



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

Investigadora: Dra. Ana Jiménez Ubieta

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 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 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 Ubieta está avanzando a gran velocidad en el proyecto, que está proporcionando grandes resultados hasta el momento. El equipo de investigación ha realizado un profundo estudio en pacientes de linfoma folicular que han recibido tratamientos de inmuno-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 funciona y además le está produciendo efectos secundarios.

En este estudio han utilizado unas potentes técnicas que permiten secuenciar el ADN de las células tumorales que circula por la sangre y 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.

Por otro lado, aunque todavía no se encuentra aprobado en España por retrasos en la asignación de un precio para la Seguridad Social, tanto en USA como en Europa se ha aprobado el uso de unas terapias celulares CAR-T contra el linfoma folicular. Estas terapias se basan en células del sistema inmunitario especializadas en destruir tumores, los linfocitos T, que se modifican genéticamente con un 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, para tomar decisiones sobre el tratamiento lo antes 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 combinarlo con pruebas de imagen. En otro potente estudio con mucha aplicación clínica, publicado en la revista *Frontiers in Immunology*, demuestran que esta estrategia de seguimiento es muy efectiva para saber de manera temprana si estos CAR-T están funcionando o no.

Globalmente, el equipo de la Dra. Jiménez Ubieto está realizando grandes aportaciones en el desarrollo de estrategias de seguimiento del linfoma folicular, con un enorme potencial para aplicarlas en la práctica clínica habitual.