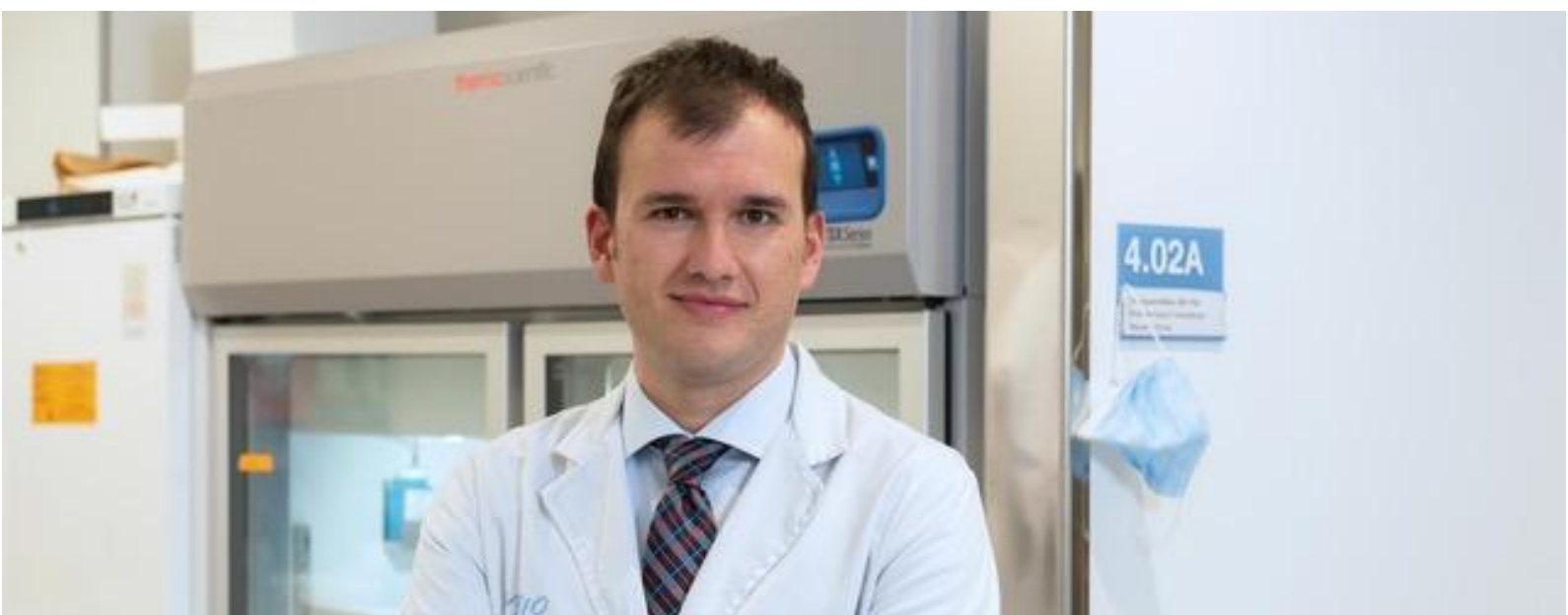




Proyecto CRIS de Evolución del Cáncer de Próstata: Programa CRIS de Talento Clínico 2020

Investigador: Dr. Joaquín Mateo

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



Introducción

A pesar de los avances en cáncer de próstata, el cáncer de próstata metastásico sigue siendo una enfermedad mortal. Durante los últimos años se ha hecho un gran esfuerzo en buscar terapias específicamente dirigidas contra algunas dianas en estas células, pero hay pocas opciones en el arsenal. A esto se le debe añadir el hecho de que estos tumores presentan una gran heterogeneidad y variedad entre pacientes.

