

«Con herramientas para analizar gran cantidad de información científica, debemos compartir los datos de las investigaciones para generar más conocimiento»

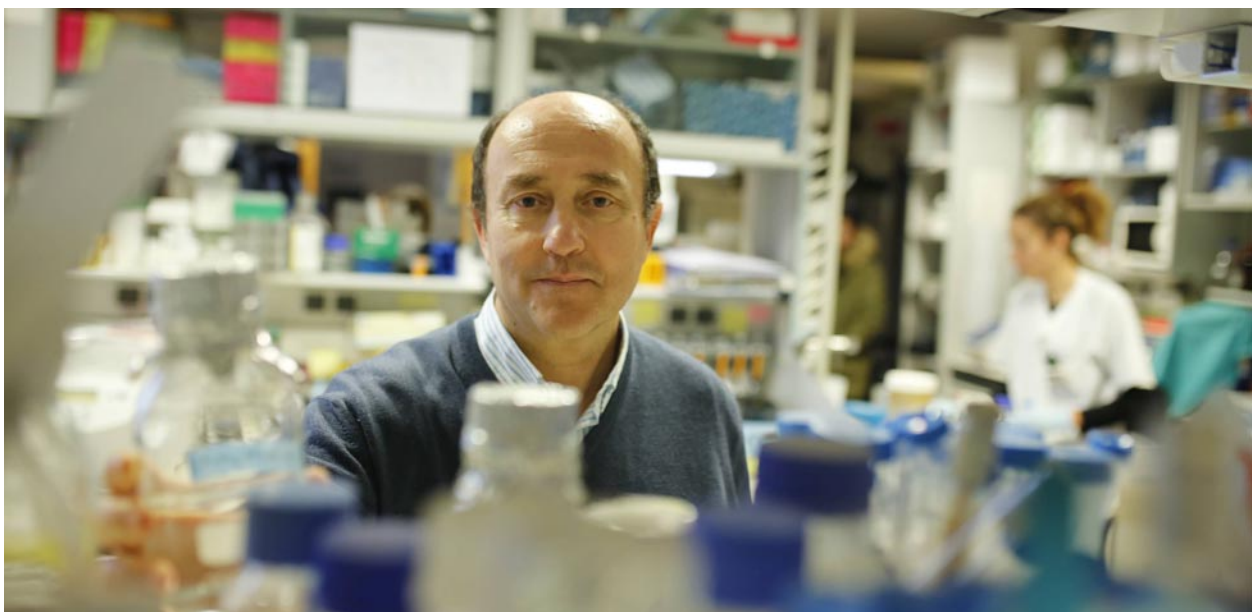
Jesús Hernández Rivas, catedrático e investigador de la Universidad de Salamanca

Si Salamanca es referencia internacional de diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades hematológicas es gracias en buena parte a Jesús Hernández Rivas. El médico e investigador abulense es catedrático de la Universidad de Salamanca, así como especialista en investigación clínica en hematología y hemoterapia en el Hospital Universitario de esta localidad. Su formación como hematólogo la adquirió en el Servicio de Hematología del hospital salmantino, uno de los centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento de las hemopatías malignas de nuestro país, con Antonio López Borrasca y Jesús San Miguel, y en Lovaina (Bélgica), junto a uno de los expertos en genética hematológica de referencia, Herman Van den Berghe. Además, su carrera investigadora le ha llevado a implicarse en proyectos europeos desde hace una veintena de años. Su labor también discurre entre el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, el Centro de Investigación del Cáncer de la misma localidad, adscrito al CSIC, y la Universidad de Salamanca, donde imparte sus conocimientos a las nuevas generaciones de médicos. Desde hace tres años coordina el proyecto europeo *Harmony*, acrónimo de *Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology*, una apuesta transnacional por el *big data* para aunar esfuerzos y compartir conocimiento sobre hematología.

¿Podría explicarnos previamente qué son las neoplasias hematológicas? ¿Cuál es su prevalencia en España y en el mundo?

Jesús Hernández Rivas (JHR): Las neoplasias hematológicas son un grupo de cánceres de la sangre muy conocidos, aunque poco frecuentes comparado con los tumores más prevalentes, como el de mama, el de próstata o el de pulmón. Son el grupo de enfermedades que se denominan leucemias, linfomas o mielomas. Su impacto es igualmente importante porque en muchas ocasiones afectan a pacientes jóvenes o niños, aunque sean más frecuentes en personas mayores. De hecho, el tumor infantil más común es la leucemia linfoblástica aguda.

