

RESULTADO CIENTIFICO DEL PROYECTO SUBVENCIONADO POR MOVENTIA:

“Programa de caracterización molecular de los tumores de pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Vall d’Hebron para la búsqueda de tratamientos personalizados (Programa de pre-screening colorrectal)”

Dr. Josep Tabernero

Director
Instituto de Oncología Vall d’Hebron
Junio 2018

Antecedentes

La aparición de ultra-secuenciadores de segunda generación ha supuesto una revolución en el campo de la genómica del cáncer. Estos instrumentos tienen la capacidad de generar secuencias de ADN a un nivel muy alto (mil millones de secuencias por ciclo) y un coste relativamente bajo. La tecnología Illumina®, específicamente Miseq, se adapta perfectamente al objetivo de caracterizar el perfil mutacional de los tumores de nuestros pacientes. La mejora significativa en la velocidad y el coste de la secuenciación del genoma del paciente nos ha permitido mejorar la caracterización molecular de sus tumores y encontrar terapias dirigidas para ellos y/o ensayos clínicos en los que se desarrollan nuevos tratamientos adecuados a su perfil molecular, y así mejorar sus opciones terapéuticas.

La implementación exitosa, en 2013, de una plataforma de secuenciación de última generación en VHIO, que ha sido (y seguirá siendo) constantemente renovada y actualizada, ha servido de columna vertebral para que el VHIO se posicione como un centro de referencia a nivel internacional en el prescreening molecular y el desarrollo de ensayos clínicos en fases tempranas. En este informe, queremos destacar algunas cifras que reflejan el impacto del proyecto en el desarrollo de esta plataforma para la caracterización molecular de pacientes con cáncer con particular énfasis en el cáncer colorrectal (CRC por sus siglas en inglés).

Actividades y resultados durante 2017

Durante 2017 hemos analizado 304 tumores de pacientes con CRC (de un total de 1168 muestras de todas las patologías) y hemos podido ofrecer algún tipo de alternativa con terapias dirigidas a la tercera parte de ellos aproximadamente. En la figura inferior se puede observar la distribución de muestras por tipo tumoral, donde destaca el CRC, constituyendo aproximadamente el 25% del programa.

Patients profiled in 2017 (n=1,168)

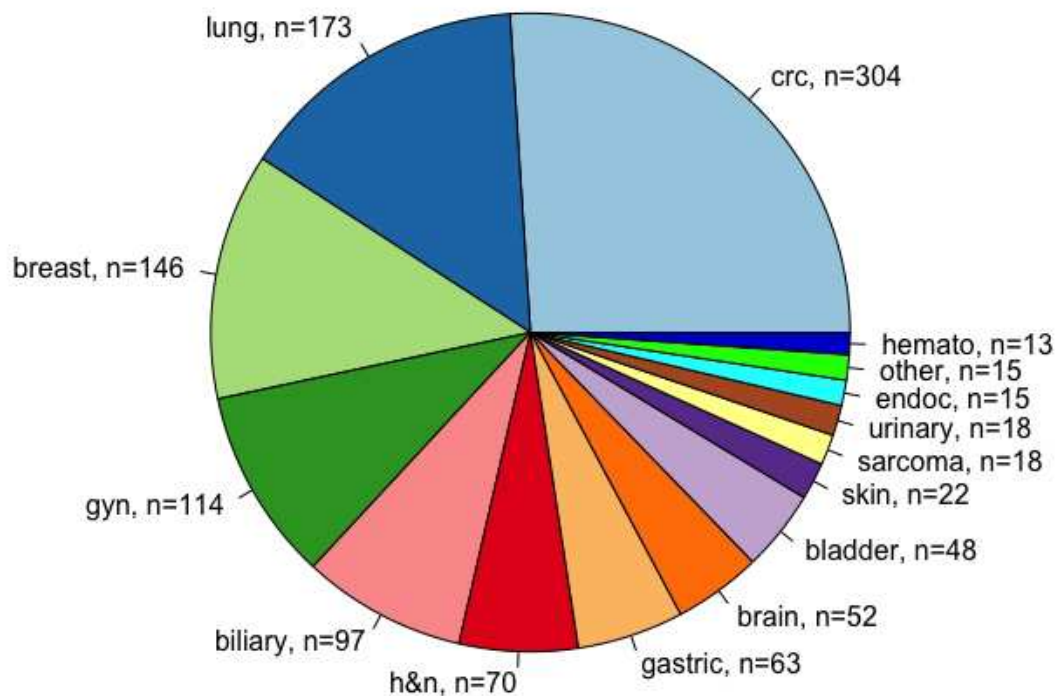


Figura 1. Distribución por tipo tumoral de los análisis llevados a cabo a través del programa de prescreening de VHIO.

