle una vida mejor y más larga

- Datos Clínicos
- Muestras Biológicas
- Estudios de imagen...

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ¿Por qué se debe investigar?
- ¿Por qué no se investiga?
- ¿Tenemos los medios para investigar?

PROPUESTAS PARA IMPULSAR LA INVESTIGACIÓN

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Todo medico investiga: *¿que le pasa?, ¿desde cuando?, ¿a que lo atribuye*

- **¿Lo que hago está bien?:** ¿Mis resultados son tan buenos como los demás?
- **¿Podría hacerlo mejor?:** en que puntos específicos podría mejorar: *Eficacia de resultados, economía de tiempo y dinero.*
- **Establecer nuevas estrategias y evaluarlas.**

Finalidad de un Hospital

- Hospital : Conjunto profesionales que pretenden dar la mejor (+ actual) asistencia posible a los enfermos
- No solo estar al día sino **contribuir al conocimiento** (*generosidad*).
- - Un Hospital de referencia lo es verdaderamente cuando no solo ejecuta los conocimientos, sino que también los genera.
---> *desgraciadamente solo algunos centros USA, Europa*

¿Por qué se debe investigar en un Hospital?

➤ *Ashwort (Nature)*

**Docencia + Investigación.....
> calidad docencia.**

**Asistencia + Investigación.....
> calidad asistencial.**

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ¿Porqué realizarla? -

➤ Mejora la formación profesional

- Educa y Forma una mente inquieta
- Desarrolla el espíritu de observación y crítico
- Exige estar al día
- Recurso contra la desmotivación y rutina
- Exigencia de trabajo en equipo multidisciplinario

➤ Valor añadido

➤ Mejora la actividad asistencial

Situación actual de la Investigación Hospitalaria

¿Por qué no se Investiga? (I)

La absorbente actividad asistencial y “falta de recompensa” ha relegado actividad investigación -----> “a la nada” o publicar casos clínicos.

➤ **La Administración no valora o no cree en la investigación:**

- No se crean **espacios** dedicados a investigar.
- La estructura NO contempla **tiempos** dedicados a investigar

Para analizar los resultados de la asistencia

Para recogida de datos

Para trabajos cooperativos

Situación actual de la Investigación Hospitalaria

¿Por qué no se Investiga? (II)

➤ Excusas PERSONALES para no investigar:

“El complejo Español”

- ¿Qué voy aportar novedoso?
- Los extranjeros están años luz.....

---> Esta postura encubre falta exigencia

¿Pero tenemos los medios para investigar en nuestros Hospitales?

- *¿ Qué médico carece de los medios necesarios para explorar los **factores pronósticos** más relevantes en una patología concreta? ---> ¿y esto no le llevará a **contrastar sus resultados** con los de otros grupos? ¿y esto a modificar su actitud **terapéutica**?*
- Centro de Salud : Campaña de Gripe
- “Wintrobe” ---> Los requisitos para progresar en investigación y como consecuencia en conocimientos médicos ---> “ **La curiosidad, la determinación y el deseo de hacerlo mejor**”.

Propuestas para impulsar la Investigación Hospitalaria (I)

1. Crear **masa crítica** : influencia en el resto.
2. **Estructuras** de apoyo : Laboratorios, Inglés, estadística. *Unidades o Institutos de Investigación*
3. Puestos **laborales** de investigadores y liberar carga asistencial (10%-50%). *Horario más racional (9-17h) y sueldo digno.*
4. Fomentar **salidas** a otros centros: *obligatorio médicos jóvenes (nuevas contrataciones).*
5. Política Hospitalaria de fomento de interacción entre **Servicios**: Ej Areas de conocimiento: “enfermo”

Propuestas para impulsar la Investigación Hospitalaria (II)

6. Creación de **Grupos Regionales** : Planes Regionales que sean autenticas redes en torno a los HU (no acercar, sino integrar):
 - Uniformidad de tratamientos (Protocolos)*
 - Generar áreas de Referencia (desde epidemiológicas a terapéuticas)*
 - Programas experimentales (Ej.: Terapia celular vascular).*
7. Participación en **Grupos nacionales e Internacionales** : cultura investigadora.....**Institutos Biosanitarios**
8. Colaboración con **centros básicos**: CIMA (Banco tumores, Diagnóstico Precoz, nuevos factores pronóstico...).
9. Unidades de **Ensayos Clínicos** y **Agencia** única de Ensayos clínicos : “facilitadora”
10. **Reconocimiento : Evaluar y premiar la investigación**
: *Incentivos, Carrera Profesional: Nuevas contrataciones especialmente Jefes Servicio*

Crear la cultura de la evaluación de nuestro trabajo:

“Único camino hacia la mejora en nuestra actividad”

- 1. Medir, medir, medir:** No se puede mejorar lo que no se conoce.
- 2. Comparar, comparar, comparar:** potenciar la transparencia e intercambio de información para establecer comparaciones entre distintos procedimientos, hospitales o áreas geográficas (*indicadores comunes*)
- 3. Comprender qué funciona y por qué:** Identificar historias de éxito. Pero para que puedan replicarse es imprescindible comprender los mecanismos del éxito.

Hospitales que conjugan
Asistencia + Investigación
> **calidad asistencial.**

- Los requisitos para progresar en investigación y como consecuencia en conocimientos médicos ---> “**La curiosidad, la determinación y el deseo de hacerlo mejor**” por y para los enfermos.

Development of novel drugs

- Design & Development

Pharmaceutical companies
Academic environment

- Preclinical studies

In vitro



In vivo



- Clinical studies

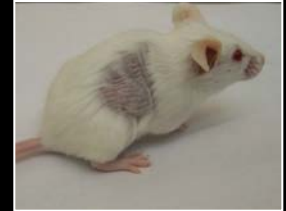
Preclinical studies

Development of novel drugs

“in
vitro”



“in
vivo”



Efficacy

- Cell lines
- Patient' s samples (*ex vivo*)
- In the presence of Microenvironment

- Tumor volume
- Survival

Toxicity

- Lymphocytes & Granulocytes in the BM

- “Clinical”
- Histological

**Mech.
action**

- Apoptosis
- Cell cycle
- Specific Mechanisms

Cell lines

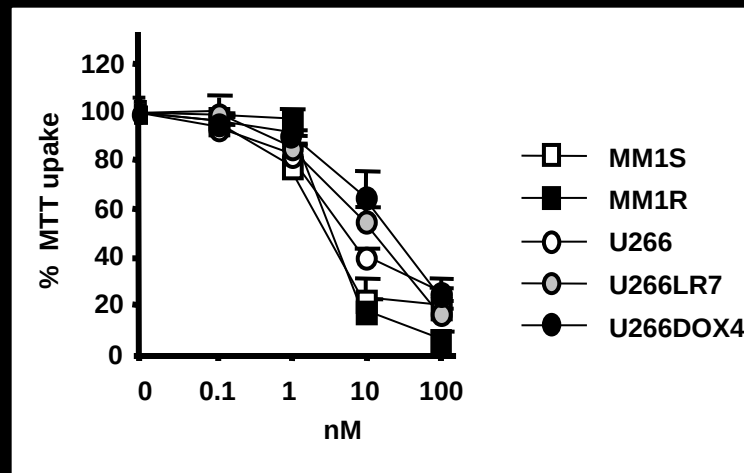
Development of novel drugs

MM	B-LPD	AML
MM1S	MEC-1 (CLL)	HEL
MM1R	JEKO1 (MCL)	HL-60
RPMI	SUDHL-6 (FL)	MV4-11
RPMI-LR5	KARPAS 1718 (SMZL)	KG-1
RPMI-Dox40	JVM-2 (CLL)	
U266	KARPAS (FL)	
U266-LR7		
U266-Dox40		
OPM-1		
OPM-2		
MM144		
INA-6		
NCI-H929		

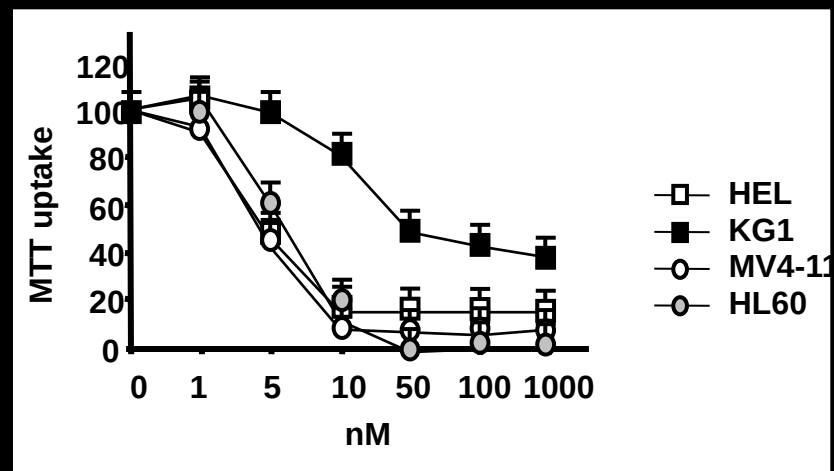
Cytotoxicity →
MTT



MM



LMA



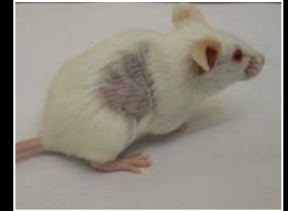
Preclinical studies

Development of novel drugs

“in
vitro”



“in
vivo”



Efficacy

- Cell lines
- Patient' s samples (*ex vivo*)
- In the presence of Microenvironment

- Tumor volume
- Survival

Toxicity

- Lymphocytes & Granulocytes in the BM

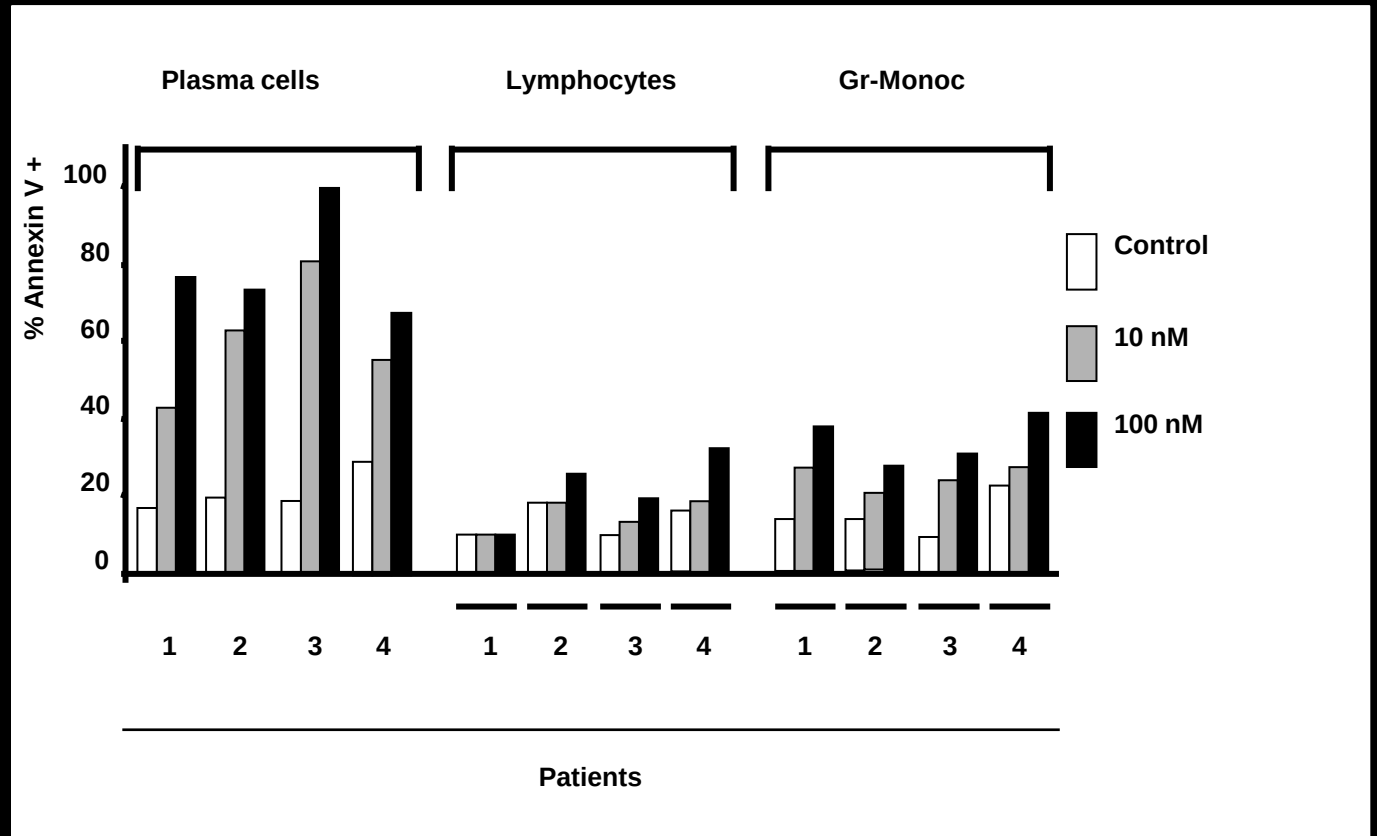
- “Clinical”
- Histological

Mech.
action

- Apoptosis
- Cell cycle
- Specific Mechanisms

Activity vs Toxicity

MM



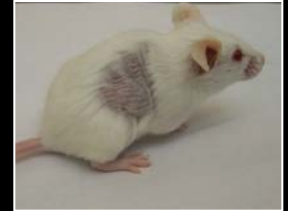
Preclinical studies

Development of novel drugs

“in
vitro”