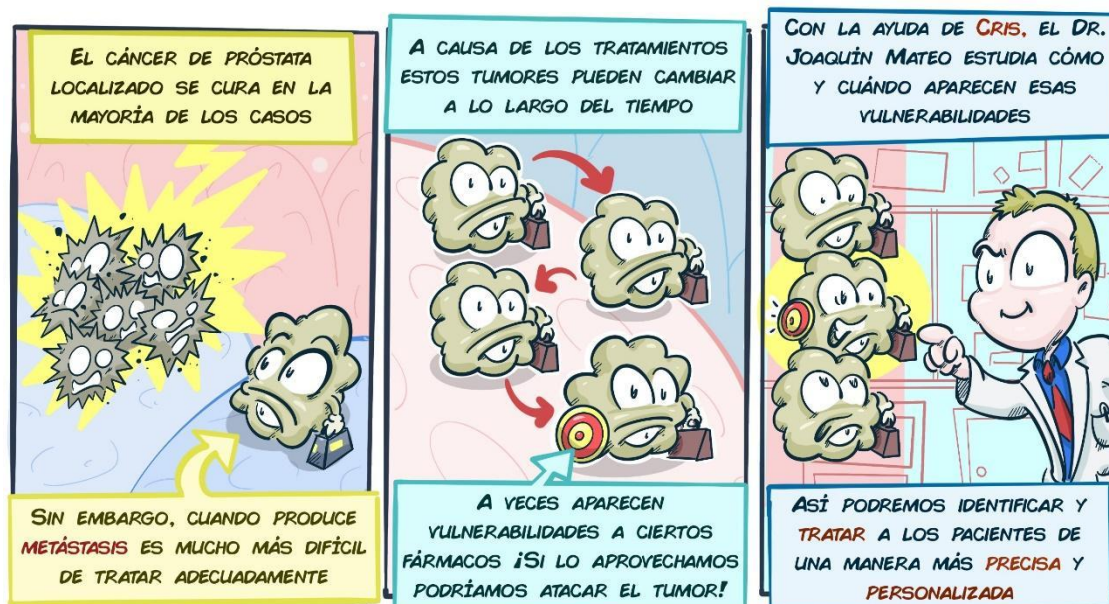
Entre estas opciones encontramos los inhibidores de PARP. Recientemente se ha podido comprobar que muchos pacientes con cáncer de próstata metastásico presentan mutaciones en los diferentes mecanismos que reparan el ADN. Eso hace que las células acumulen más mutaciones, no las puedan reparar, y poco a poco se vuelvan más agresivas. Para estos pacientes existen unos fármacos específicos, llamados inhibidores de PARP, que eliminan con gran eficacia a esas células tumorales. No obstante, no funcionan igual de bien

para todos los pacientes. De hecho, a lo largo del tiempo un mismo paciente puede ir cambiando su sensibilidad a estos tratamientos. De hecho, incluso otras terapias que reciba pueden hacer que a los pacientes les funcione mejor o peor los inhibidores de PARP. Aunque hay algunos marcadores de que los inhibidores de PARP pueden funcionar en un determinado paciente, muchas veces estos marcadores son inexactos.

Comprender cómo y por qué ocurre esto es algo que puede salvar la vida de muchos pacientes.

El proyecto

Esta es precisamente la pregunta que intenta responder el Dr. Mateo con un ambicioso estudio en el que se estudiarán a nivel molecular (no sólo genético, sino también otros enfoques) miles de muestras de tumores de próstata en diferentes etapas. Se examinará en detalle cómo y cuándo aparecen las alteraciones que hacen que los tumores de próstata sean vulnerables a inhibidores de PARP. Esto llevará a desarrollar un método aplicable en el día a día clínico que identificará a los pacientes que vayan a mejorar gracias inhibidores de PARP y, en última instancia, mejorar significativamente su calidad de vida.



Avances recientes

Para decidir el tipo de tratamiento que se administra o para saber si los pacientes tienen opciones de que les funcionen estos inhibidores de PARP, debe mirarse en las biopsias si las células tumorales tienen alterados los mecanismos de reparación del ADN. Esas biopsias suelen tomarse en el momento del diagnóstico, ya que más adelante muchas veces es imposible (generalmente la próstata se elimina como parte del tratamiento). Sin embargo, los tumores cambian con el tiempo e incluso por la acción de los tratamientos. ¿Hasta qué punto pueden tomarse decisiones en los momentos más avanzados del tratamiento a partir de la primera biopsia?

