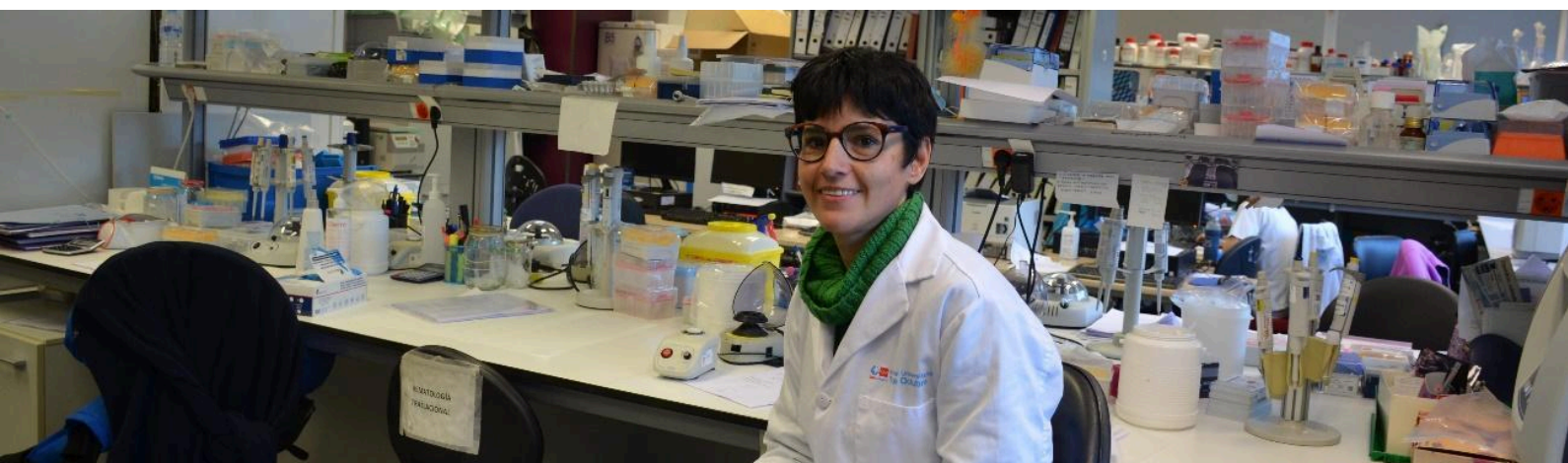




Proyecto CRIS de Linfoma Folicular: Programa CRIS de Talento Clínico 2021

Investigadora: Dra. Ana Jiménez Ubieto

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid



Introducción

El linfoma folicular es uno de los cánceres de la sangre más frecuentes. Aunque suele ser relativamente poco agresivo, hoy en día aún sigue sin tener cura. Además, un importante número de pacientes (entre un 15 y un 20%) recaen o no responden a los tratamientos.

Uno de los mayores problemas que entraña este tipo de tumores es que es muy complicado saber qué pacientes desarrollarán formas más agresivas, qué pacientes responderán a los tratamientos o cuáles de ellos podrían beneficiarse de tratamientos de inmunoterapia como los CAR-T. El desarrollo de métodos predicción eficaces es una necesidad imperiosa, ya que permitiría realizar estrategias de tratamiento mucho más personalizadas, anticiparse a los casos más complicados e incluso llegar a curar definitivamente este tipo de tumores.

El proyecto

El equipo de la Dra. Ana Jiménez ha lanzado el estudio CURE_FL, para afrontar este relevante reto clínico. En

este proyecto se estudian muestras de 200 pacientes con linfoma folicular, y se les realiza una combinación de las técnicas de análisis más avanzadas. Por un lado, se realizará secuenciación y estudio del ADN de las células tumorales que pueda haber en la sangre (ct-DNA, por Circulating Tumor DNA). Se trata de unas técnicas de alta sensibilidad, no invasivas y que proporcionan una enorme cantidad de información.

En segundo lugar, esos datos se combinarán con técnicas de imagen como el PET/CT, que proporcionan información sobre la actividad de las células tumorales. La combinación de todos estos datos permitirá identificar a los pacientes de mayor riesgo, adaptar las terapias a las características individuales y predecir qué pacientes se beneficiarán de la inmunoterapia. Este importante estudio ayudará a prevenir recaídas, elegir mejor los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes de linfoma folicular.