“in
vivo”



Efficacy

- Cell lines
- Patient' s samples (*ex vivo*)
- In the presence of Microenvironment

- Tumor volume
- Survival

Toxicity

- Lymphocytes & Granulocytes in the BM

- “Clinical”
- Histological

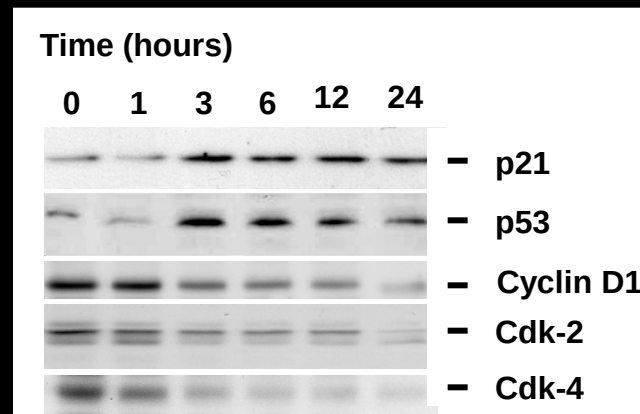
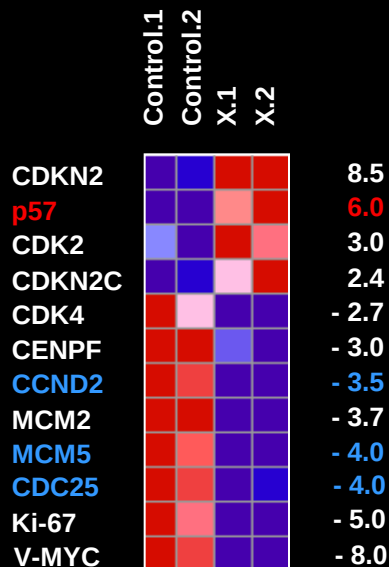
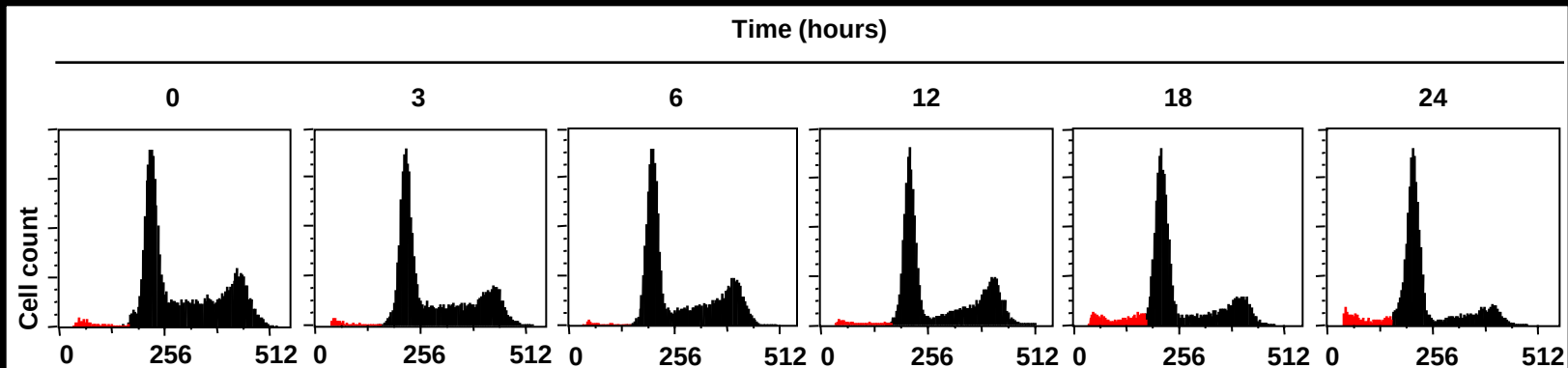
Mech.
action

- Apoptosis
- Cell cycle
- Specific Mechanisms

Cell cycle

Development of novel drugs

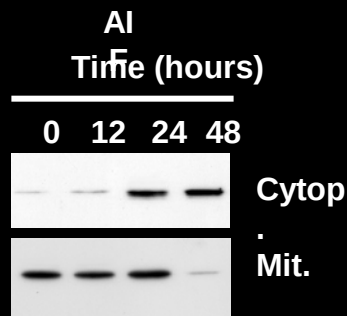
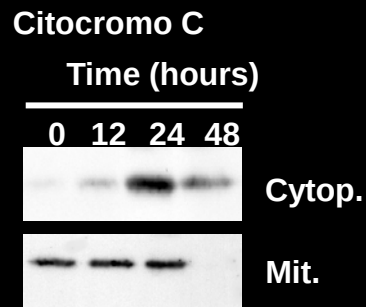
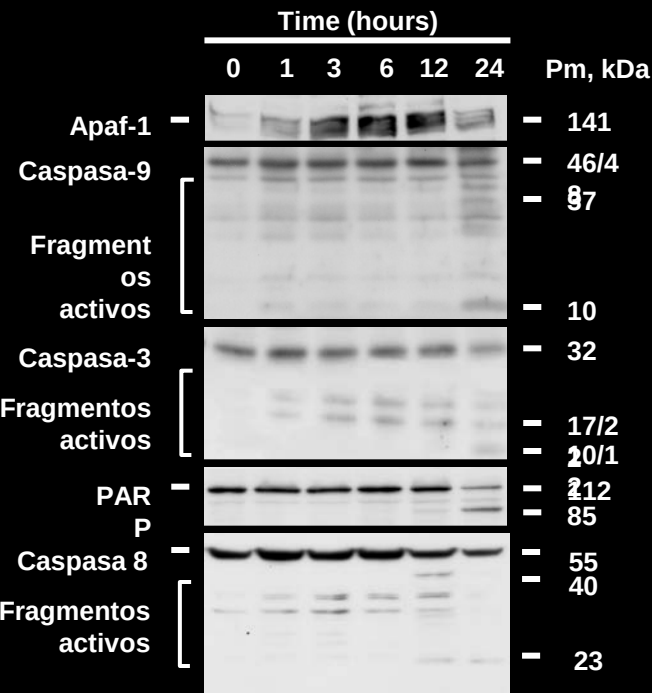
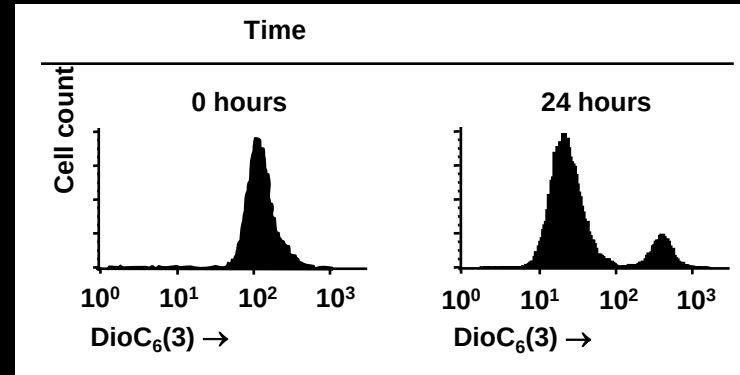
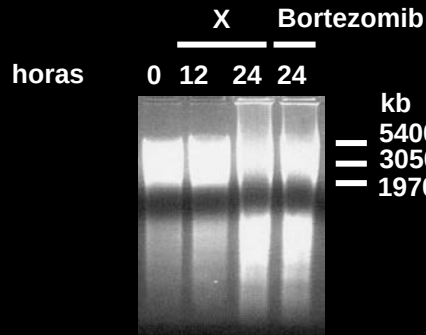
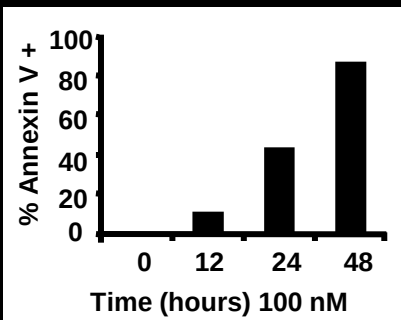
Panobinostat provokes G_0/G_1 blockade in MM



... through an increase of p21, p53 and p57 and a decrease of Cyclins and CDKs.

Apoptosis

HDACi induces apoptosis ...



... through a
**caspase-
dependent and
-independent**
mechanism.

Preclinical studies

Development of novel drugs

“in vitro”



Efficacy

Toxicity

Mech. action

- Cell lines
- Patient' s samples (*ex vivo*)
- In the presence of Microenvironment

- Tumor volume
- Survival

- Lymphocytes & Granulocytes in the BM

- “Clinical”
- Histological

- Apoptosis
- Cell cycle
- Specific Mechanisms

“in vivo”



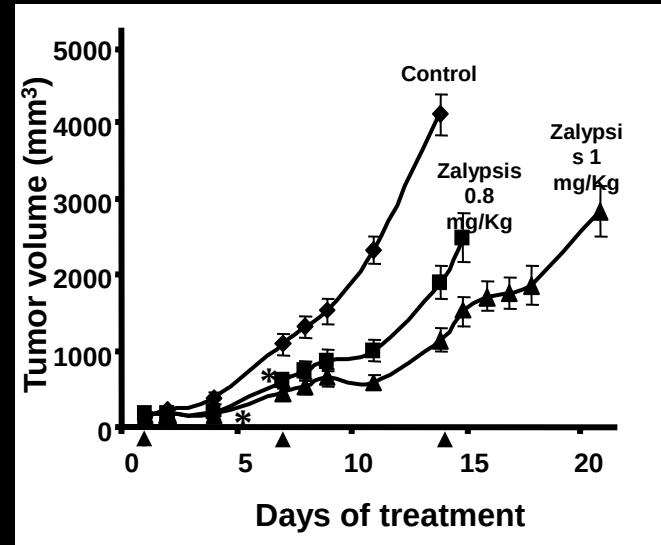
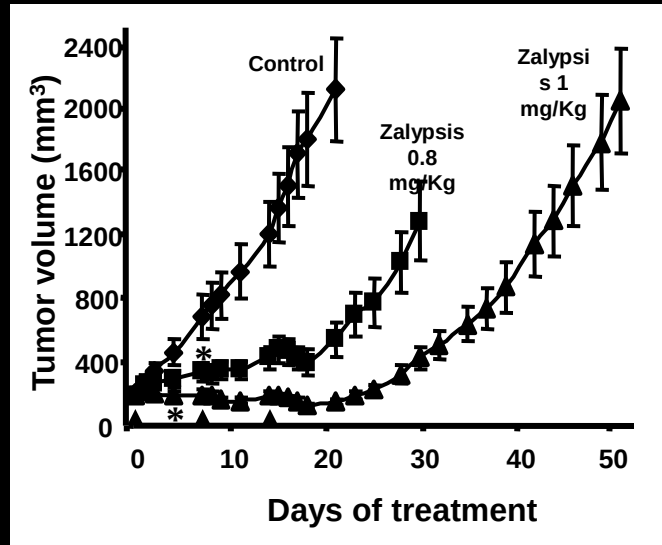
In vivo anti-MM efficacy of

MM1S

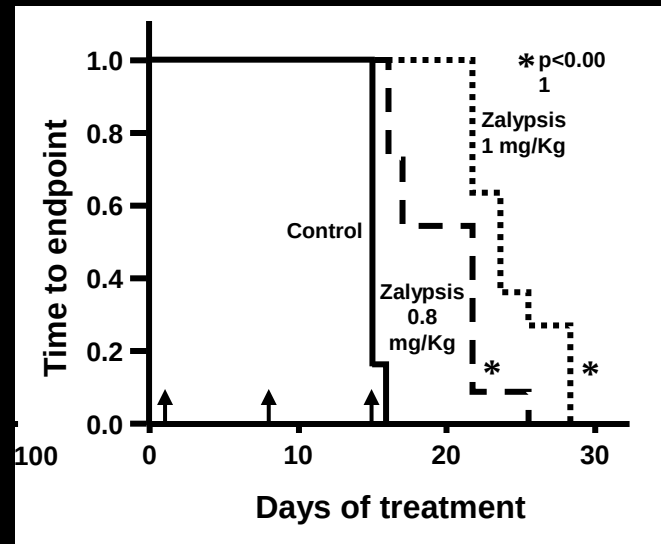
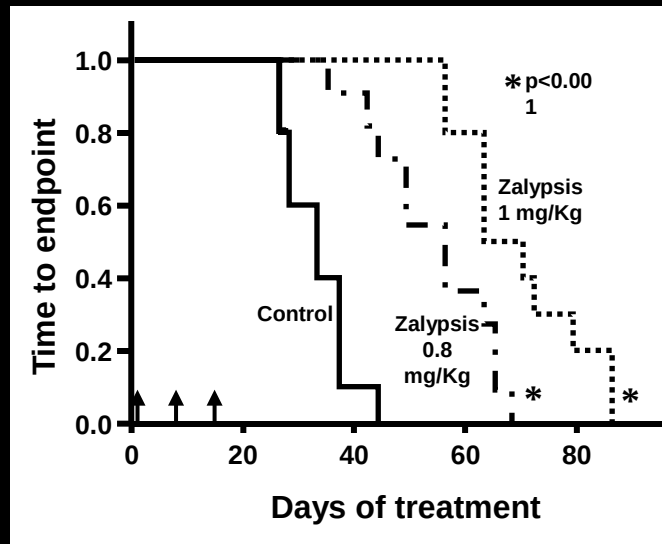
Zalypsis