Como ya se ha destacado en otras ocasiones, otra característica importante del Programa es que está en constante evolución y a lo largo de estos años además de actualizar la plataforma de secuenciación, hemos ido ampliando las tecnologías disponibles para el estudio molecular de los tumores. Así para el CRC hemos incluido una serie de determinaciones por inmunohistoquímica y otras tecnologías como

NCounter. Estas tecnologías nos permiten identificar nuevos tipos de alteraciones moleculares conocidas como fusiones génicas y alteraciones en el número de copias de genes que no podían ser detectadas mediante secuenciación.

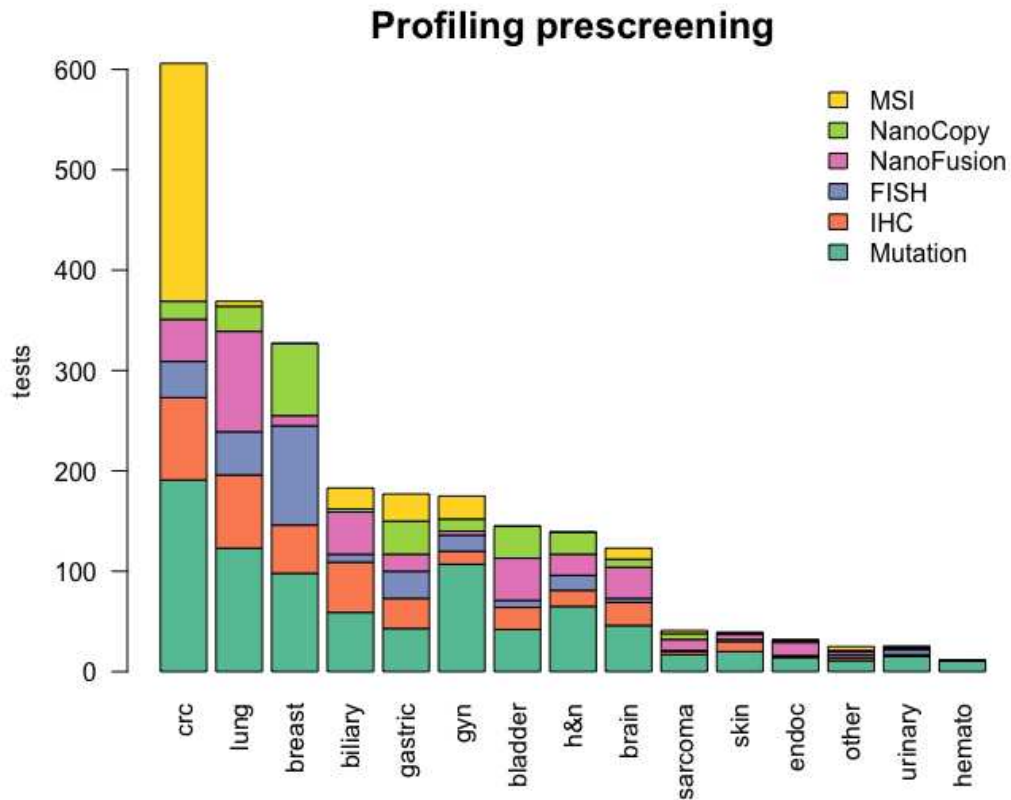


Figura 2. Tipo de test llevado a cabo por tipo tumoral en 2017

Destaca, por ejemplo, la determinación de la inestabilidad de microsatélites (MSI), que está ganado mucho interés a nivel de desarrollo de inmunoterapias.

Como se puede ver en la figura superior, durante 2017, uno de los tipos tumorales que más se han beneficiado de la evolución del Programa es el CRC, ya que prácticamente la mitad de los test llevados a cabo con estas nuevas tecnologías son en esta entidad.

Limitaciones del uso una tecnología única y perspectivas

Si analizamos en detalle las alteraciones halladas en CRC, podemos ver que el porcentaje de mutaciones encontradas se mantiene estable respecto a nuestra serie histórica (Figura 3). Esto nos hace pensar que la tecnología Amplicon no puede ser utilizada de manera única ya que habría alteraciones que no podríamos detectar. Por ello, ya trabajamos en una nueva herramienta que nos permitirá aumentar enormemente nuestra capacidad de análisis y que se ha llamado “panel 300” y que incluye más de 400 alteraciones moleculares de interés clínico, así como nuevos tipos

