INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Linfoma Folicular

Programa CRIS de Talento Clínico 2021

Investigadora Principal: Dra. Ana Jiménez Ubieto
Instituciones: Instituto de Investigación Sanitaria 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, 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 estrategias de inmunoterapia como los CAR-T.

El desarrollo de métodos de predicción eficaces es una necesidad clara, ya que permitiría realizar estrategias de tratamiento mucho más personalizadas, anticiparse a los casos más complicados e incluso, en un futuro, llegar a curar definitivamente este tipo de tumores.

El Proyecto

Con el objetivo de afrontar este relevante reto clínico, el equipo de la Dra. Ana Jiménez ha lanzado este proyecto, en el que se estudiarán muestras de 200 pacientes con

linfoma folicular, y se les realizará una combinación de las técnicas de análisis más avanzadas.
Por un lado, se analizarán mediante secuenciación pequeños fragmentos de ADN liberados por las células tumorales y presentes en la sangre, conocidos como ADN tumoral circulante o ctDNA. Este tipo de análisis, denominado biopsia líquida, es una técnica mínimamente invasiva y de gran sensibilidad que, a través de una simple muestra de sangre, puede aportar información valiosa sobre la evolución del cáncer y su respuesta al tratamiento.

En segundo lugar, esos datos se combinarán con técnicas de imagen usadas en clínica como el PET/CT, que proporcionan información sobre la actividad de las células tumorales. Los investigadores esperan que la combinación de todos estos datos permita identificar a los pacientes de mayor riesgo, adaptar las terapias a las características individuales y predecir qué pacientes se beneficiarán de la inmunoterapia. Los datos obtenidos con este estudio podrán ayudar a prevenir recaídas, elegir mejor los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes de linfoma folicular.

Avances recientes

El equipo cuenta ya con 150 pacientes con datos de biopsia líquida y PET/CT. Los resultados obtenidos hasta el momento confirman que la biopsia líquida (estudiar el cáncer a través de un simple análisis de sangre) es una herramienta muy sensible para seguir la evolución del linfoma folicular. Ahora están trabajando en uno de los pasos esenciales para trasladarla a la práctica clínica: estandarizar el protocolo y definir cómo deben interpretarse los posibles falsos negativos.

Un resultado negativo significa que no se ha detectado ADN tumoral en la muestra de sangre, pero no siempre permite asegurar que no quede enfermedad. Algunos tumores liberan menos ADN que otros o pueden hacerlo de forma irregular. Por eso, el equipo está estudiando qué cantidad de muestra debe analizarse, qué regiones del ADN ofrecen mayor información y cómo combinar los resultados con las pruebas de imagen para aumentar la precisión.

Seguimiento de pacientes tratados con terapias CAR-T

En colaboración con el Hospital Gregorio Marañón, el equipo desarrolla otro estudio centrado principalmente en pacientes con linfoma folicular tratados con terapias CAR-T, aunque también se han incorporado algunos casos de linfoma B difuso. Este proyecto incluye ya alrededor de 180 pacientes.

Las terapias CAR-T utilizan linfocitos T, unas células del sistema inmunitario, que se modifican en el laboratorio para que reconozcan mejor a las células del linfoma. Después se administran al paciente para que localicen y destruyan el tumor. Estas terapias han supuesto un avance importante para personas cuya enfermedad ha reaparecido o ha dejado de responder a otros tratamientos, pero no funcionan igual en todos los casos.

Por este motivo, es fundamental saber lo antes posible si las células CAR-T están controlando el linfoma. Esperar únicamente a que los cambios sean visibles en las pruebas de imagen puede retrasar esta información. El equipo estudia si la evolución del ADN tumoral en la sangre permite anticipar la respuesta: una disminución rápida podría indicar que el tratamiento está funcionando, mientras que su persistencia o reaparición podría alertar de un mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

El aumento del número de pacientes permitirá comprobar con mayor solidez cómo cambia el ADN tumoral a lo largo del tiempo y establecer en qué momentos resulta más útil medirlo. El objetivo final es que esta información pueda ayudar a decidir qué pacientes necesitan una vigilancia más estrecha o estrategias terapéuticas adicionales.

Biopsia líquida en el líquido cefalorraquídeo

El equipo también está desarrollando una línea de investigación en el líquido cefalorraquídeo, el fluido que rodea el cerebro y la médula espinal. En algunos linfomas existe riesgo de que la enfermedad alcance el sistema nervioso central, una complicación difícil de detectar de forma temprana.

Las pruebas convencionales buscan células tumorales completas en este líquido. Sin embargo, puede ocurrir que no se encuentren células y sí existan pequeños fragmentos de ADN procedentes del tumor. La hipótesis del equipo es que detectar este ADN podría ayudar a identificar antes a los pacientes con mayor riesgo de afectación o recaída en el sistema nervioso central.

Una infraestructura para trasladar la biopsia líquida a los hospitales

Uno de los principales logros del proyecto no es únicamente el número de pacientes analizados, sino la creación de una infraestructura de investigación clínica que conecta hospitales, laboratorios y grupos cooperativos.

La Dra. Jiménez Ubieto trabaja estrechamente, entre otros, con GELTAMO, el Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea, y con la SEHH, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Esta colaboración permite compartir muestras y datos, comparar resultados entre centros y acordar procedimientos comunes.

Para que una técnica pueda incorporarse de forma fiable a la atención de los pacientes, no basta con que funcione bien en un único hospital. Es necesario que distintos centros utilicen métodos similares, analicen las mismas regiones del ADN y obtengan resultados comparables. Por ello, el equipo está trabajando en mejorar los paneles de secuenciación del ADN y en homogeneizar todo el proceso, desde la extracción de la muestra hasta la interpretación final.

Esta experiencia está contribuyendo también a actualizar las recomendaciones clínicas sobre el diagnóstico y el seguimiento del linfoma folicular. La participación del equipo en las guías nacionales permite trasladar el conocimiento generado por el proyecto a documentos que orientan la práctica médica real.

En conjunto, el proyecto está construyendo las bases necesarias para que la biopsia líquida pueda utilizarse de manera rigurosa en estudios multicéntricos y futuros ensayos clínicos. Más que desarrollar una única prueba, está creando la red, los protocolos y el conocimiento necesarios para avanzar hacia un seguimiento más preciso y personalizado de las personas con linfoma.