OPM-1

Tumor volume



Survival



Preclinical studies

Development of novel
drugs

“in vivo”



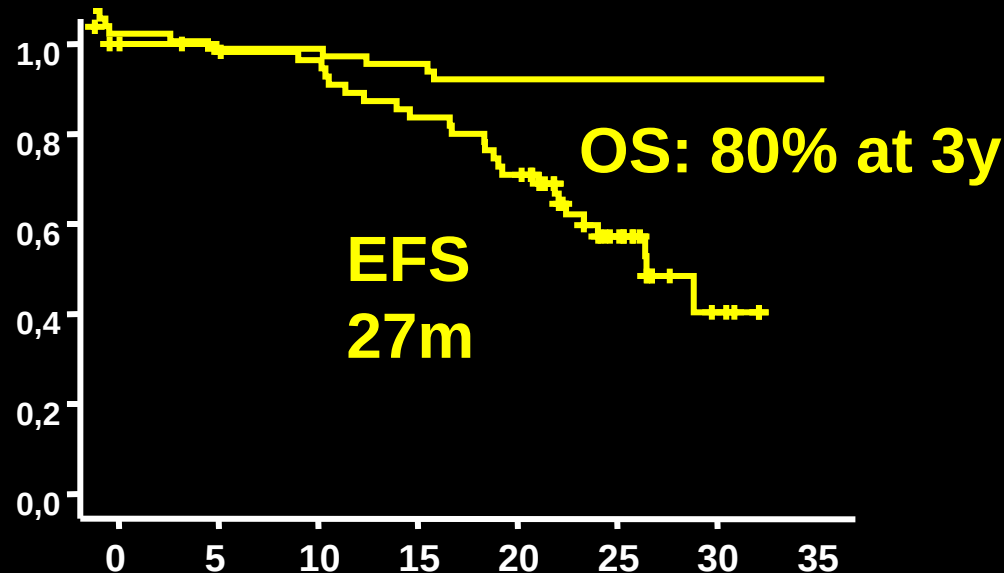
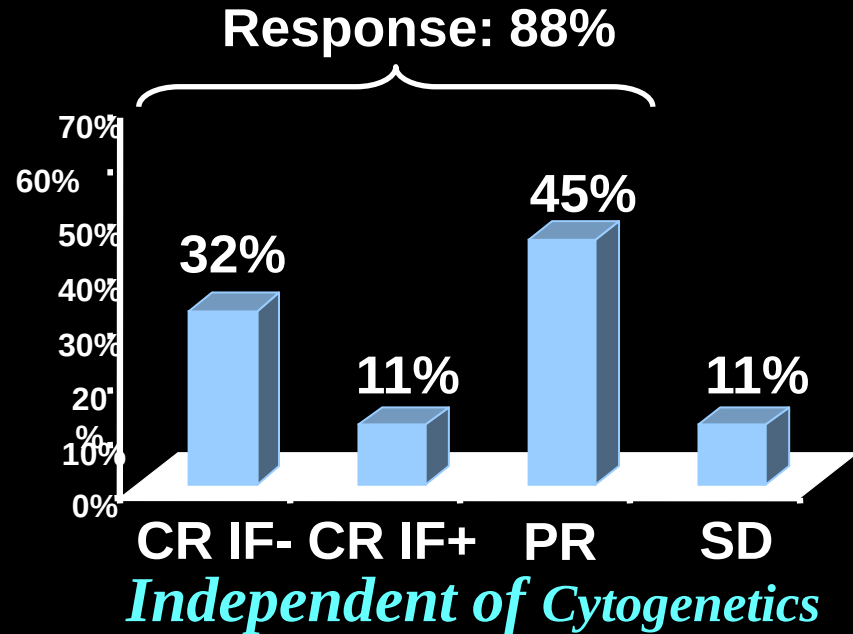
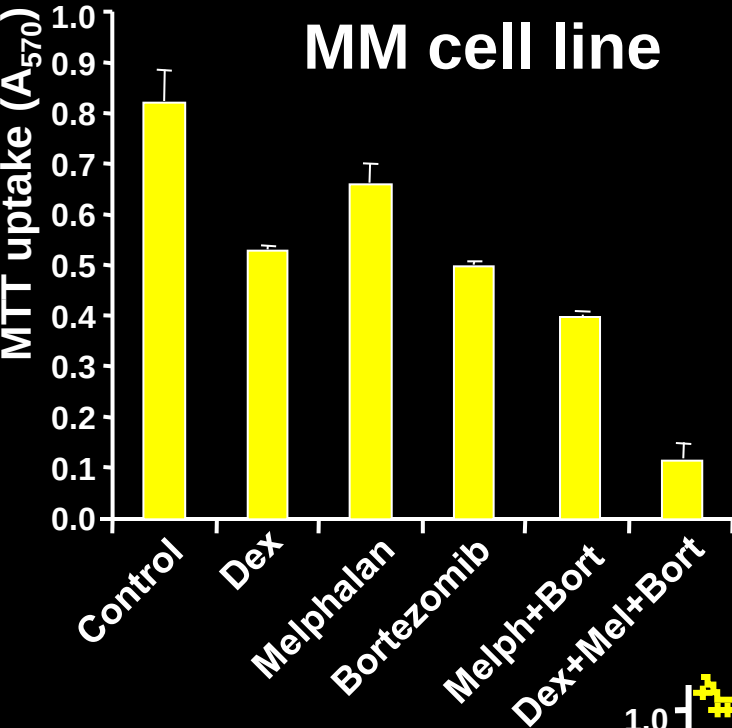
Efficacy

Toxicity

Mech.
action

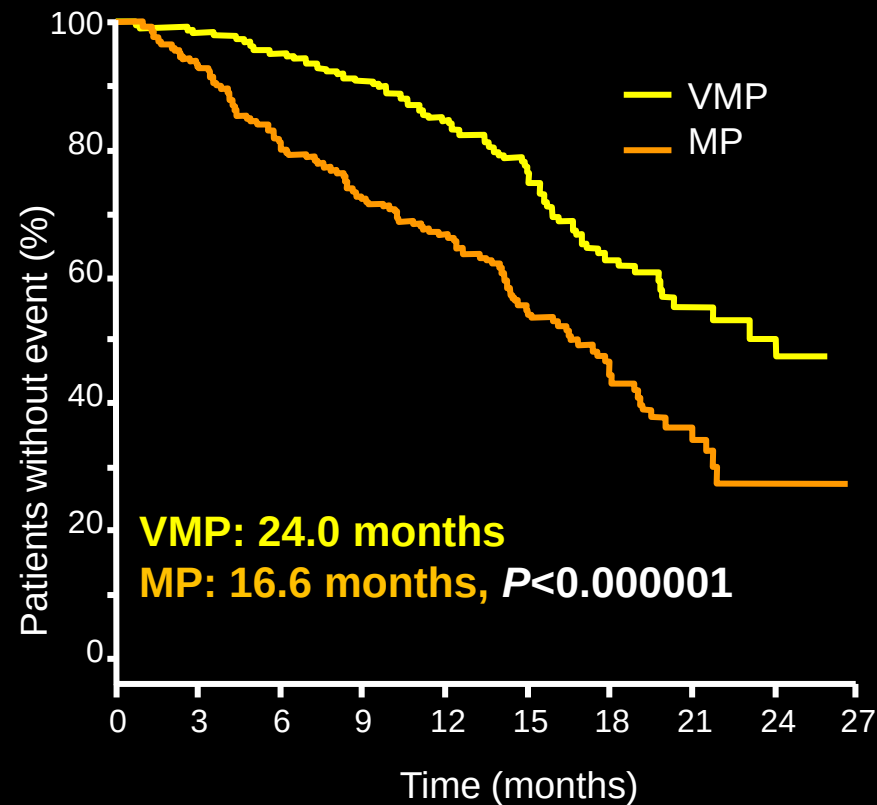
COMBINATIONS

Anti-myeloma activity of bortezomib + melphalan + dex

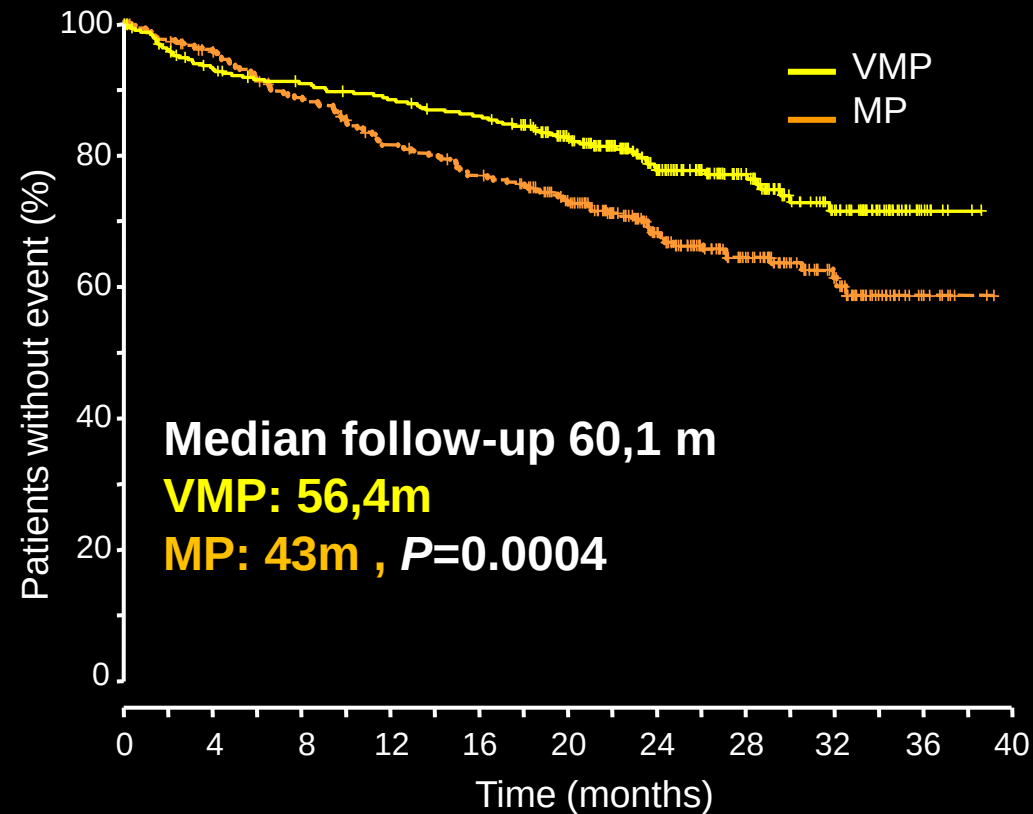


Bortezomib + MP (VMP) vs MP: Efficacy Data (682 Patients)

TTP



OS: 13,3 months benefit



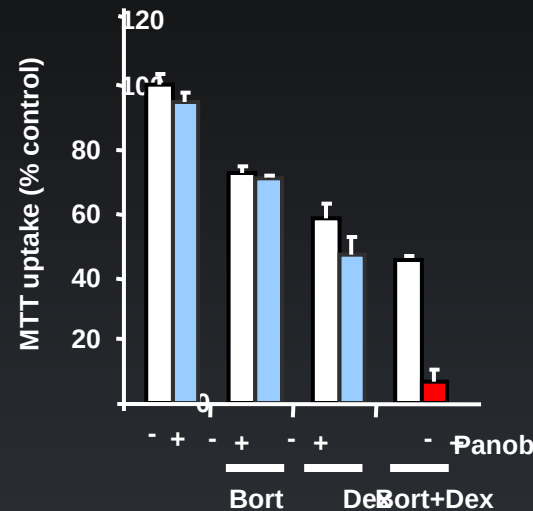
Acknowledgments

A world map with a blue ocean and green/brown landmasses. Overlaid on the map is the text '151 investigators in 22 countries, and most of all, the patients!'. The text is in a bold, yellow, sans-serif font. The map shows the continents of North America, South America, Europe, Africa, Asia, and Australia. The oceans are labeled: North Atlantic, South Atlantic, Indian Ocean, North Pacific Ocean, and South Pacific Ocean. The text is centered over the Atlantic Ocean, spanning from North America to Europe and Africa.

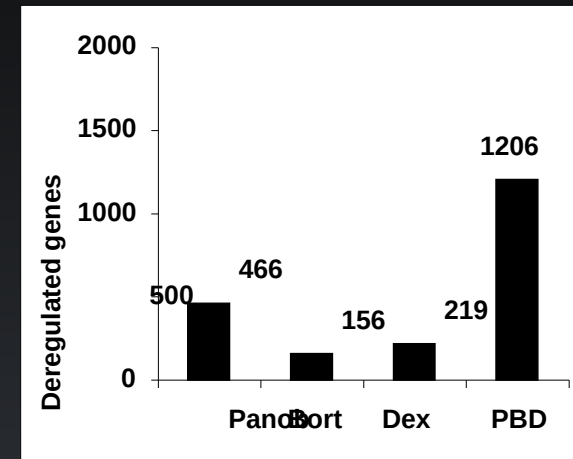
151 investigators in 22 countries,
and most of all, the patients!

