

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### Uso de exosomas circulantes y plaquetas para determinar PD-L1 y otras proteínas inmunomoduladoras y analizar su papel como biomarcadores de beneficio a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama o melanoma

---

La investigación es la base del conocimiento. Gracias a la investigación tenemos más y mejores tratamientos contra el cáncer de la mujer. Sin embargo, todavía muchos cientos de miles de mujeres fallecen cada año como consecuencia de esta enfermedad. **Sólo con más y mejor investigación seremos capaces de poner freno al cáncer femenino.**

Actualmente, estamos trabajando en diferentes proyectos de investigación clínica para optimizar el tratamiento de las mujeres diagnosticadas de algún tipo de cáncer femenino. Seguimos avanzando, pero nos queda mucho.

Los proyectos de investigación clínica se coordinan desde los servicios de oncología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) y el Hospital Quirón (Barcelona), bajo el liderazgo y supervisión de un **equipo médico-sanitario de primer nivel**, reconocido a nivel nacional e internacional.

---

## 1. LOS ANTECEDENTES

Recientemente, diferentes grupos de investigación oncológica han desarrollado una nueva **clasificación molecular del cáncer de mama**, no basada en los factores histopatológicos clásicos, sino en el perfil de expresión génica tumoral. De esta manera, existen cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama: luminalA, luminal B, basal (triple-negativo) y HER2-*enriched*.

Esta clasificación molecular tiene **importancia tanto pronóstica como terapéutica**. A nivel pronóstico, los subtipos basal (triple-negativo) y HER2-*enriched* se han asociado repetidamente a una peor supervivencia, mientras que el subtipo luminal B muestra un pronóstico intermedio, y el subtipo luminal A es el que presenta el mejor pronóstico.

A nivel terapéutico, los tumores con expresión de receptores hormonales y/o HER2-*enriched* se benefician de terapias endocrinas y/o tratamientos anti-HER2, respectivamente. Sin embargo, **los tumores basales (triple-negativo) no se benefician de estos tratamientos y son los que están más necesitados de terapias más efectivas.**

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Uso de exosomas circulantes y plaquetas para determinar PD-L1 y otras proteínas inmunomoduladoras y analizar su papel como biomarcadores de beneficio a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama o melanoma

Al igual que sucede con el cáncer de mama, **el melanoma también se puede clasificar molecularmente** en cuatro grupos en función de la presencia o no de determinadas alteraciones moleculares en los genes *BRAF*, *RAS* y *NF1*. Los tumores que no presentan ninguna alteración genética en estos tres genes son los denominados triple *wild-type*.

Hay que remarcar que, en los últimos años, además se están realizando estudios sobre **la importancia del sistema inmunitario** como factor pronóstico, efector y/o potenciador de la respuesta a diferentes tratamientos antitumorales contra el cáncer.

Los estudios de inmunoterapia más avanzados se han realizado en melanoma, cáncer de pulmón y cáncer renal, utilizando como tratamiento **anticuerpos monoclonales contra checkpoints inmunitarios** con el objetivo de potenciar la respuesta inmune antitumoral de los linfocitos (ipilimumab y tremelimumab como ejemplos de anti-CTLA4, y nivolumab, atezolizumab y pembrolizumab como ejemplos de anti-PD1 o anti-PD-L1, entre otros).

En relación al cáncer de mama y el melanoma, el descubrimiento de los genes que impulsan la biología de cada subtipo molecular tiene el potencial para generar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas, incluyendo la inmunoterapia. En este sentido, está bien demostrado que la presencia de células inmunes en estos tipos de cáncer puede ejercer un efecto antitumoral y predecir una respuesta favorable al tratamiento.

## 2. EL DESAFÍO

Una de las principales **limitaciones de la inmunoterapia**, tanto en el cáncer de mama como en el melanoma, es la **ausencia de biomarcadores** que permitan predecir la respuesta a este tratamiento, y de esta forma no tratar a aquellos pacientes que no van a responder a estos fármacos, evitando un coste económico y toxicidades inmunomediadas innecesarias.

Por otro lado, **el cáncer es heterogéneo** y sabemos que además sufre múltiples transformaciones durante su evolución, por lo que es importante poder monitorizar de una manera no invasiva su progresión.

En los últimos años, **la biopsia líquida** se ha posicionado como **uno de los avances más cruciales** en el campo de la Oncología, ya que permite poder conocer la heterogeneidad y los cambios evolutivos del tumor sin la necesidad de realizar biopsias tumorales, las cuales son agresivas y conllevan en muchas ocasiones complicaciones asociadas.

