



Proyecto CRIS de Resistencias en Cánceres de la Sangre: Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigador: Dr. Miguel Gallardo, Dr. Joaquín Martínez

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

En los últimos años, las opciones de terapias para el cáncer de la sangre han aumentado mucho y ha **mejorado el pronóstico** de los pacientes. Sin embargo, la aparición de **resistencias** a terapias sigue siendo uno de los principales **retos** en estas enfermedades. De hecho, determinados cánceres de la sangre, como el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mieloide aguda (LMA), presentan con frecuencia **resistencias a fármacos** que limitan la eficacia de los tratamientos estándar. Estas resistencias pueden surgir por:

- Alteraciones en el ADN, que modifican la sensibilidad a quimioterapia y a terapias dirigidas.
- Mecanismos del tumor para esconderse del sistema inmunitario.
- Otras modificaciones que favorecen la supervivencia y expansión de las células cancerosas.

Para superar estos obstáculos, es esencial continuar investigando estas enfermedades, identificar nuevos puntos débiles y desarrollar **nuevas terapias**, para aumentar las opciones disponibles cuando surgen estas temidas resistencias. Además, el estudio en profundidad de estos tumores permite identificar **biomarcadores**, es decir, señales que emite el cáncer para predecir la aparición de resistencia antes de que ocurra y monitorizar la evolución de la enfermedad.

El proyecto

El proyecto se centra en tres líneas principales para estudiar las resistencias, cada una basada en una enfermedad concreta

1. Mecanismos de resistencia en mieloma múltiple

- El mieloma es un tipo de cáncer hematológico, en el que hasta el 80 % de los pacientes acaba desarrollando resistencia a fármacos convencionales. Se han descrito ciertas alteraciones en el ADN que podrían estar implicadas en estos procesos.
- El objetivo del proyecto se basa **en** determinar los cambios en el ADN y en cómo las células leen el ADN (lo que se conoce como epigenética) asociados a estas resistencias, y validar nuevos biomarcadores predictivos en muestras de pacientes y en modelos preclínicos, para adelantarnos a su aparición.



- Para ello, se estudiarán muestras de pacientes en diagnóstico y recaída, y se generarán de modelos celulares y animales resistentes a fármacos, para estudiar estos procesos.

2. Nuevas dianas terapéuticas en LLC

- La LLC, evoluciona en un 40 % de los casos hacia resistencias a tratamientos. Se han identificado alteraciones en ciertos genes (BCL2, CD20, CD44 y TGFBR2) que favorecen esta situación y promueven en los pacientes resistencia a tratamientos estándar como venetoclax.
- Con estos datos, los investigadores, por un lado, realizar un estudio masivo de genes en el contexto de esta enfermedad, para determinar otras posibles alteraciones relacionadas con la aparición de estas resistencias. También analizarán otros aspectos moleculares, como las proteínas, para buscar vías que usa el tumor para escapar del efecto de los fármacos.
- Igualmente, con las modificaciones ya conocidas, relacionadas con las resistencias, se evaluará en cultivos organoides en 3D y en modelos animales, la eficacia de diferentes terapias dirigidas contra estas alteraciones y se identificarán señales que puedan usarse para predecir la respuesta a terapias en los pacientes.

3. Biomarcadores y medicina de precisión en LMA

- La LMA es una enfermedad que puede presentar combinaciones complejas de alteraciones en el ADN. Esto aumenta la heterogeneidad entre tumores y dificulta los tratamientos, con solo un 30 % de los pacientes de alto riesgo alcanzando un control prolongado de la enfermedad.
- En este proyecto, se pretende aprovechar la heterogeneidad tumoral para buscar patrones de alteraciones que permitan predecir la resistencia y toxicidad post-tratamiento.
- Además, se desarrollarán métodos de biopsia líquida para monitorizar en tiempo real la aparición de estas alteraciones de resistencia, con una simple muestra de sangre. Esto permitirá identificar posibles biomarcadores (señales moleculares) en sangre para adelantarnos a la respuesta y guiar las terapias combinadas, mediante pruebas no invasivas.