Preclinical activity novel drugs in combination HDACi + Bort + Dex in MM

Activity in vitro

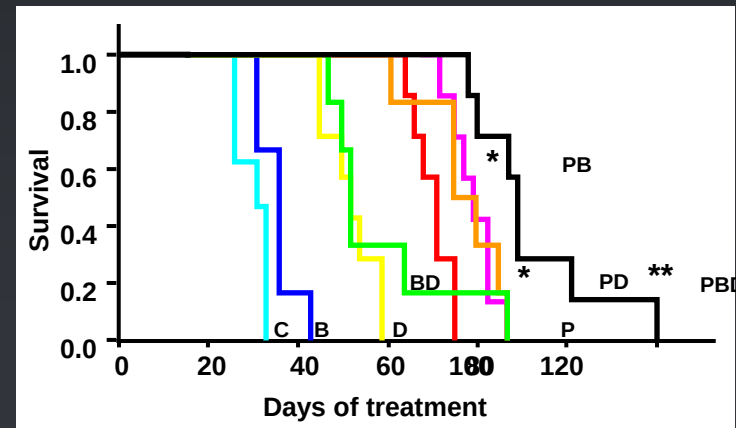
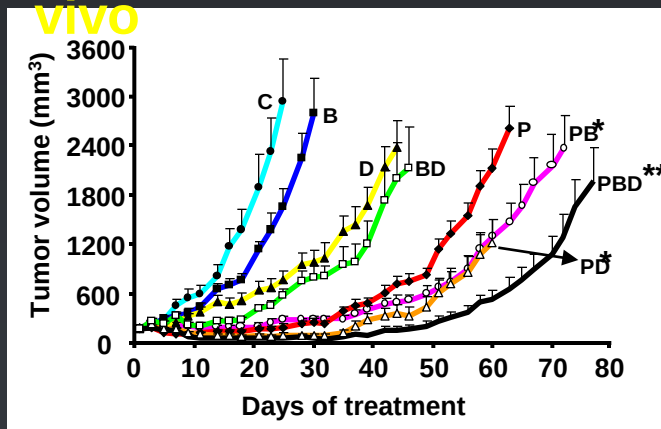


Changes in GEP



895 genes exclusive of PBD

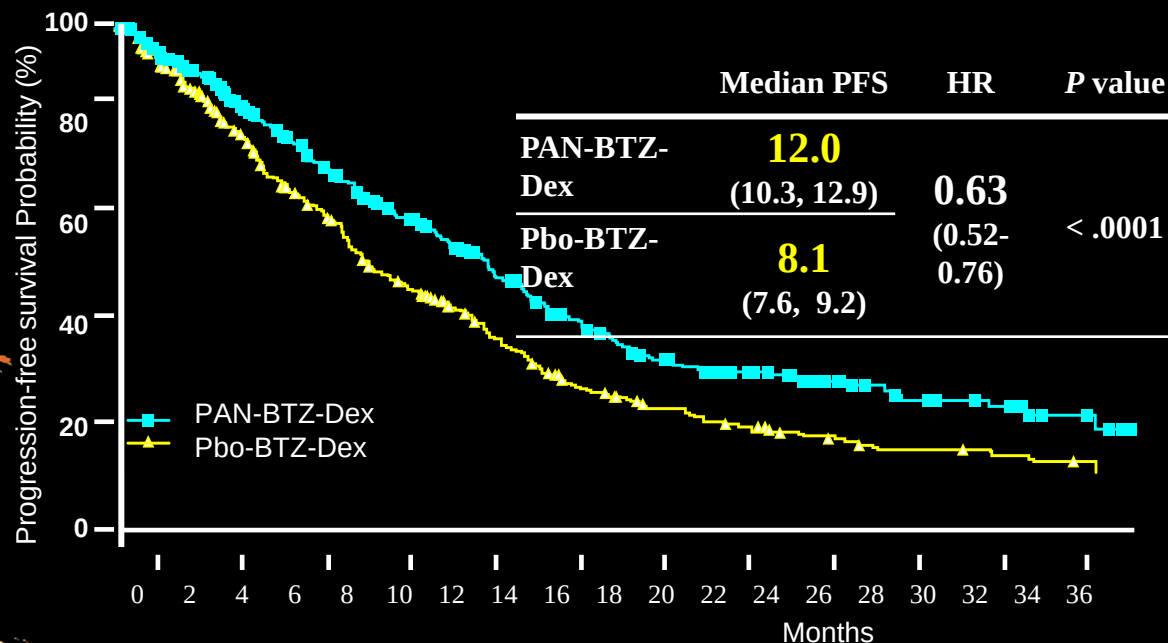
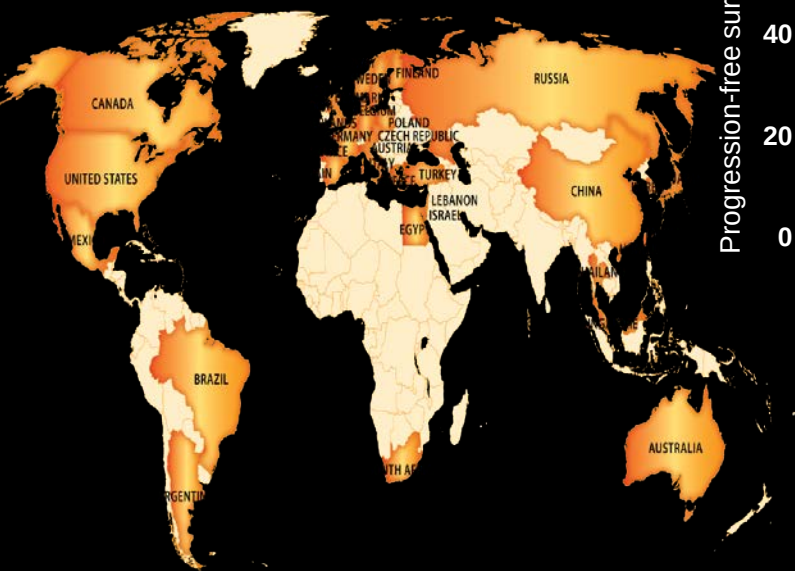
Activity in vivo



* $p < 0.05$ related to singles ** $p < 0.05$ related to doubles

Panobinostat + Bortezomib + Dex in Relapsed MM *Phase III (PANORAMA 1)¹ 768 pt*

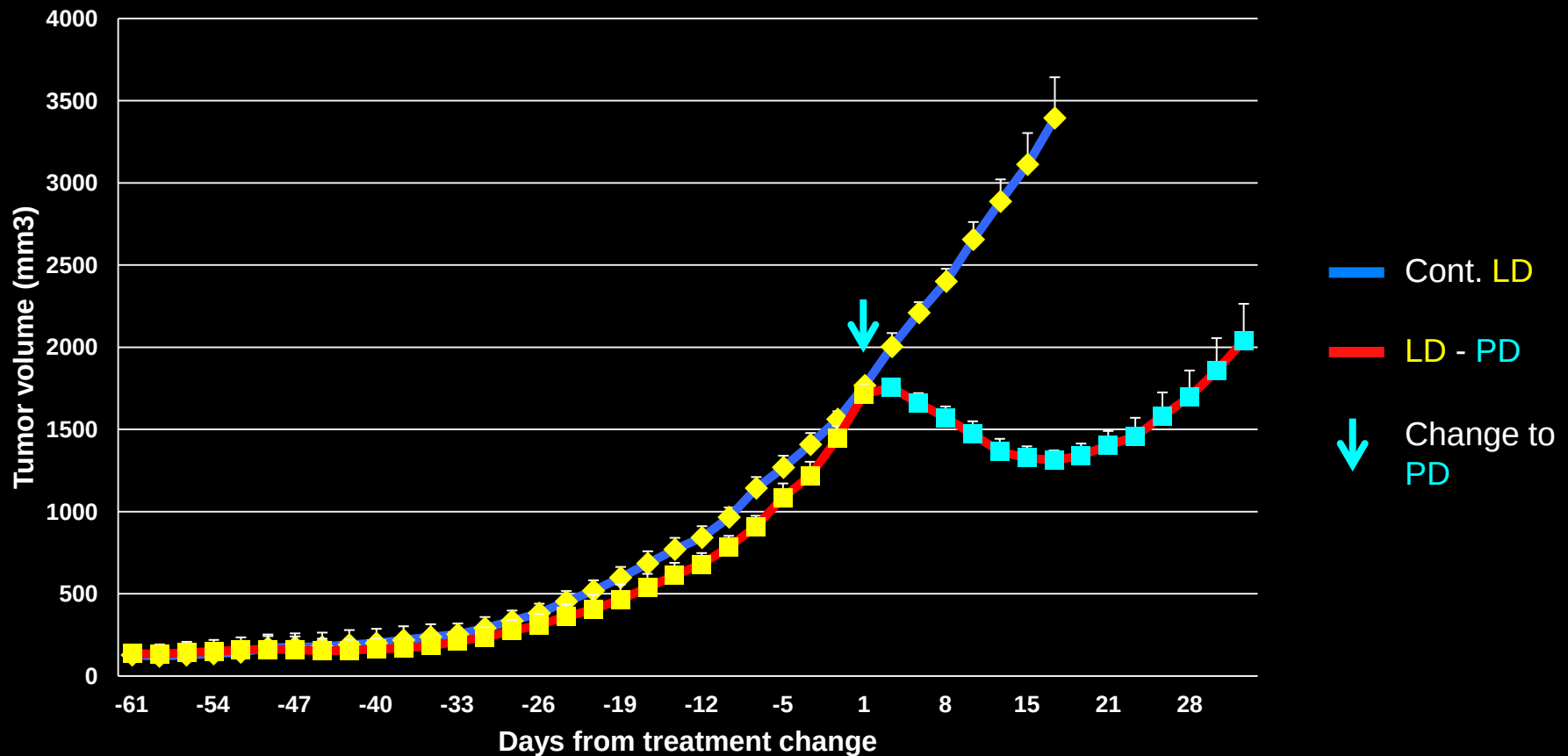
34 participating countries;
215 centers



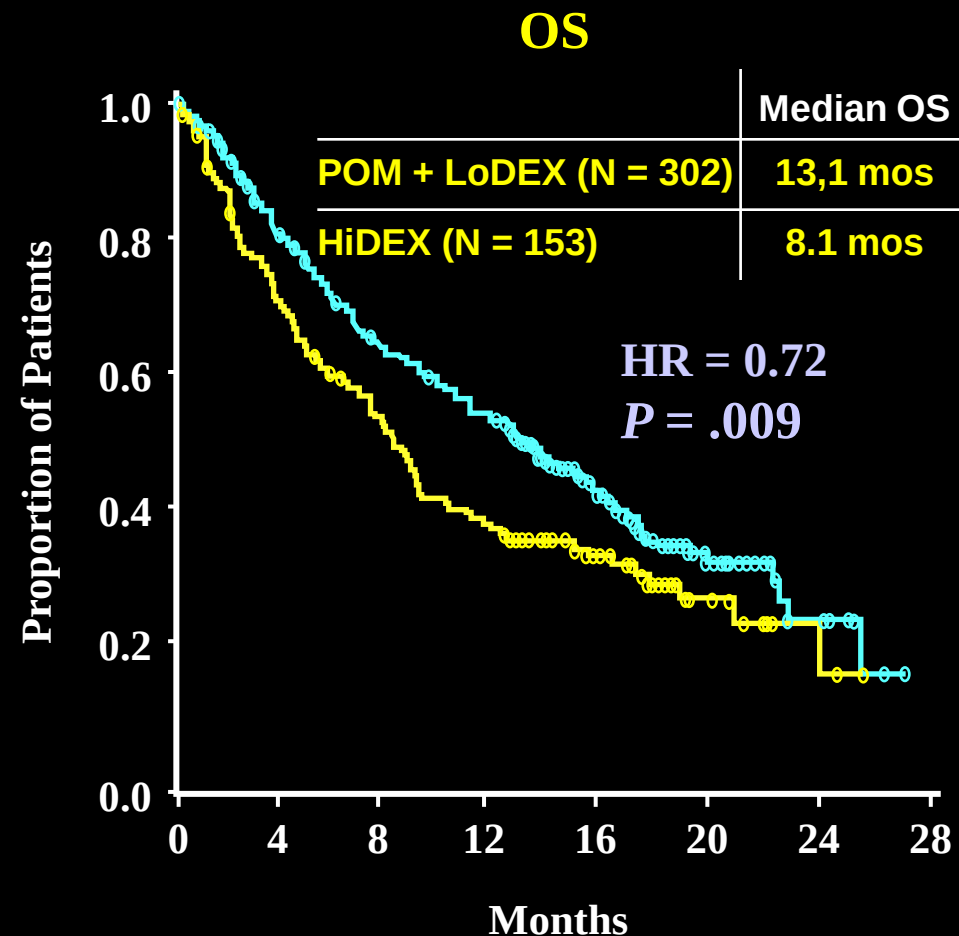
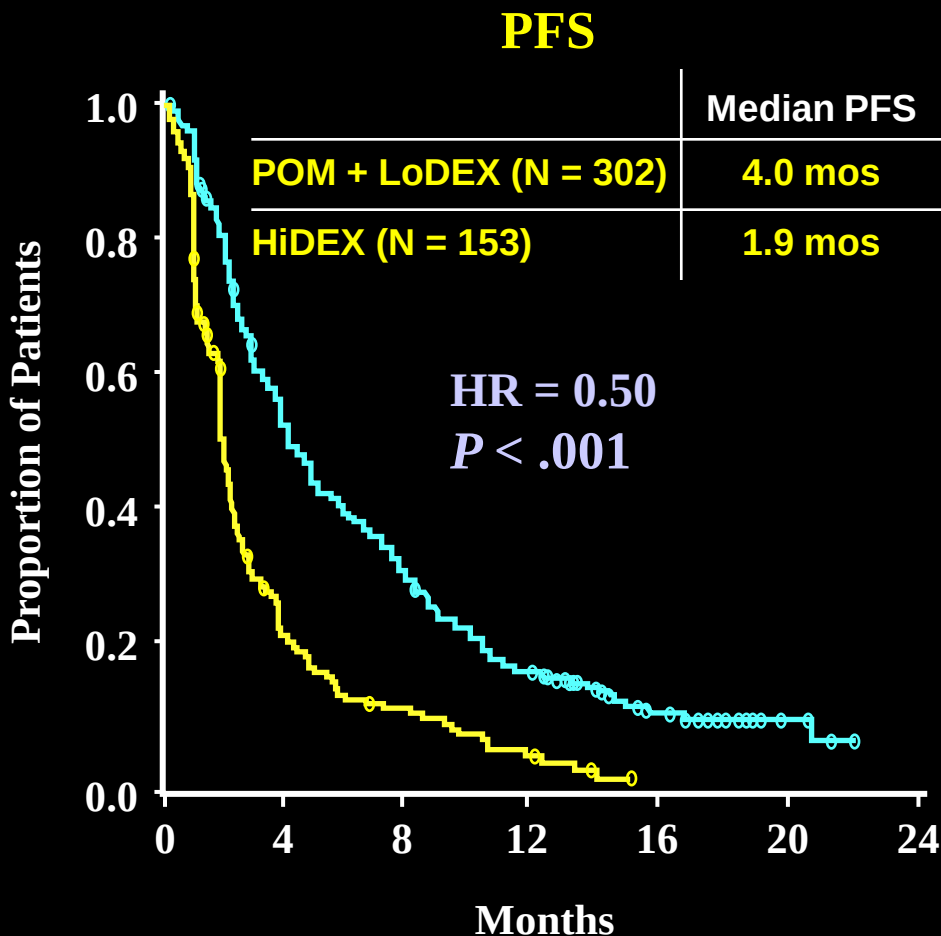
1. San Miguel JF, et al. *Lancet Oncology* 2014
2. Richardson PG, et al. *Blood* 2013; 122:2331-7; 3. San Miguel JF, et al. *JCO* 2013; 31: 3696-703:

PD overcomes acquired resistance to LD

Tumors that had developed resistance to LD & reached 1.700 mm³, where switched to receive PD



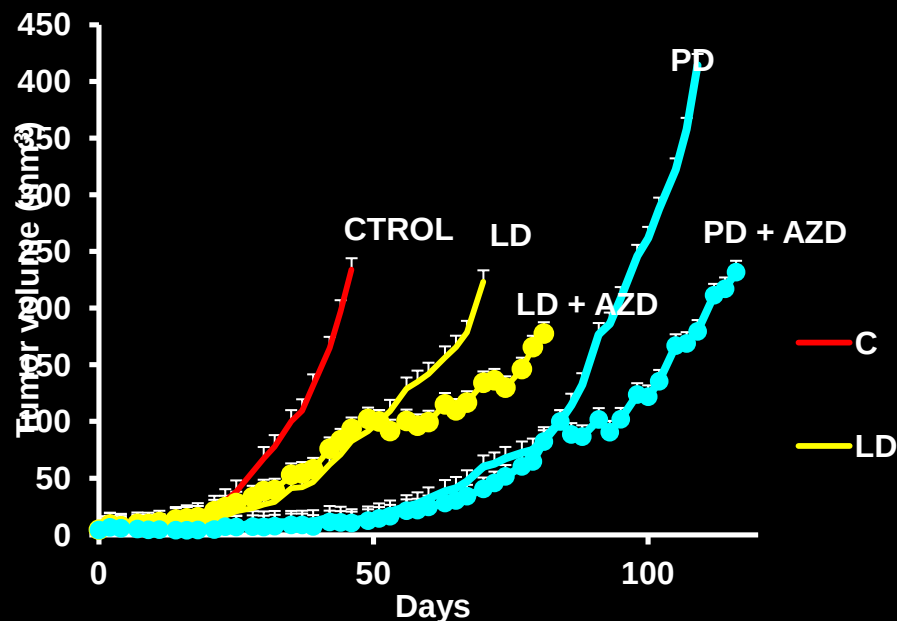
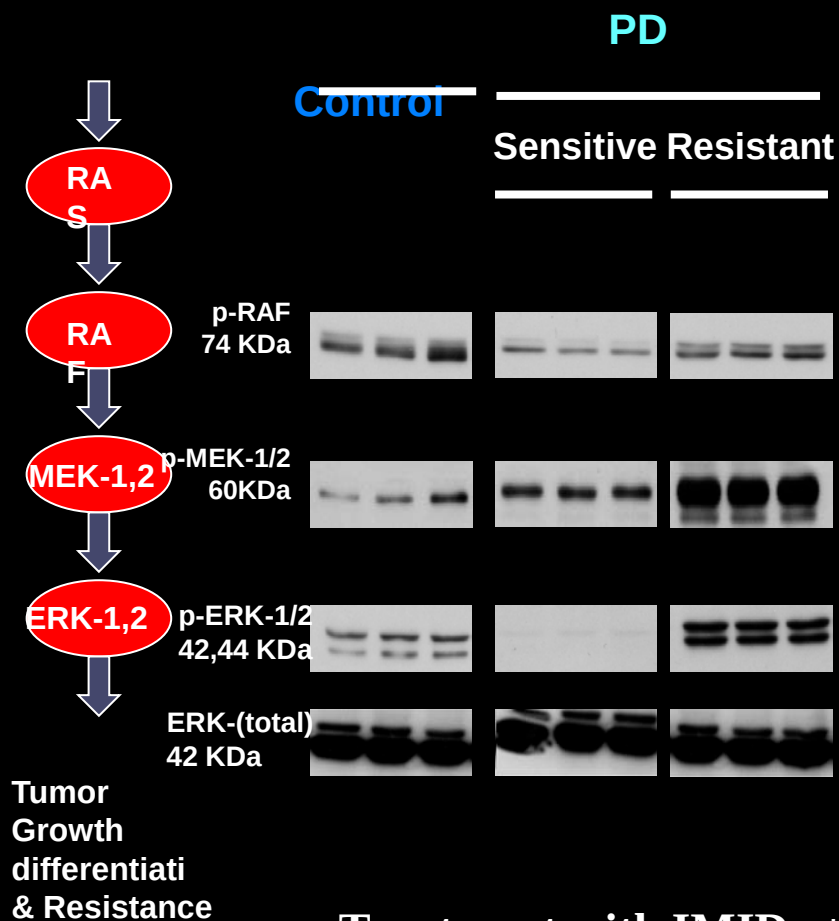
POM + LoDEX vs Hi-DEX_(MM-003): PFS and OS (ITT) *Median Follow-up: 15.4 mos*



- 85 pts (56%) on the HiDEX arm received subsequent POM

IMiDs' activity & resistance: Role of MEK/ERK pathway

The addition of the MEK inhibitor Selumetinib partially abrogates LD & PD resistance



- Treatment with IMiDs + Dex induces a decrease of pERK
- Resistance to PD is associated with a significant activation of ERK pathway
- *Decrease in CBN and increase Aiolos & Ikaros*

La investigación orientada a la traslación

Problema de salud pública o enfermedad rara con necesidades no cubiertas

La población

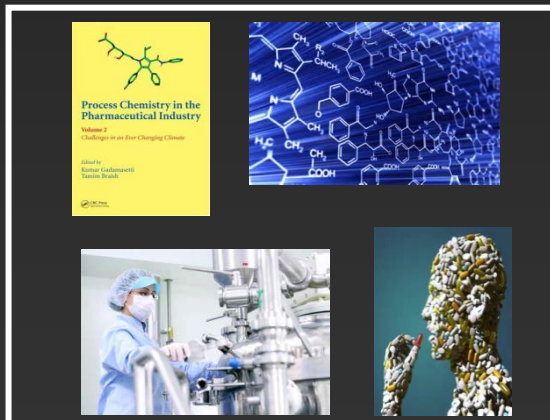


Morbilidad y mortalidad elevadas y baja calidad de vida

Los pacientes



*La empresa
farmacéutica y
biotecnológica*



Nuevas estrategias terapéuticas
y nuevos métodos diagnósticos

Los laboratorios



Nuevos mecanismos, vías y
redes dianas de enfermedad

Grupo Español de Mieloma (GEM)

Hospitales

Clínico de Barcelona
 12 Octubre (Madrid)
 Clínico de Salamanca
 Clínico de San Carlos (Madrid)
 Hospital de Badalona
 Clínico de Asturias
 Fr. Peset (Valencia)
 Universitario de Canarias
 Río Ortega (Valladolid)
 Clínico de Zaragoza
 Hospital General de Jerez
 Ramón y Cajal (Madrid)
 Morales Meseguer (Murcia)
 La Fe (Valencia)
 C.U. de Navarra
 Galdakao (Vizcaya)
 Clínico de Valladolid
 Sant Pau (Barcelona)
 Arnau Vilanova (Lérida)
 Universitario de Santiago
 General Universitario de Valencia
 Universitario de Getafe (Madrid)
 Insular de las Palmas
 H. de La Princesa (Madrid)
 Severo Ochoa (Madrid)
 Juan XIII (Tarragona)
 Toledo
 Gandía (Valencia)
 Vall D'Hebrón (Barcelona)
 San Jorge (Huesca)
 Verge de la Cinta (Tortosa)
 Alarcos (Ciudad Real)
 Mataró (Madrid)
 Juan Canalejo (Coruña)
 Ferrol

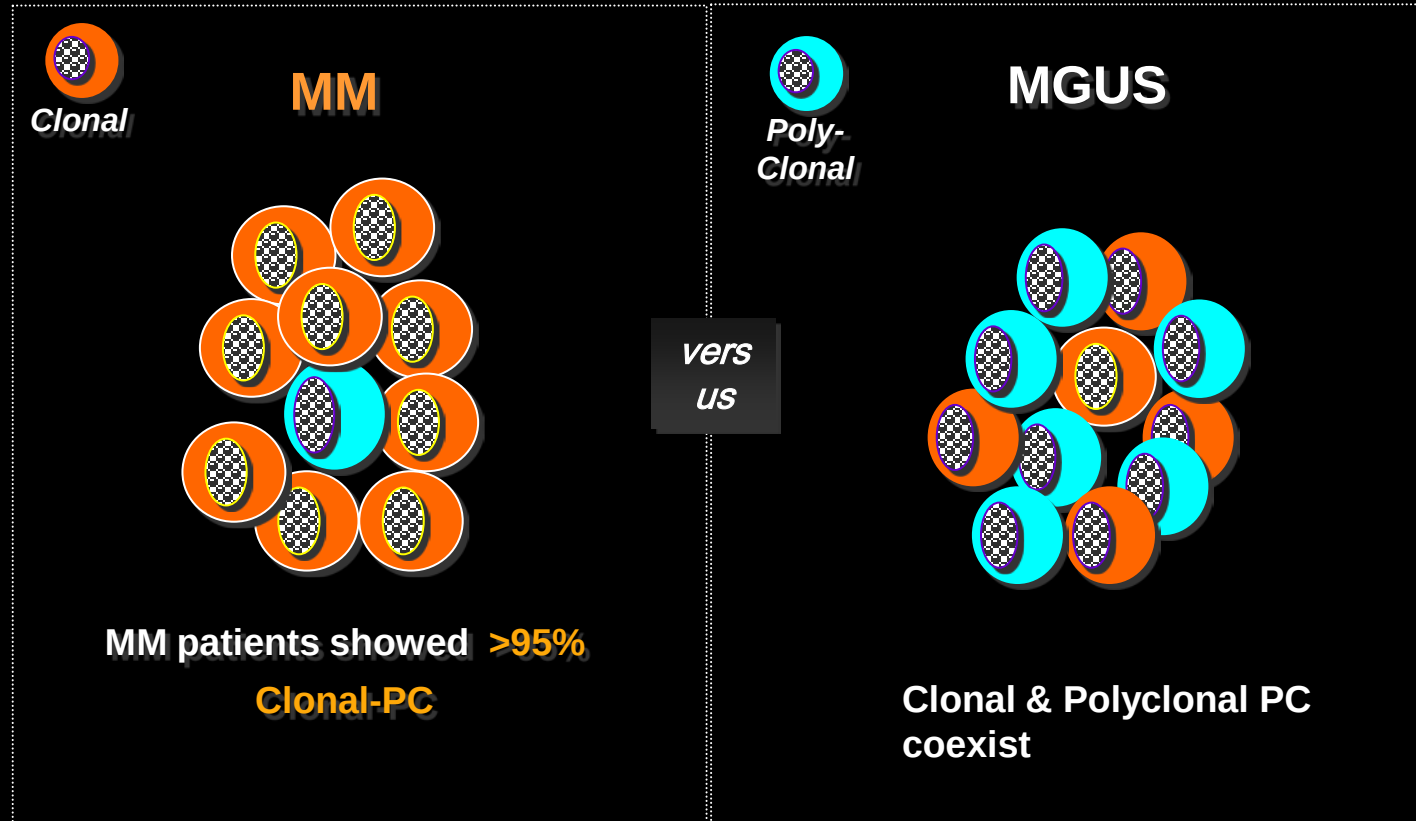
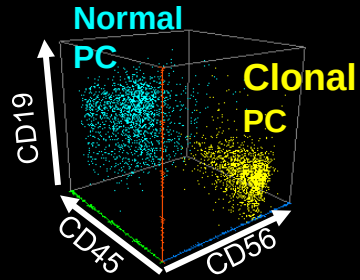