Estas enfermedades se pueden curar, pero es necesario aplicar quimioterapia -en menor medida, radioterapia-, un procedimiento terapéutico que siempre es de riesgo, con grandes efectos secundarios. Por otro lado, en los últimos años tam-



El investigador Jesús Hernández Rivas

bién se han empezado a tratar con inmunoterapia. Además, en algunos casos, la única manera de curarlas es con un trasplante de médula ósea, que ya no tiene porqué proceder de familiares, de forma que animo a las personas que lean esta entrevista a ser donantes. A todo ello hay que sumar que el coste de estos tratamientos suele ser elevado. De hecho, una buena parte de los nuevos medicamentos oncológicos se usan en primer lugar en enfermos hematológicos, los cuales, al ser tratamientos incipientes, son especialmente caros.

Además, conllevan un gran coste social, más allá del económico, es decir, suponen un importante sufrimiento para el entorno del paciente. También es necesario tener en cuenta que este tipo de enfermedades son muy distintas unas de las otras: no tiene nada que ver, por ejemplo, una leucemia aguda respecto de una crónica. Como contrapunto, la esperanza en los tratamientos reside en el uso de las terapias tipo CAR-T¹ para hematología, que se han empezado a utilizar en nuestro país desde hace unos tres años.

¿En qué consiste el proyecto europeo Harmony que coordina? ¿Qué clase de información recogen?

(JHR): El objetivo del proyecto europeo, que comenzó hace tres años, fue establecer una gran plataforma con datos de enfermos diagnosticados de neoplasias

¹ *Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells (CAR-T)*. Tipo de tratamiento en el que las células T (tipo de célula del sistema inmunitario) del paciente se modifican en el laboratorio para que ataquen a las células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente, y en el laboratorio, se les añade el gen de un receptor especial que se une a cierta proteína de las células cancerosas del paciente. Este receptor especial se llama receptor de antígeno quimérico (CAR). En el laboratorio se producen grandes cantidades de células T con CAR y se administran al paciente mediante infusión. La terapia de células T con CAR se usa para el tratamiento de ciertos cánceres de la sangre, y está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. También se llama terapia celular CAR-T, terapia de células T con receptor de antígeno quimérico y terapia de linfocitos T con CAR. Fuente, National Cancer Institute: cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy

hematológicas, con la evolución que han tenido y su respuesta al tratamiento, para determinar qué valor tienen las alteraciones genéticas en los diferentes casos. Y hemos ampliado horizontes: tenemos en marcha un nuevo proyecto, Harmony Plus, para poder cubrir todas las enfermedades hematológicas. La esencia de ambos es compartir datos, sin restricción a que se sumen instituciones en esta tarea.

Tenemos una cincuentena de socios y contamos con el apoyo de IMI (Innovative Medicines Initiative), una oficina en Bruselas que es uno de los modelos de colaboración público-privada más importantes del mundo en salud, coparticipada por la Unión Europea y la industria farmacéutica. IMI desarrolla convocatorias para la financiación de proyectos, algunos tan relevantes, como el desarrollo de la historia clínica electrónica. Hace cinco años desarrolló el programa *Big data for better outcomes*, en el cual se integra Harmony, como apuesta por el *big data* para mejorar la salud en general.

Además, actualmente hay unas diez compañías farmacéuticas que participan entre Harmony y Harmony Plus, así como una asociación de enfermos de leucemia, LEUKANET, la agencia alemana que regula los medicamentos, o la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, junto con agencias evaluadoras de tecnologías (NICE) o institutos científicos de excelencia, como el Genome Research Limited (GRL-SANGER), de referencia en la secuenciación del genoma humano, entre otros socios del proyecto.

¿Qué trabajos precedentes le han llevado a adentrarse en un proyecto europeo como este?

(JHR): Llevo unos veinte años implicado en proyectos de investigación europeos. La idea de partida fue juntar la información y experiencia europea en el tratamiento de los enfermos hematológicos. Como además en muchos de estos enfermos se dispone de los datos genéticos, consideramos que

sería de mucha utilidad agrupar toda esta información en una plataforma conjunta, para facilitar el acceso a grandes series de enfermos. Es decir, en lugar de publicar series de enfermos de unos centenares de casos, queríamos agrupar fracciones de más de 10.000 e incluso cifras mayores, para saber qué resultados se están obteniendo en estas patologías en los diferentes países.

Recopilamos datos para comprobar si algunas alteraciones genéticas de los tumores pueden ser marcadores de pronóstico de primer nivel. Si somos capaces de llevar el análisis a miles de enfermos, ya que un hospital no puede abarcar más de unos pocos cientos de casos, conoceremos mejor qué ocurre con los pacientes que tienen alteraciones genéticas menos frecuentes y prevalentes.

¿Puede comentarnos los grandes retos para la ejecución del proyecto Harmony?