Amplicon 2017 in CRC

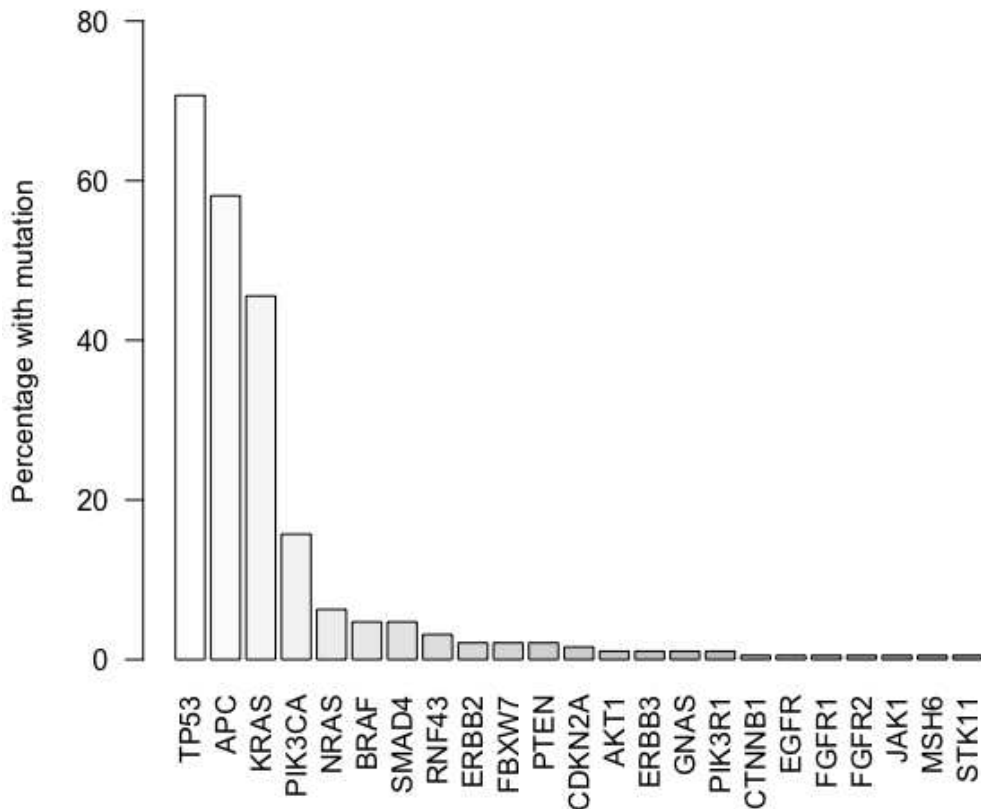


Figura 3. Relación de mutaciones identificadas mediante Amplicon en CRC

de alteraciones como genes ligados a la reparación del DNA (de gran interés clínico) o epigenéticos (para los que se empiezan a desarrollar terapias).

Finalmente, destacar que gracias a este esfuerzo unos 100 pacientes se han podido beneficiar directamente de este programa. Bien a través de su inclusión en un estudio clínico específico para su alteración (30) o en otro ensayo clínico (60), cuyas inclusiones en ensayos clínicos son facilitadas por la disponibilidad de la información molecular del tumor.

Inclusions in 2017 based on Prescreening in CRC

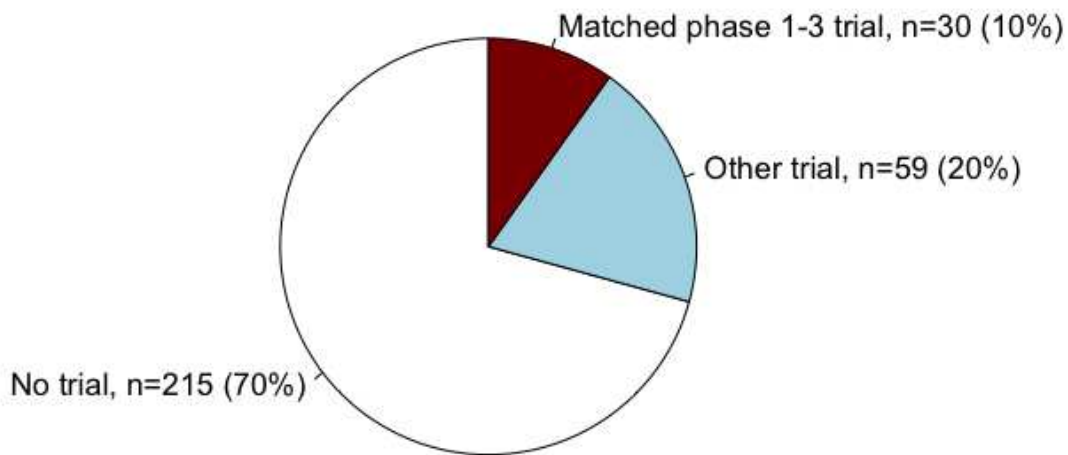


Figura 4. Detalle de pacientes con CRC incluidos en ensayos clínicos

Queremos agradecer el soporte que la Fundación FERO, y más concretamente a Moventia, da a este programa, que permite que nuestros pacientes se beneficien directamente de sus resultados y que nuestros clínicos puedan ofrecer y disponer de las mejores terapias para ellos.