Hospitales

General de Segovia
 Cruces (Bilbao)
 St. Coloma de Gramanet (Barcelona)
 Gregorio Marañón (Madrid)
 Carlos Haya (Málaga)
 H. Tauli (Gerona)
 Huesca
 Palencia
 Alcira (Valencia)
 H. Del Mar (Barcelona)
 Mahón (Balears)
 Clínico de Málaga
 Xeral Cies (Vigo)
 Plasencia
 Cáceres
 Algeciras
 Ávila
 Jaén
 S. Pau i Sta Tecla (Tarragona)
 General de Guadalajara
 Sagunto (Valencia)
 Son Dureta (Mallorca)
 Cuenca
 Alicante SUS
 M. Valdecilla (Santander)
 Albacete
 H. Del Bierzo
 Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
 Elda (Alicante)
 V. Del Rosel (Cartagena)
 Castellón
 Mutua Tarrasa
 Consorcio Tarrasa
 C. Corachán (Barcelona)

Differential diagnosis between MM and MGUS

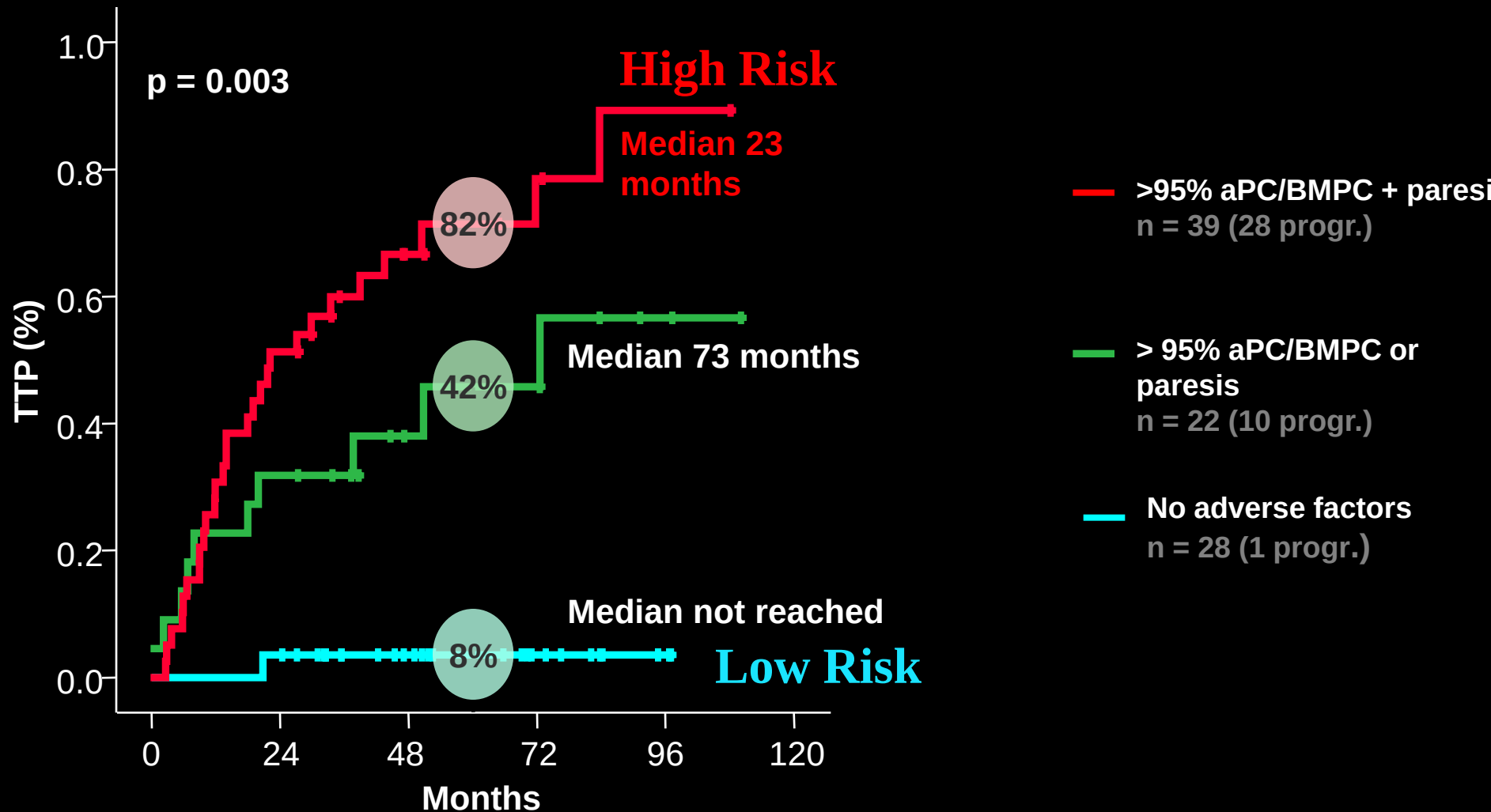
Based on the distribution of clonal and polyclonal PC: analysis of the PC compartment



The most powerful single criteria for differential diagnosis (even in stage I MM)

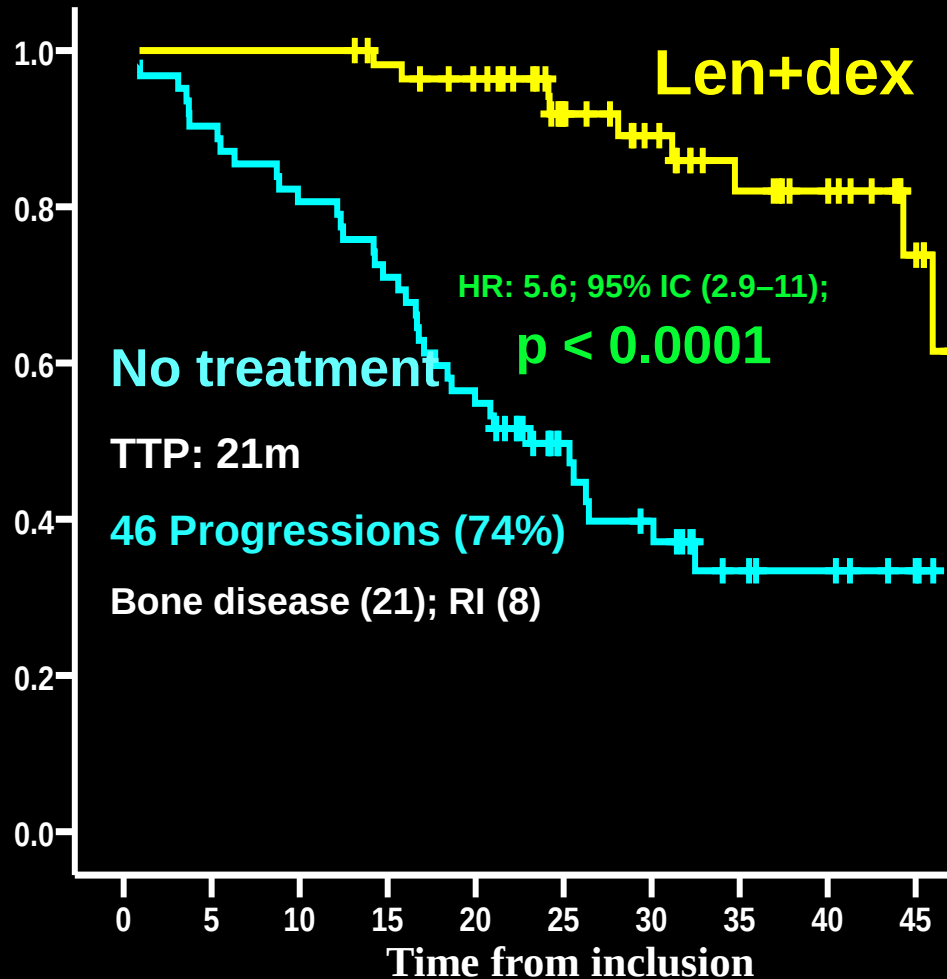
Smoldering multiple myeloma: Risk of transformation into Symptomatic MM

based on the % of aberrant PCs by immunophenotype plus immunoparesis

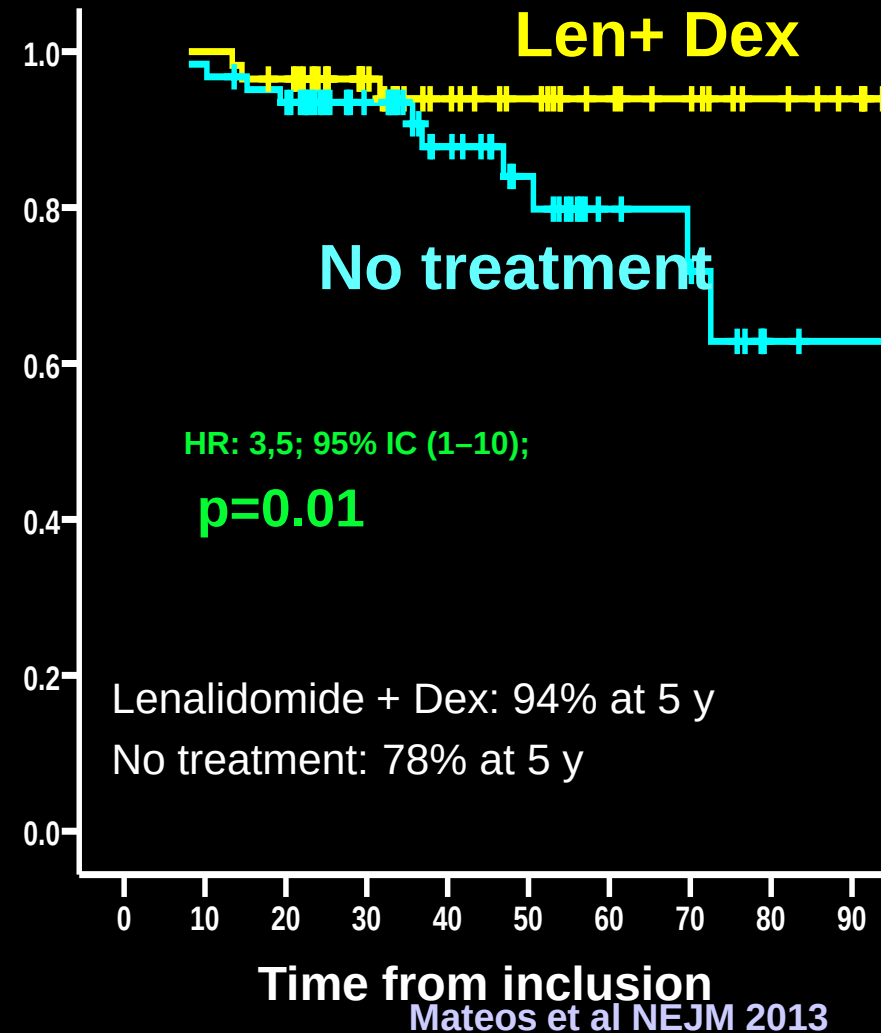


Randomized trial Lenalidomide+dex vs no treatment in High Risk SMM (n = 120) ITT analysis

