



Proyecto CRIS de Biomarcadores en Cáncer de Colon: Programa CRIS de Médico Traslacional 2023

Investigadora: Dra. Elena Élez

Centro: Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona



Introducción

Los tumores de colon y recto siguen siendo los tumores más diagnosticados de España (44.300 pacientes al año según SEOM) y, aunque la investigación está realizando constantes avances en el tratamiento, son la segunda causa de muerte por tumores en nuestro país (Más de 11.000 personas cada año).

Existe un grupo de pacientes con un pronóstico especialmente complicado. Son pacientes cuyas células tumorales tienen una alteración (lo que conocemos como mutación) en un gen llamado BRAF. Conociendo este fallo en el funcionamiento de las células tumorales se pueden diseñar tratamientos contra este mecanismo, pero no es algo sencillo.



Tras años de investigación, se aprobó una terapia que combina varios fármacos (llamados encorafenib y cetuximab), que mejoran la supervivencia de las personas con estos tumores.

No obstante, esta combinación de tratamientos no funciona a todos los pacientes, y todavía tiene mucho margen de mejora. Hacen falta herramientas para predecir qué pacientes van a beneficiarse más de esta combinación de tratamientos, pero también nuevas combinaciones y estrategias para ayudar a los pacientes a los que no les va a funcionar.



El proyecto

La Dra. Elena Élez y su equipo son expertos en los tumores de colon con mutaciones en el gen BRAF. De hecho, incluso han liderado varios ensayos clínicos con distintas combinaciones de fármacos para intentar mejorar la supervivencia de estos pacientes.

En este proyecto, la Dra. Élez analizará una gran cantidad de muestras de pacientes con cáncer de colon. En este análisis se intentará determinar características de las células tumorales de cada persona que ayuden a predecir si responderán o no a los tratamientos con la combinación de fármacos aprobada. Estas características distintivas se denominan biomarcadores.

Estos biomarcadores facilitarán a los médicos elegir mejor los tratamientos para cada paciente, de manera más personalizada, e incrementando las posibilidades de que la persona mejore.

Una vez identificados estos marcadores, comprobarán si es posible detectarlos utilizando lo que se denomina biopsia líquida: En lugar de hacer una biopsia por cirugía, se extrae sangre de los pacientes y se usan tecnologías muy novedosas para estudiar las células tumorales o sus restos que pueda hacer.

Por lo tanto, este proyecto puede contribuir a crear estrategias fáciles de aplicar en los hospitales y que sean poco agresivas para los pacientes, que faciliten una mejor predicción de la evolución de los pacientes y escoger los mejores tratamientos de manera cada vez más personalizada.

Avances recientes

Durante el primer año del proyecto, ya se han incluido a 20 pacientes de cáncer colorrectal, con alteraciones en



el gen BRAF. Se han tomado biopsias del tumor de cada uno de ellos, antes y después de la terapia, para poder ver cómo cambia el tumor antes y después del tratamiento. Además, de cada individuo se han obtenido datos de biopsia líquida (estudios del tumor a partir de muestras de sangre) para estudiar, en las siguientes fases del proyecto, nuevos biomarcadores de respuesta o resistencia a los tratamientos.

Estos pacientes provienen de un ensayo clínico en el que se analiza la combinación las terapias comentadas en la introducción, que ya ha mostrado un incremento en la supervivencia a esta enfermedad cuando existen tales alteraciones genéticas. El estudio de la Dra. Élez aportará nuevas evidencias para introducir estas terapias de manera personalizada a los pacientes.

De forma paralela, en un estudio con 150 pacientes, los investigadores han observado una diferente respuesta a las combinaciones terapéuticas en función del sexo de los individuos: las mujeres parecen beneficiarse más de una triple terapia que los hombres. Estos resultados apuntan a que el sexo podría ser relevante a la hora de determinar las terapias que se da a cada persona. No solo eso, sino que tales datos representan una reivindicación para reconocer lo que durante años ha permanecido subestimado en investigación: la importancia de considerar el sexo en el desarrollo de fármacos, y no realizar los estudios basados en el clásico modelo masculino (o con una mínima representación femenina).

Por último, el equipo de investigación presentó recientemente unos resultados en el prestigioso congreso ASCO, en los que demostraban la utilidad de una firma genética (una combinación de datos genéticos que actúan como huella dactilar) en ciertos pacientes con cáncer colorrectal que tienen mutaciones en BRAF. Esta firma, basada en un conjunto de alteraciones en el AD, presentes en el 20 % de los pacientes en progresión, podría convertirse en un nuevo biomarcador para orientar el tratamiento en estas situaciones.

Con el trabajo de la Dra. Élez, estamos un paso más cerca de ofrecer a cada paciente el tratamiento óptimo según su perfil molecular y biológico. Con la continuación de este proyecto, se espera, en un futuro, seguir mejorando los protocolos clínicos existentes, ofreciendo mejoras tanto en la calidad de vida como la supervivencia de estos pacientes.