(JHR): Facilitar los datos que tenemos a otras instituciones es un paso complejo por las leyes que rigen su protección. Hace tres años, cuando arrancó el proyecto, no imaginé la compleja dimensión que tiene la gestión de los datos en un proyecto como el nuestro. En un inicio nos encontramos con escollos legales para el tratamiento de los datos, de forma que hemos trabajado con asesores y consultores, por ejemplo, en bioética, para ajustarnos a la RGPD, el Reglamento Gene-

“Contamos con más de 25.000 registros reales de pacientes y esperamos llegar a los 100.000 en dos años”



Asamblea general del consorcio del proyecto europeo Harmony

ral de Protección de Datos europeo. Bien es cierto que contamos de manera permanente con el visto bueno de los comités éticos con los que trabajamos. Además, nos hemos preocupado por anonimizar los datos que figuran en la plataforma, no conteniendo así ninguna información identificativa de los enfermos.

Los ajustes a causa de las normativas legales han supuesto mucho esfuerzo para ponernos de acuerdo entre los participantes de la plataforma, pero ya contamos con más de 20.000 registros reales de pacientes que se están analizando, y esperamos llegar hasta los 100.000 en un par de años.

¿Cuándo prevé que se consigan resultados clínicos gracias al uso de los datos incluidos en el seno de Harmony? Por ejemplo, ¿se han implicado en algún ensayo clínico?

(JHR): El resultado de nuestro proyecto no es un producto tan delimitado como una patente de un tratamiento, sino el propio desarrollo de la plataforma Harmony. Es una de las primeras que contiene datos reales de enfermos de varios países, tanto de la parte pública como de los ensayos de la industria farmacéutica.

Es un logro difícil de conseguir porque tenemos que cambiar la mentalidad como médicos y científicos para conseguir compartir con el resto de la comunidad sanitaria y científica la información que tenemos.

“Es necesario mejorar la cultura de compartir datos científicos entre la academia y la industria”

Aunque no estamos implicados en ensayos clínicos, no los descartamos en un futuro. Estoy convencido que vamos a abrir puertas para que se puedan diseñar con las compañías farmacéuticas con las que colaboramos. Nuestra idea actual es proporcionar nuevos datos a los clínicos para que puedan estratificar mejor a sus enfermos, puedan encontrar qué alteraciones

-genéticas o clínicas- desvelan una mejor o peor respuesta al tratamiento y, por lo tanto, obtener una mejora en las condiciones vitales del enfermo y de su supervivencia.

Tras completar el proyecto Harmony, ¿cuáles son los retos de futuro a partir de los resultados obtenidos, tanto en el ámbito de las neoplasias hematológicas, como en lo que hayan podido aprender de aplicabilidad para otras enfermedades?

(JHR): Somos conscientes de que nuestro *modus operandi* puede servir de aprendizaje para abordar la realidad de otras enfermedades. De hecho, sabemos que se está evaluando en detalle desde Bruselas para saber si es trasladable. Estamos abiertos a compartir nuestra metodología de trabajo y a presentar nuestro modelo como factible para la recogida y análisis de datos. Y estoy completamente convencido de que es aplicable a otro tipo de enfermedades e incluso a prácticamente todas, con ventajas e inconvenientes.

En ese sentido, uno de los debates que están encima de la mesa en el uso de *big data* en este ámbito es el modelo de almacenamiento de los datos. Por ejemplo, si debe ser federado² o *data lake*³. Nosotros nos inclinamos por el segundo, porque cuando arrancó el proyecto considerábamos que el federado no disponía de unas herramientas de análisis de datos suficientemente detalladas. Así, los datos pueden estar en el de repositorio de cada uno de los hospitales y después una entidad se ocupa de juntarlos todos para analizarlos de manera agregada.

Y en datos clínicos, desde que un grupo los comparte, hasta que realmente un enfermo se beneficia, uno de los detalles más importantes es que la información de diferente procedencia debe estar recogida de la misma manera. O, por lo menos, los datos deben hablar el mismo “idioma” informático. Para eso es necesario un proceso de armonización de los datos.

“Es importante trabajar la armonización de datos para poder compartirlos entre diversas instituciones”

En resumen, lo relevante es, primero, concienciar a los profesionales de que compartir datos es beneficioso para todos. Es un aspecto educativo en el que queda a nivel mundial mucho para hacer. En segundo lugar, que se recojan de manera exquisita, de respeto a la privacidad, la ética y la ley. Y, finalmente, antes de poder usarlos es necesario armonizarlos, pero no se acaban de desarrollar herramientas totalmente eficaces que sean capaces de leer los datos de la misma manera. Nosotros en Harmony utilizamos un sistema que se denomina OMOP⁴. Esta cuestión es esencial para hablar un lenguaje de datos común.