TTP



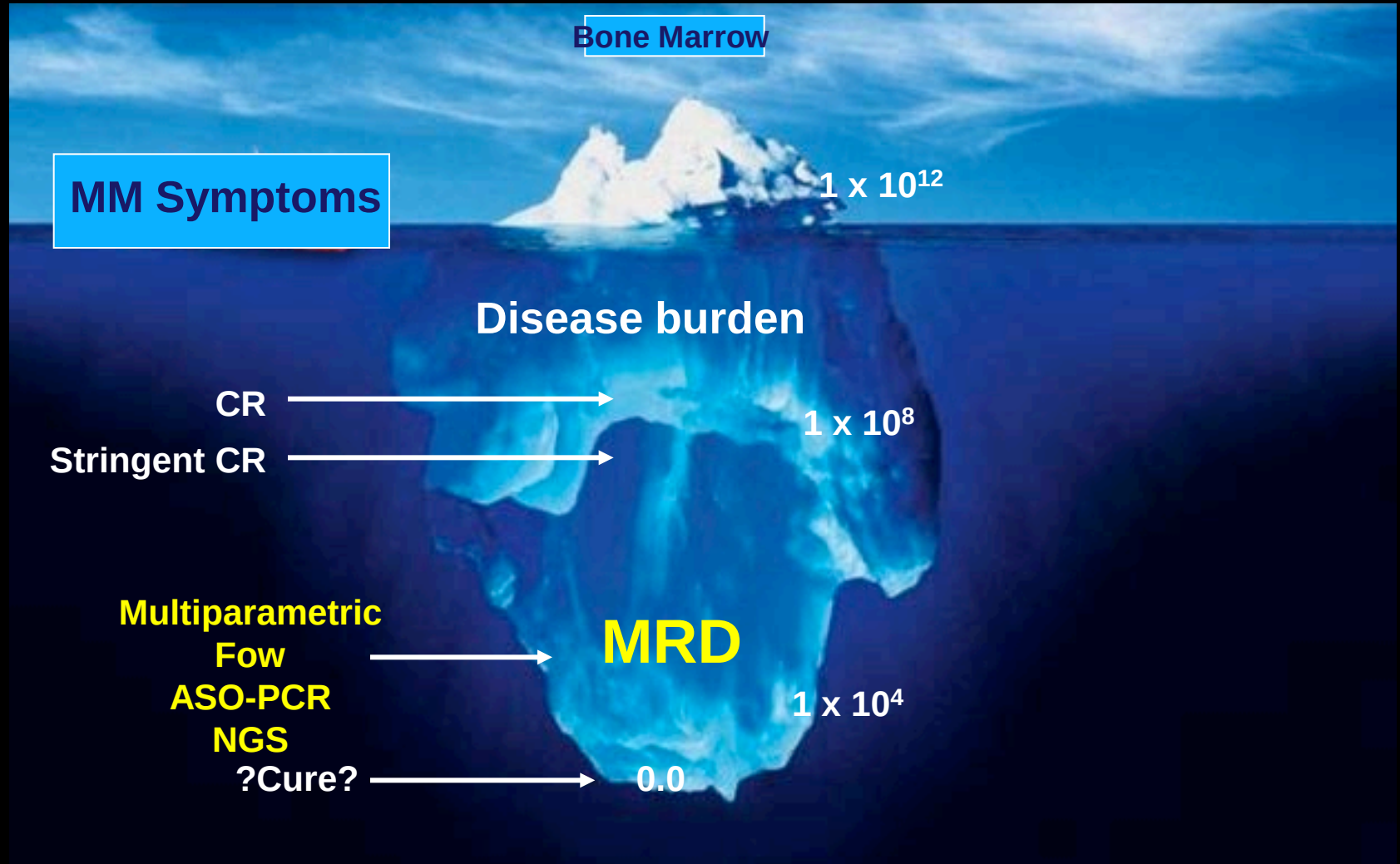
OS



Median follow-up: 40 m

Mateos et al NEJM 2013

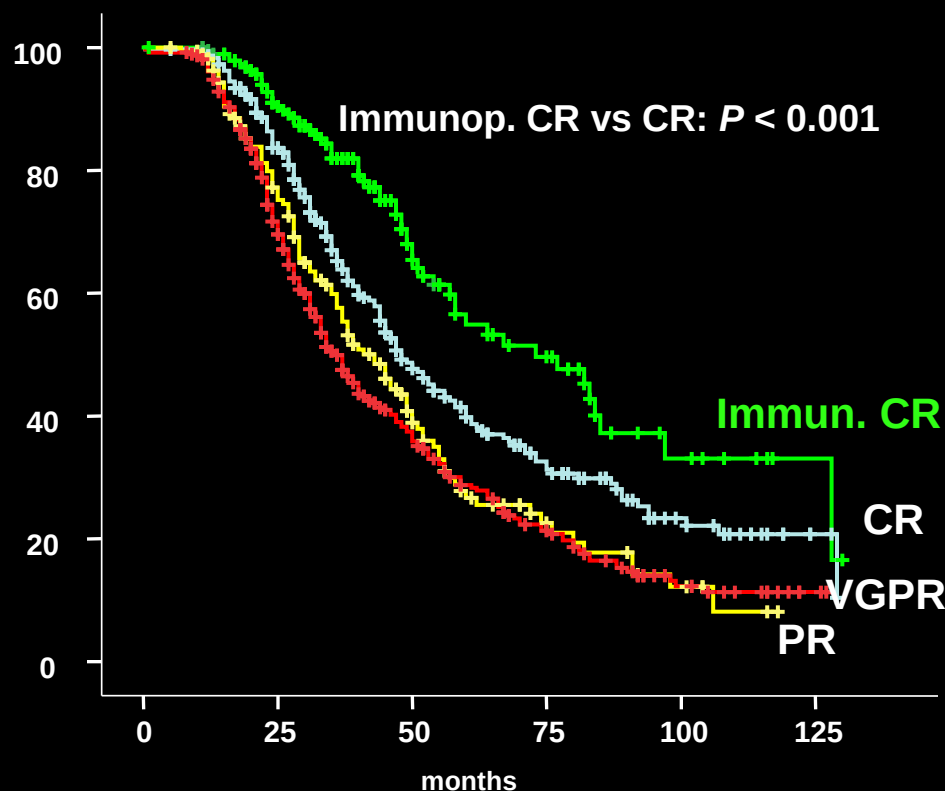
Minimal Residual Disease: New Definitions for CR



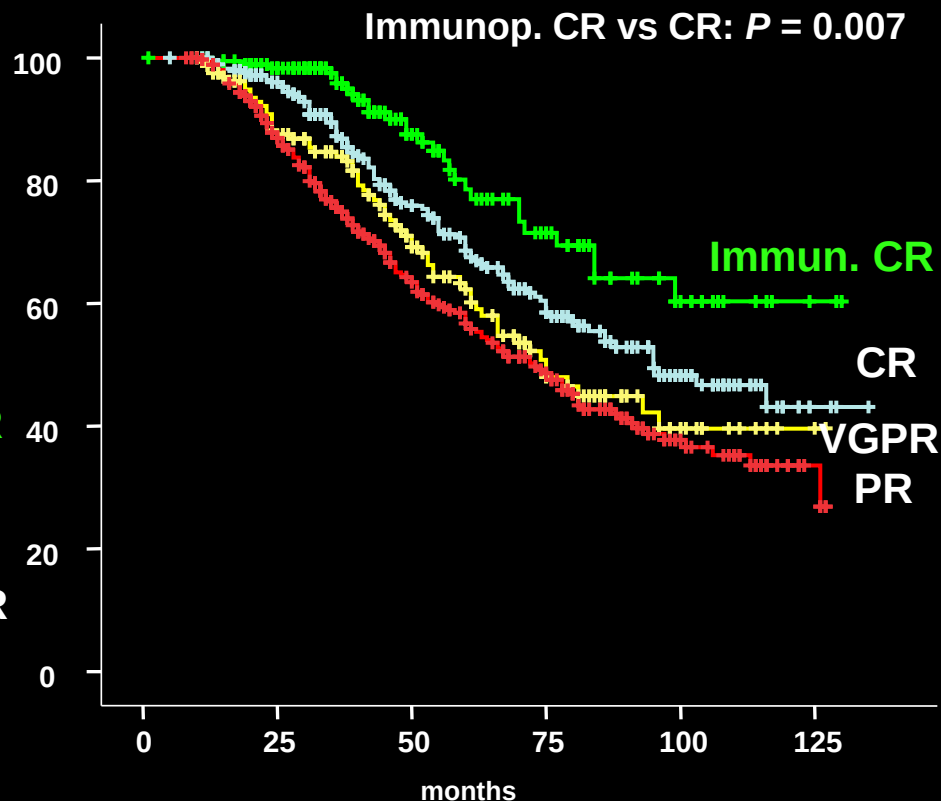
Immunophenotypic Remission (GEM 2000 & 2005)

The better the quality of the response the longer the survival

PFS



OS



Immunophenotypic CR, n=193

CR, 292

VGPR, n=164

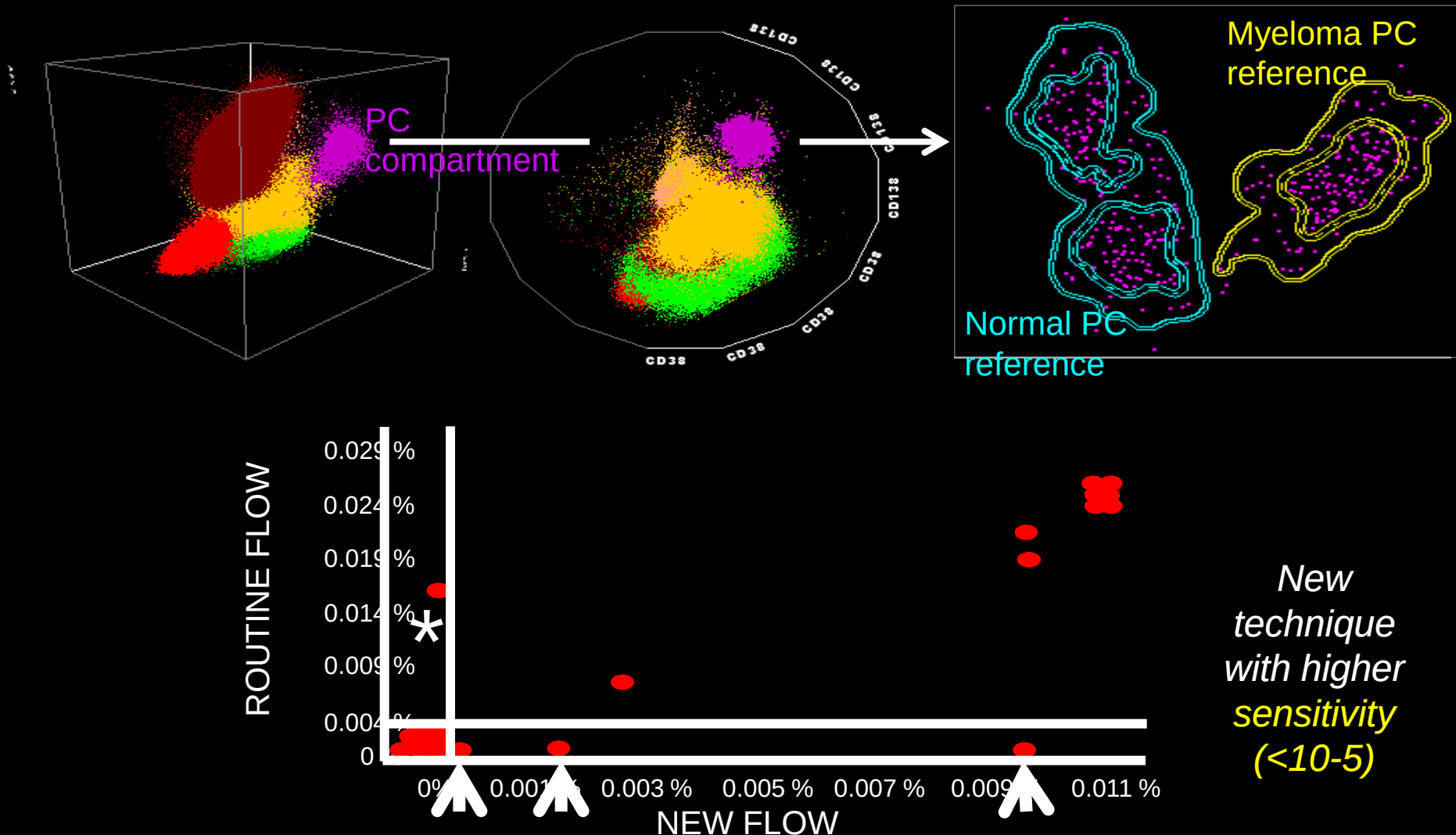
PR, n=364

Median f/u: 46 months (updated)

Paiva et al; Blood. 2008, JCO 201.

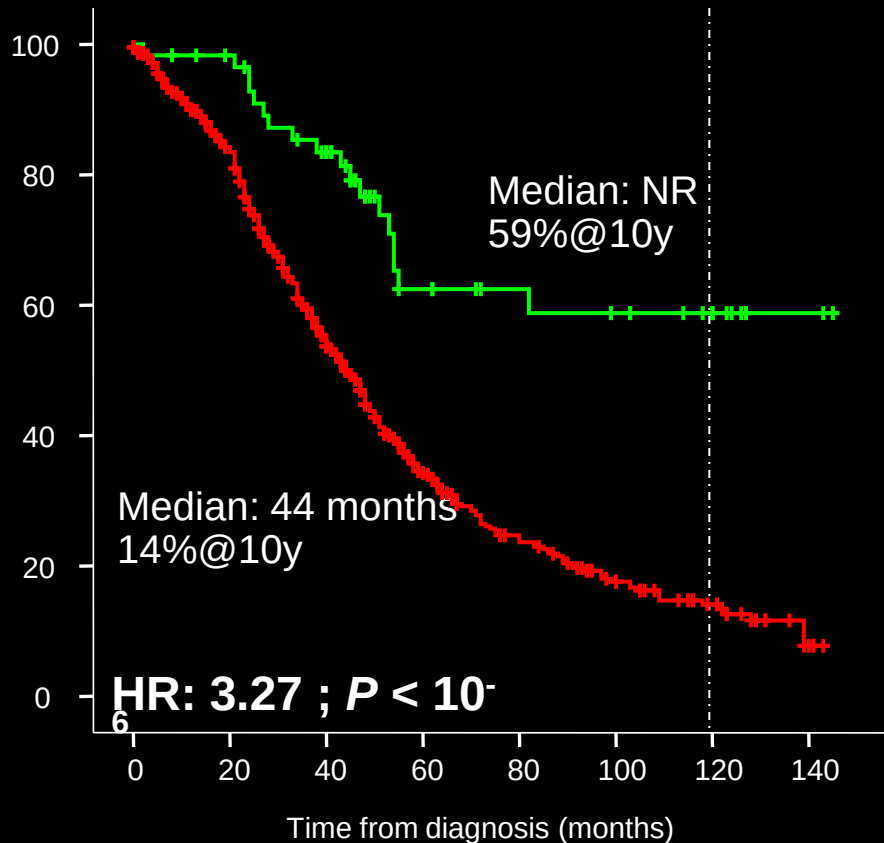
Standardization of the new and automated Flow-MRD method: *Black Swan Project*