1. Marcas moleculares para predecir respuesta a terapias

Para contestar a esto es importantísimo estudiar cómo afecta el tiempo y los tratamientos a las células tumorales en el cáncer de próstata metastásico. En un extenso trabajo se han analizado más de 1300 muestras recogidas a lo largo de casi 10 años, de pacientes con cáncer de próstata metastásico en diferentes etapas (antes o después de varias rondas de tratamientos)

Los resultados responden en buena parte a la pregunta de si se pueden tomar decisiones sobre si tratar o no



con inhibidores de PARP. Los marcadores que definen si se deben administrar estos fármacos se mantienen bastante estables con el tiempo y los tratamientos. Esto significa que si un médico, después de varias rondas de tratamiento, decide tratar a un paciente con inhibidores de PARP puede consultar la primera biopsia que se le hizo. No obstante, han observado que otros marcadores, que pueden predecir la resistencia a otras terapias, si van alterándose, así que requerirían biopsias más actualizadas. Estos resultados tan relevantes se presentaron en el congreso de cáncer genitourinario más importante del mundo (ASCO GU 2022), y han sido publicados en la prestigiosa revista internacional *JCO Precision Oncology*.

Pero no es el único enfoque que están utilizando para estudiar cómo cambian los tumores en las diferentes etapas. Los tumores que tienen problemas en la reparación de su ADN a lo largo del tiempo acumulan una serie de marcas en su genoma que pueden detectarse. Pueden perder algún gen, trozos de material genético o incluso presentar ciertas “cicatrices” genéticas. Actualmente el equipo del Dr. Mateo está estudiando estas marcas en pacientes que han recibido pocas o muchas rondas de tratamiento. Esto podría dar pistas de si los pacientes de cada grupo son susceptibles o no de recibir ciertos tratamientos, y quizá podría ser más preciso para predecir si funcionarán los inhibidores de PARP que otros marcadores actuales.

Los resultados en esta área están siendo muy relevantes. Por un lado, están observando que verdaderamente hay diferencias entre las muestras de pacientes en los inicios de su tratamiento y cuando ya ha pasado bastante tiempo.

Por otro lado, han analizado los diferentes tipos de cicatrices genéticas, como las llamadas LOH (Loss of Heterozygosity) o LST (Large-scale State Transitions), en muestras tumorales para intentar predecir qué pacientes responderán mejor a las terapias. Aunque las LOH se han utilizado con éxito en otros tumores como el de ovario, en el caso del cáncer de próstata los datos generados por el equipo de Mateo indican que las LST podrían ser mucho más fiables para seleccionar pacientes candidatos a terapias dirigidas.

Además, gracias al apoyo de CRIS, el equipo está realizando el análisis genético de un ensayo clínico para pacientes de cáncer de próstata metastásico denominado ZZ-First. En este ensayo, que abarca 10 hospitales e incluye a 54 pacientes, se comparará si a estos pacientes les funciona mejor la terapia hormonal o la combinación de terapia hormonal con inhibidores de PARP ya desde el inicio (normalmente estos inhibidores se administran en fases más tardías). Actualmente ya se han recogido todas las muestras de los pacientes y se están realizando los análisis del ADN.

Finalmente, en los últimos meses, en otro grupo de pacientes que están ahora reclutando, el equipo ha realizado un importante avance en la caracterización del conjunto de marcas/señales (lo que llamamos firmas) que permitan comprender cómo evoluciona la enfermedad y su respuesta a los tratamientos. Esto lo hacen a nivel estudiando cómo las células leen el ADN, lo que llamamos un análisis transcriptómico, e inmunológico (estudiando los genes implicados en las defensas del organismo). El equipo ha identificado patrones inmunitarios característicos de los distintos estadios de la enfermedad. En particular, han detectado características asociadas a mayor o menor presencia de células del sistema inmune en el tumor, lo que podría estar relacionado con el comportamiento más o menos agresivo de la enfermedad y su respuesta a la terapia.