² La federación de datos consiste en la combinación de datos de diferentes orígenes y con diferentes modelos de datos, en un solo modelo de datos de tipo lógico. Este modelo de datos común es el que se denomina modelo de datos federado. Fuente, StrabIA: strabia.com/tag/federacion/

³ Un *data lake* es un repositorio de almacenamiento que contienen una gran cantidad de datos en bruto y que se mantienen allí hasta que sea necesario. A diferencia de un *data warehouse* jerárquico que almacena datos en ficheros o carpetas, un *data lake* utiliza una arquitectura plana para almacenar los datos. Fuente, Powerdata: powerdata.es/data-lake

⁴ El modelo de datos común de OMOP permite el análisis sistemático de bases de datos de observación dispar. Transforma los datos contenidos dentro de bases de datos en un formato común (modelo de datos), así como una representación común (terminologías, vocabularios, esquemas de codificación), y luego realiza análisis sistemáticos utilizando una biblioteca de rutinas analíticas estándar que en base al formato común. Fuente, Observational Health Data Sciences and Informatics: ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model

¿Cómo aborda la complejidad de un consorcio como el de Harmony en el que trabajan conjuntamente más de medio centenar de instituciones? ¿Cuentan con apoyo para la gestión de los acuerdos entre los socios y la transferencia tecnológica de los resultados que se generen?

(JHR): Es complejo tener tantas instituciones implicadas y el sector público y el privado en el mismo proyecto. En Harmony hemos creado una figura, que ha sido copiada por otros proyectos: el miembro asociado, que no habiendo firmado el convenio del proyecto definido con la UE, adquiere unos determinados derechos, como participar en las asambleas o proponer y llevar a cabo proyectos dentro del consorcio. Así, hemos firmado convenios de colaboración con más de 80 instituciones, con lo que en el fondo ya somos más de 130 instituciones implicadas.

Desde el principio dotamos a Harmony de unos órganos de decisión y tenemos una estructura de funcionamiento formada por un comité ejecutivo, con cuatro instituciones, al que le sigue otro comité con 16, con el que se mantienen reuniones mensuales. No es fácil organizar un proyecto como el nuestro. De hecho, entre manera directa e indirecta son miles de personas las que trabajan o han trabajado con nosotros.

En cuanto a la transferencia, nuestra iniciativa se enmarca en la revolución digital y esta cuestión está siendo objeto de debate interno. Existen dudas sobre cómo transferir un proyecto como el nuestro. En otras latitudes, como Estados Unidos, es diferente: los datos fluyen, se compran y se venden. En Europa, bien es cierto, tenemos un concepto que considero más respetuoso con las instituciones que han producido este tipo de datos o con los propios enfermos de donde proceden las informaciones.

Todo lo que estamos generando, como herramientas de diagnóstico y mejora de las enfermedades, sí son transferidos a los hospitales. Así, tenemos las calculadoras de riesgo a partir de los patrones que detectamos con Harmony, es decir, que reparan en que un tipo de alteraciones conllevan un tipo de pronóstico.

“Hay que mantener un equilibrio con las expectativas que genera el big data, ya que es una herramienta que no lo resuelve todo”

¿Cuáles son las grandes ventajas y beneficios de *big data* en el ámbito de la salud? ¿Y los principales desafíos?

(JHR): Nadie pone duda que en la investigación biomédica, recoger una gran cantidad de datos es positivo. De hecho, el *big data* está permanentemente presente en nuestra sociedad, más allá de la medicina. En cualquier caso, creo que es interesante mantener un equilibrio entre el *big data* y las expectativas que genera, ya que no es una herramienta que lo vaya a resolver todo.

Nos queda mucho camino por recorrer y necesitamos una mayor implicación de las autoridades sanitarias y científicas para reconocer entre todos los actores sus beneficios. Generamos una cantidad tremenda de información que no siempre utilizamos en nuestro propio beneficio y que puede facilitarnos obtener respuestas a preguntas en las que necesitaríamos seguir invirtiendo financiación y esfuerzos.

La inversión en las herramientas que permiten extraer información de los datos que ya tenemos es menor que invertir en generar datos nuevos. Si nos parásemos

a mirar qué capacidades tiene nuestro sistema y cómo sacarle un mayor rendimiento a todo lo que tenemos, evitaríamos duplicar inversiones.

Es importante saber reflexionar a tiempo si con los datos que se disponen en un determinado momento se puede seguir avanzando o si son necesarios más. Harmony apunta en esa dirección: observar los datos que tenemos desde una perspectiva global, en lugar de hacerlo de manera aislada.