- Software guided PC identification and computerized classification of normal vs. aberrant

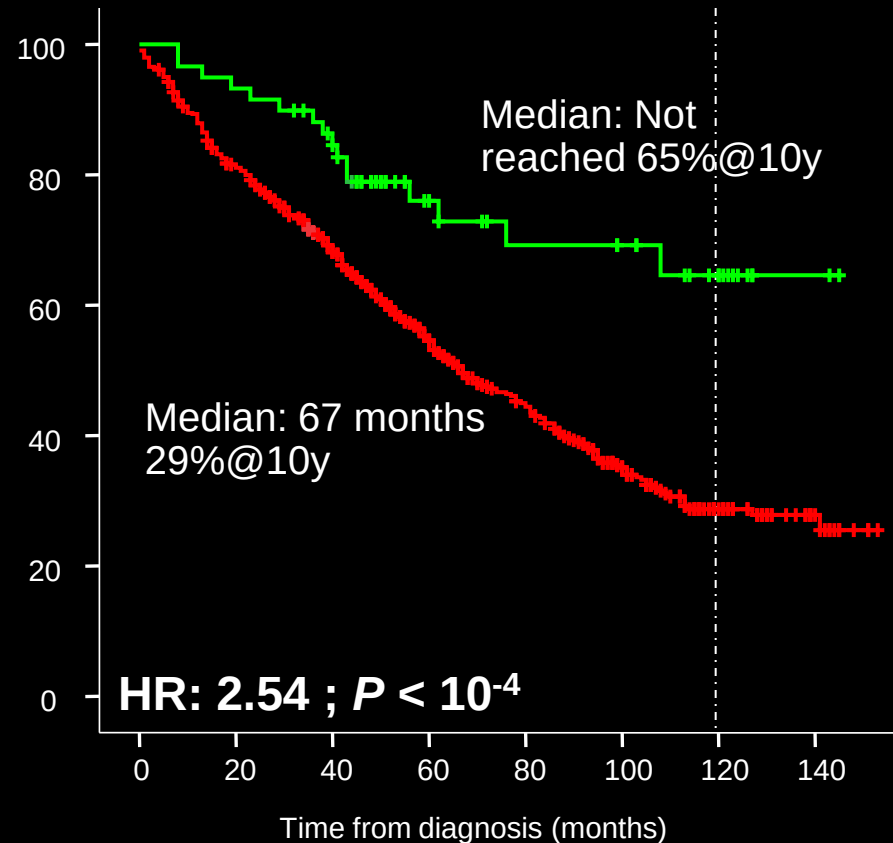


Outcome of symptomatic MM patients with an MGUS-like profile

TTP



OS



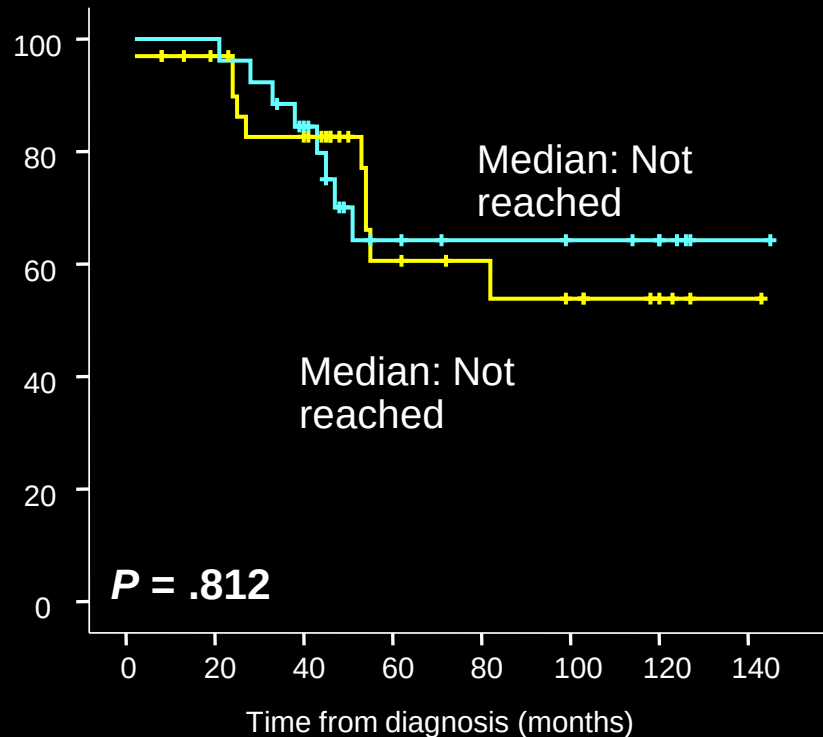
MGUS-like profile (n=59)

MM-like profile (n=639)

Phenotypic profile based on the relative frequency of BM PCs (plus the balance between clonal and normal PC)

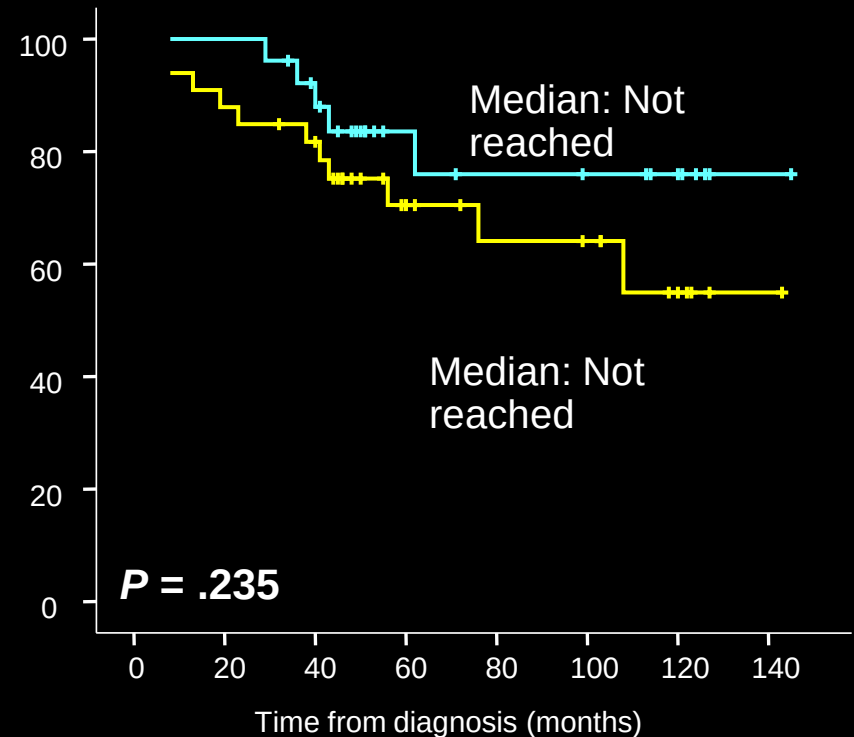
Outcome of MGUS-like symptomatic MM patients according to depth of response: No influence of CR

TTP



CR (n=26)

OS

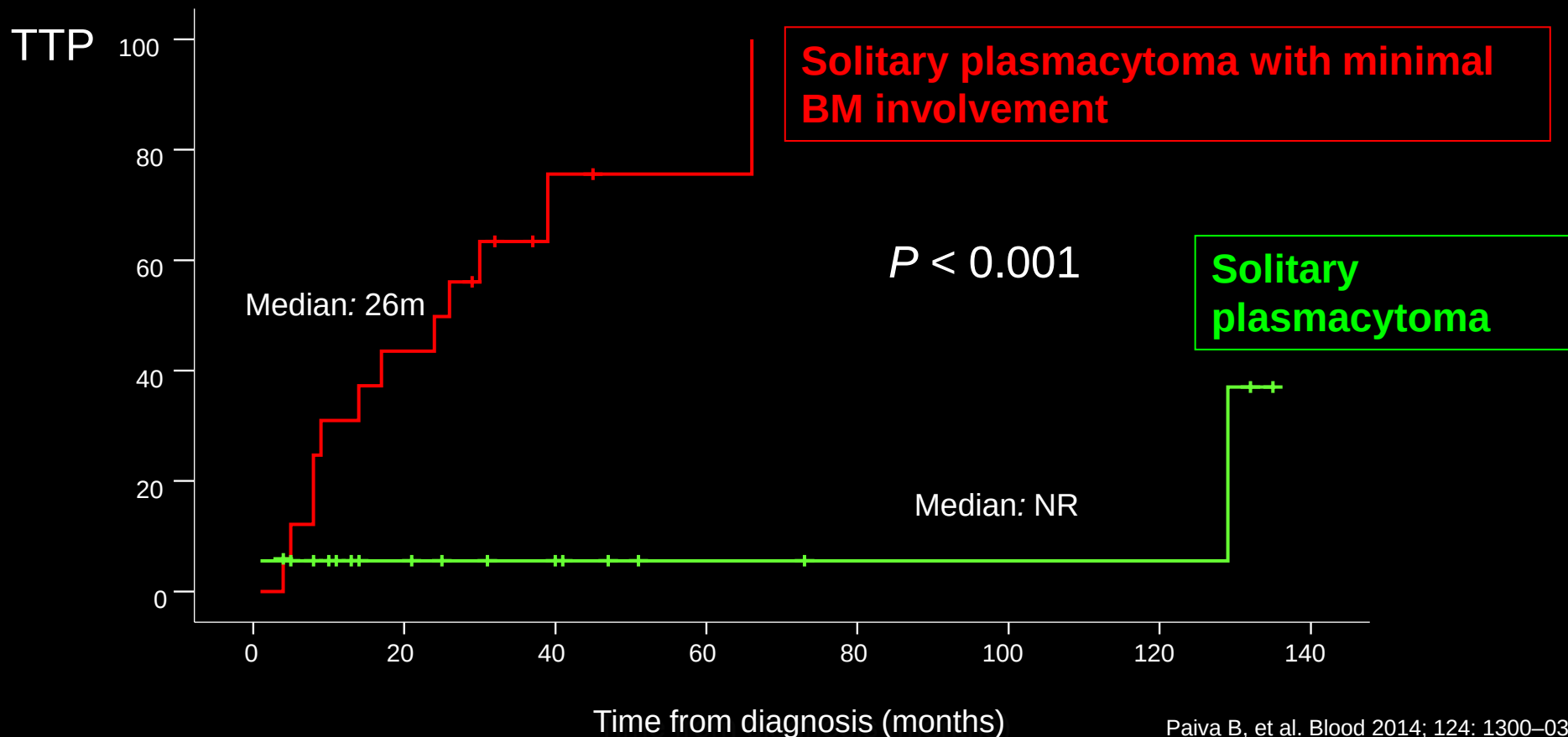


<CR (n=33)

Impact of CR achievement in NON MGUS-like patients: TTP ($P < 10^{-4}$) & OS ($P < 10^{-9}$)

Assessment of BM clonality in patients with solitary plasmacytoma (n:35)

- BM clonal PCs were detected in 49% of patients. 71% of flow-positive vs only 8% of flow-negative SBP patients evolved to MM



Grupo Español de Mieloma (GEM)

Hospitales

Clínico de Barcelona
 12 Octubre (Madrid)
 Clínico de Salamanca
 Clínico de San Carlos (Madrid)
 Hospital de Badalona
 Clínico de Asturias
 Fr. Peset (Valencia)
 Universitario de Canarias
 Río Ortega (Valladolid)
 Clínico de Zaragoza
 Hospital General de Jerez
 Ramón y Cajal (Madrid)
 Morales Meseguer (Murcia)
 La Fe (Valencia)
 C.U. de Navarra
 Galdakao (Vizcaya)
 Clínico de Valladolid
 Sant Pau (Barcelona)
 Arnau Vilanova (Lérida)
 Universitario de Santiago
 General Universitario de Valencia
 Universitario de Getafe (Madrid)
 Insular de las Palmas
 H. de La Princesa (Madrid)
 Severo Ochoa (Madrid)
 Juan XIII (Tarragona)
 Toledo
 Gandía (Valencia)
 Vall D'Hebrón (Barcelona)
 San Jorge (Huesca)
 Verge de la Cinta (Tortosa)
 Alarcos (Ciudad Real)
 Mataró (Madrid)
 Juan Canalejo (Coruña)
 Ferrol



Hospitales

General de Segovia
 Cruces (Bilbao)
 St. Coloma de Gramanet (Barcelona)
 Gregorio Marañón (Madrid)
 Carlos Haya (Málaga)
 H. Tauli (Gerona)
 Huesca
 Palencia
 Alcira (Valencia)
 H. Del Mar (Barcelona)
 Mahón (Baleares)
 Clínico de Málaga
 Xeral Cies (Vigo)
 Plasencia
 Cáceres
 Algeciras
 Ávila
 Jaén
 S. Pau i Sta Tecla (Tarragona)
 General de Guadalajara
 Sagunto (Valencia)
 Son Dureta (Mallorca)
 Cuenca
 Alicante SUS
 M. Valdecilla (Santander)
 Albacete
 H. Del Bierzo
 Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
 Elda (Alicante)
 V. Del Rosel (Cartagena)
 Castellón
 Mutua Tarrasa
 Consorcio Tarrasa
 C. Corachán (Barcelona)