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 retos 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

Desde que comenzó el proyecto, se han incorporado a la base de datos 110 pacientes más con cáncer colorrectal y mutación en el gen BRAF, 34 de ellos solo en el último año, lo que permite estudiar la enfermedad con mucho más detalle. Además, dentro de un ensayo clínico paralelo (llamado BRAVE), que combina tres

fármacos (encorafenib, cetuximab y bevacizumab), ya se han incluido 50 pacientes en diez hospitales españoles. De ellos se han recogido más de 130 muestras de sangre y 15 muestras de tumor, y ya se han creado tres modelos animales (ratones con tumores humanos implantados) que permitirán probar nuevas estrategias de tratamiento antes de llevarlas a la clínica. Estas muestras de sangre se están analizando en profundidad, con tecnologías de secuenciación muy sensibles, para identificar nuevos biomarcadores relacionados con la resistencia a los tratamientos.

Uno de los avances más importantes de este año llega de otro estudio internacional, liderado por la propia Dra. Élez y publicado en una de las revistas médicas más prestigiosas del mundo (The New England Journal of Medicine). En él se demuestra que añadir quimioterapia a la combinación de encorafenib y cetuximab mejora todavía más la supervivencia de los pacientes con esta mutación, confirmando que combinar tratamientos, cada vez de forma más personalizada, es el camino para seguir mejorando su pronóstico.

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). Esta idea se ha visto reforzada este año con nuevos estudios, también con participación de la Dra. Élez, en los que se ha observado que el sexo influye igualmente en la respuesta a la inmunoterapia en otro grupo de pacientes con cáncer colorrectal (aquellos con alta inestabilidad de microsatélites, una alteración genética frecuente en algunos tumores). Estos datos refuerzan, una vez más, la necesidad de tener en cuenta el sexo a la hora de diseñar tratamientos y estudios clínicos.

El equipo también ha identificado un nuevo biomarcador (un elemento de los tumores que permite a los médicos tomar mejores decisiones) que podría ayudar a predecir qué pacientes responderán mejor al tratamiento: la polisomía del cromosoma 7 (o Chr7+), que consiste en tener copias adicionales de ese cromosoma en las células tumorales. Los pacientes con esta alteración muestran una respuesta mucho mejor a los tratamientos dirigidos contra BRAF. Además, esta alteración puede detectarse con una simple biopsia líquida (a partir de una muestra de sangre), sin necesidad de una biopsia del tumor, lo que facilitaría mucho su uso en la práctica clínica. Este trabajo, uno de los grandes logros del proyecto hasta la fecha, se está preparando para su publicación en una revista científica.

El proyecto también ha puesto en marcha una colaboración internacional con dos centros de referencia en Estados Unidos (el MD Anderson Cancer Center y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center) para estudiar, de forma conjunta, por qué el tumor deja de responder al tratamiento con el paso del tiempo.
Otro avance destacado es el inicio de un nuevo ensayo clínico, llamado REFISH, dirigido a pacientes que respondieron bien en el pasado a la combinación de encorafenib y cetuximab, pero cuya enfermedad volvió a progresar. La idea es comprobar si, guiándose por los datos de una biopsia líquida, tiene sentido volver a administrar el mismo tratamiento para conseguir de nuevo una respuesta. El ensayo se aprobó a mediados de 2025 y ya se han incluido 11 pacientes.

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.