Avances recientes

La Dra. Jiménez Ubieto está avanzando a gran velocidad en el proyecto, que está proporcionando importantes resultados hasta el momento. El equipo de investigación ha realizado un profundo estudio en pacientes de linfoma folicular que han recibido tratamientos de immuno-quimioterapia. Este tratamiento combina un tratamiento de quimioterapia con unos fármacos de inmunoterapia que atacan a las células que están produciendo el linfoma. Estos tratamientos tienen efectos secundarios, por eso es muy importante ser capaces de determinar de manera temprana si el tratamiento les está funcionando a los pacientes o no. Cuanto antes sepamos que un tratamiento no está funcionando, antes podremos cambiar de estrategia y menos tiempo estará recibiendo el paciente un tratamiento que no le beneficia y además está impactando directamente en su calidad de vida.

En este estudio han utilizado unas potentes técnicas que permiten secuenciar el ADN de las células tumorales que a veces queda libre por la sangre y han combinado estos datos con pruebas diagnósticas de imagen (PET/CT). Los resultados, excelentes, muestran que esta combinación de técnicas permite identificar con gran precisión que pacientes van a tener una progresión de la enfermedad y quienes no. Estos datos, publicados en la prestigiosa revista *Leukemia*, tienen gran relevancia, puesto que apoyan la incorporación de estas técnicas al seguimiento rutinario de los pacientes con linfoma folicular.

El grupo ha seguido ampliando el número de pacientes estudiados, incluyendo ya más de 150 pacientes, y está terminando de analizar los datos de un nuevo trabajo que estudia no solo el resultado del PET en un momento



concreto, sino a lo largo del tratamiento, lo que denominamos la *cinética* de la respuesta. Para ello se ha medido la evolución del tamaño del tumor y el ADN de los tumores que se puede detectar en la sangre. Estos datos se han presentado ya en un prestigioso congreso en Lugano.

Otro proyecto muy relevante, en colaboración con el Hospital Gregorio Marañón, estudia si en pacientes tratados con terapias CAR-T se puede determinar cómo están respondiendo a las terapias simplemente midiendo el ADN de las células tumorales que quedan en la sangre. Las terapias CAR-T se basan en células del sistema inmunitario especializadas en destruir tumores, los linfocitos T, que se modifican genéticamente, añadiéndoles una especie de detector molecular que les permite encontrar y destruir mejor a las células tumorales. Este tipo de terapias está suponiendo un beneficio para muchos pacientes de linfoma folicular, especialmente aquellos en recaída.

Aun así, es muy importante saber pronto si estas terapias les están funcionando o no a los pacientes, para tomar decisiones sobre el tratamiento con la mayor rapidez posible. Aquí, de nuevo, entra en juego la estrategia de seguimiento del equipo de la Dra. Jiménez Ubieto: Secuenciar el ADN de la sangre liberado por las células tumorales y combinar los resultados con pruebas de imagen. Este potente estudio con mucha aplicación clínica, se ha publicado en la revista *Frontiers in Immunology*, y demuestran que esta estrategia de seguimiento es muy efectiva para saber de manera temprana si estos CAR-T están funcionando o no.

Siguiendo con esta línea de investigación, la Dra. Jiménez y su equipo ya han analizado más de 100 casos y están estudiando cómo la evolución a lo largo del tiempo del ctDNA puede predecir de forma temprana si estas terapias están funcionando, lo que podría tener un impacto directo en la toma de decisiones clínicas.

Además, han iniciado un nuevo estudio centrado en linfomas B difusos. aunque al hacer las pruebas convencionales no parezca que estos pacientes tengan rastros del tumor en el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal, el equipo ha observado que si se detectan rastros de ADN del tumor, hay más riesgo de recaída. Para confirmarlo, este proyecto comenzará a recolectar muestras en septiembre.

En paralelo, el equipo ha impulsado tres tesis doctorales vinculadas al proyecto, que abarcan desde el análisis bioinformático del ctDNA hasta el estudio de variables de imagen del PET y la integración de datos clínicos. Todo este trabajo, profundamente ligado a la práctica clínica, puede generar un impacto real en la atención a pacientes.

La Dra. Jiménez mantiene su firme compromiso de llevar estos avances a ensayos clínicos. Para ello el equipo está implicado en iniciativas colaborativas nacionales y europeas, y ha trabajado intensamente en propuestas competitivas para llevar estos descubrimientos cuando antes a los pacientes. También ha impulsado la creación de un grupo cooperativo con varios hospitales para integrar el test ctDNA en futuros ensayos.

En conjunto, el proyecto se consolida como una referencia en la aplicación clínica de la medicina de precisión en linfoma folicular, con resultados prometedores para mejorar el seguimiento y tratamiento de los pacientes.