Además, se está usando una estrategia innovadora basada en pequeños grupos de células diferentes entre sí (llamado subclones) que muestran evoluciones de la enfermedad diferentes con el tiempo incluso dentro del mismo paciente. Es decir, que diversos grupos de células tumorales pueden comportarse de manera diferente a lo largo del tiempo.

Todos estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de conocer a fondo los detalles moleculares de cada paciente y su enfermedad, para poder decidir con precisión las terapias que reciben. Además, conociendo cómo cambia la enfermedad con el tiempo y en respuesta a diferentes terapias podremos entender mejor cómo surgen las resistencias y evitarlas.

Un ejemplo destacado ha sido la identificación de alteraciones recurrentes en el gen **ATM**, relacionado con cómo reacciona la célula cuando tiene roturas en su ADN. Se ha observado que la pérdida o disfunción de ATM no solo se asocia a acumulación de más mutaciones, sino que también parece condicionar el entorno



inmunológico del tumor. Concretamente, los tumores con pérdida de ATM muestran una **firma inmunológica particular**, posiblemente con menor presencia de células inmunitarias. Este gen, por tanto, podría servir como biomarcador/marca genética para predecir respuesta a terapias.

Actualmente, el equipo se encuentra en fase de integración final de todos estos datos (genómicos, transcriptómicos e inmunológicos) para desarrollar modelos predictivos y avanzar hacia una medicina de precisión más efectiva en cáncer de próstata avanzado.

2. Biopsia líquida: hacia pruebas menos invasivas

Ahora bien, no podemos estar biopsiando constantemente a los pacientes para seguir la evolución del tumor. Afortunadamente, desde hace pocos años han aparecido técnicas basadas en analizar componentes que se desprenden de los tumores y llegan a la circulación sanguínea. Si los estudiamos y analizamos, podemos encontrar restos de material genético del tumor que nos informan del estado del tumor y de cómo se está comportando. A veces los tumores de los pacientes liberan una especie de recipientes, o vesículas, que contienen fragmentos de material genético. Estas vesículas (llamadas exosomas) pueden llegar a la sangre, aislarse y analizarse mediante técnicas muy innovadoras. El equipo del Dr. Mateo, en un trabajo realizado por la dra. Irene Casanova y publicado en la revista internacional Cancer Cell, ha demostrado que se pueden estudiar estas vesículas para seguir en todo momento el estado de los pacientes de cáncer de próstata metastásico.

Los datos obtenidos de estas vesículas pueden ayudar a conocer mejor el tumor de cada paciente y escoger de manera más adecuada y personalizada los tratamientos. Y todo a partir de muestras de sangre, con lo que la técnica no es nada invasiva para el paciente y puede repetirse cuando sea necesario, sin necesidad de cirugías.





Además, los investigadores están planteando hacer uso de la biopsia líquida para comprobar si las firmas genéticas e inmunológicas del apartado 2 son realmente útiles para aplicarlas en la práctica clínica diaria para predecir la evolución de la enfermedad y la respuesta a tratamientos.

3. Métodos de análisis más sencillos

En paralelo están poniendo a punto un método simplificado de secuenciación de los tumores de los pacientes para poder usarlo como herramienta rápida y barata para estudiar los problemas de reparación del ADN de los pacientes. La secuenciación convencional del material genético de los tumores, pese a haberse abaratado muchísimo, sigue siendo costosa, especialmente si se hace de manera rutinaria. Sin embargo, el equipo del Dr. Mateo está intentando simplificar esta lectura para poder usarlo en el día a día de manera barata y rápida. Entre las posibilidades en las que están trabajando se encuentra el uso de biopsias líquidas: a partir de muestras de sangre, mucho más fáciles de obtener que las biopsias convencionales, se podría estudiar ciertos materiales genéticos liberados por las células tumorales y detectables en sangre.