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Uso de exosomas circulantes y plaquetas para determinar PD-L1 y otras proteínas inmunomoduladoras y analizar su papel como biomarcadores de beneficio a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama o melanoma

A nivel sanguíneo se pueden aislar tanto células tumorales circulantes y fragmentos de ADN del tumor, como **exosomas secretados por tumores y plaquetas activadas por los mismos**. Los exosomas son pequeñas vesículas que son liberadas al torrente circulatorio desde los tumores.

Esta biopsia líquida puede permitir desde un diagnóstico precoz, hasta detectar de una forma muy incipiente una recaída de la enfermedad, o monitorizar en tiempo real la eficacia de determinados tratamientos antitumorales, permitiendo el análisis casi en directo de las alteraciones moleculares que tiene el tumor, sin necesidad como dijimos previamente, de realizar una biopsia del tumor, más invasiva y agresiva, y con potenciales complicaciones asociadas.

### 3. EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: EL ALCANCE Y LOS OBJETIVOS

El objetivo de este proyecto es **analizar si los niveles de PD-L1 y de otras proteínas inmunomoduladoras detectadas en los exosomas (vesículas) liberados por tumores y en las plaquetas activadas por los mismos, se correlacionan con la expresión de PD-L1 y estas proteínas inmunomoduladoras a nivel del tumor**, y si este hecho nos puede ayudar a definir a aquellos pacientes que tienen más opciones de beneficiarse de estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia.

La hipótesis del proyecto es que los niveles de PD-L1 y de otras proteínas inmunomoduladoras detectados en exosomas (vesículas) y plaquetas pueden sustituir a la biopsia del tumor para determinar la eficacia de tratamientos de inmunoterapia.

Para realizar este estudio, se incluirán pacientes afectas de **cáncer de mama, triple-negativo (30 pacientes) y HER2-enriched (30 pacientes), y pacientes afectos de melanoma (30 pacientes)**, en etapas avanzadas (con metástasis), a los que se les extraerán muestras sanguíneas. Asimismo, se incluirán **voluntarios sanos (30 individuos)** como control.

En estas muestras sanguíneas se investigará la correlación existente entre los niveles de PD-L1 y de otras proteínas inmunomoduladoras detectados en exosomas (vesículas) y plaquetas, con los niveles de estos biomarcadores en el tumor primario y en la metástasis, en el caso de estas muestras tumorales estuvieran disponibles, y **se analizará su capacidad de predecir el beneficio a estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia**.

#### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Uso de exosomas circulantes y plaquetas para determinar PD-L1 y otras proteínas inmunomoduladoras y analizar su papel como biomarcadores de beneficio a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama o melanoma

#### 4. EQUIPO

El proyecto de investigación es coordinado por oncólogos médicos desde los Servicios de Oncología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) y el Instituto Oncológico IOB (Madrid y Barcelona), bajo el liderazgo del **Doctor Javier Cortés** y con el apoyo e implicación de un equipo médico-sanitario de primer nivel y reconocido a nivel nacional e internacional.

El grupo para el estudio del microambiente tumoral y el desarrollo de metástasis del **Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)** dirigido por el **Doctor Héctor Peinado** colabora de una manera clave en este proyecto.

Contamos con el soporte de dos hospitales de referencia en España, que disponen de infraestructuras, equipos científicos y equipamientos de última generación. Nuestra misión y prioridad es poder realizar un diagnóstico precoz, ofrecer un tratamiento multi-disciplinar y **atender de forma personalizada a nuestras pacientes con cáncer.**

## 5. PRESUPUESTO

Extracción	600 euros
Aislamiento y Caracterización de exosomas	7.200 euros
Análisis de las proteínas plaquetarias y la expresión de ARN	14.500 euros
Análisis del tumor primario y la metástasis	15.000 euros
Técnico a tiempo parcial	20.000 euros
Overheads (80%)	14.325 euros
<b>Total</b>	<b>71.625 euros</b>

Desde **CONTIGO contra el cáncer de la mujer** queremos mejorar el presente y, ante todo, la calidad de vida de todas las mujeres que sufren esta enfermedad. Puedes colaborar con un donativo. **Sólo CONTIGO podremos lograrlo.**

Cuando colaboras poniendo freno al cáncer de la mujer, eres parte de la investigación que lucha contra el cáncer. **CONTIGO estamos cada día más cerca de vencer el cáncer de la mujer.**

# GRACIAS

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Uso de exosomas circulantes y plaquetas para determinar PD-L1 y otras proteínas inmunomoduladoras y analizar su papel como biomarcadores de beneficio a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama o melanoma