

Un análisis de sangre permite detectar mutaciones genéticas, claves en el cáncer de pulmón más frecuente

Según las conclusiones de una investigación desarrollada por especialistas de la Clínica y del CIMA en el ADN circulante de pacientes con esta enfermedad



De izda. a dcha, los doctores M^a Dolores Lozano, José Luis Pérez Gracia, Estibaliz Alegre, la enfermera M^a Pilar Andueza, los doctores Ana Patiño, Maria José Pajares, Juan Pablo Fusco, Rubén Pío y Álvaro González.

CUN ■ Un análisis de sangre permite detectar ahora la presencia de varias mutaciones genéticas implicadas en el cáncer de pulmón más frecuente. Se trata de alteraciones cuya detección es fundamental a la hora de seleccionar el tratamiento más eficaz y de conocer el pronóstico de la enfermedad y cuyo análisis se realiza actualmente mediante citologías y biopsias del tejido tumoral.

Un equipo de investigadores de la Clínica Universidad de Navarra y del CIMA (Centro de Investigación Médica Aplicada) han analizado, en el ADN circulante obtenido de una muestra de sangre, varias mu-

taciones del gen EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (de células no pequeñas), un tumor que supone entre el 85% y el 90% de todos los cánceres de pulmón.

El Servicio de Bioquímica de la Clínica Universidad de Navarra ha incorporado ya esta técnica a su cartera de servicios en colaboración con el CIMA LAB Diagnostics de la Universidad de Navarra.

ESTUDIO GALARDONADO. Los autores de este estudio científico, dirigidos por los doctores Álvaro González Hernández (director del Laboratorio Bio-



Las doctoras de CIMA LAB Diagnostics, Ana Patiño y M^a Josefa Salgado, observan los resultados de una PCR digital de un paciente con cáncer de pulmón no microcítico.

química de la Clínica) y José Luis Pérez Gracia (codirector de la Unidad Central de Ensayos Clínicos), han sido los doctores Estíbaliz Alegre, del Laboratorio de Bioquímica de la Clínica, y Juan Pablo Fusco, del Departamento de Oncología, entre otros.

El trabajo ha recibido recientemente un galardón durante la reunión anual de la Asociación Americana de Química Clínica celebrada en Filadelfia (Pensilvania, EE.UU.). Los resultados de la investigación acaban de difundirse en la revista científica *Tumor Biology*, publicación oficial de la Sociedad Internacional de Biología y Biomarcadores.

TERAPIA PERSONALIZADA. La presencia de mutaciones activadoras del EGFR permite seleccionar a los pacientes

candidateos a recibir terapia con fármacos inhibidores de EGFR, que obtienen mejor respuesta que la quimioterapia tradicional. Por el contrario, la presencia de la mutación p.T790M en ese mismo gen se relaciona con la resistencia a dichos tratamientos.

En el presente estudio, realizado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones del gen EGFR, han conseguido detectar dichas mutaciones en ADN circulante obtenido de muestras de sangre. El análisis del ADN circulante en sangre periférica se ha realizado mediante la técnica de PCR digital, prueba con una alta sensibilidad que permite detectar 1 copia mutada entre 20.000 copias no mutadas.

El ADN circulante es material genético que liberan todas



Dr. Álvaro González y Dra. Estíbaliz Alegre, unos de los principales autores del estudio.

El trabajo ha sido galardonado por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) en EEUU y publicado en la revista científica *Tumor Biology*.

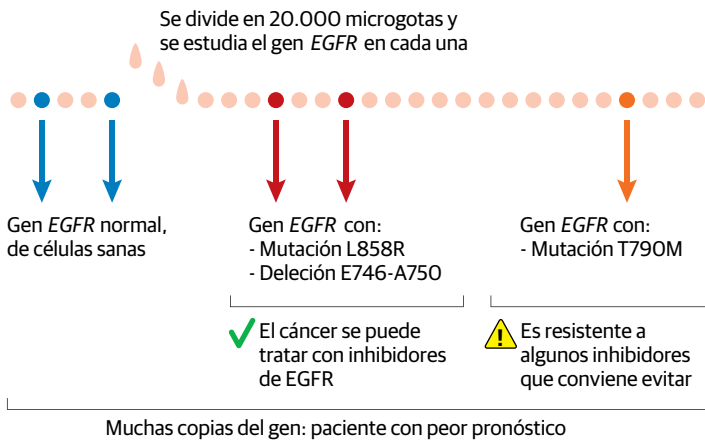
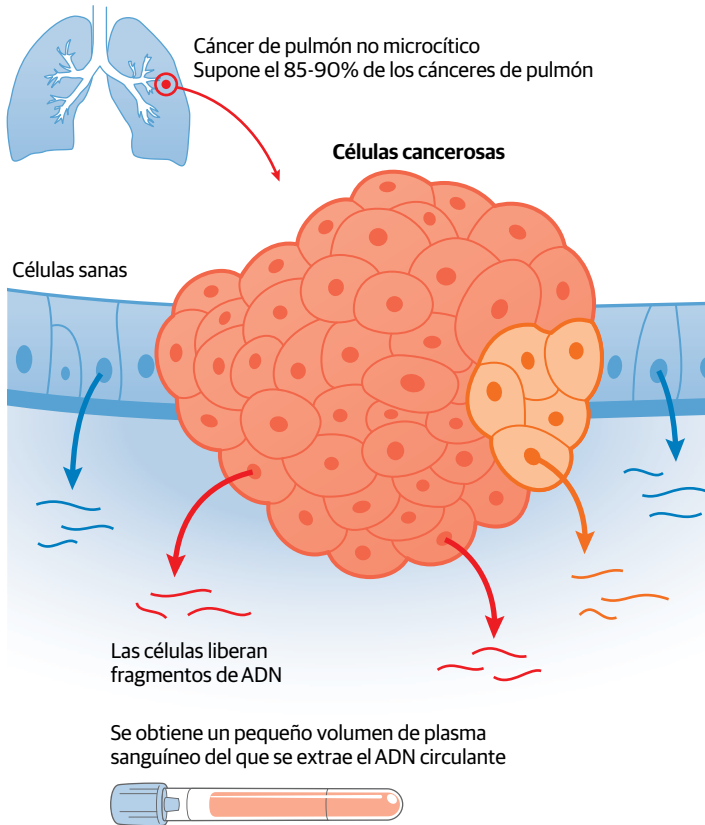
las células –tanto las sanas como las tumorales– a los fluidos corporales, incluido el torrente sanguíneo. Este ADN refleja a nivel molecular las características de las células de las que proviene. Por ello, su análisis en una muestra de sangre permite obtener información molecular del tumor que se estudia. Además, el ADN refleja las mutaciones presentes en todo el tumor, no sólo en una muestra del tumor conseguida mediante biopsia o citología, “se trata de una visión más representativa de todo el tumor, más global”, describe la Dra. Estíbaliz Alegre.

DIFERENCIAS. El método convencional para la detección de estas mutaciones mediante biopsias o citologías presen-

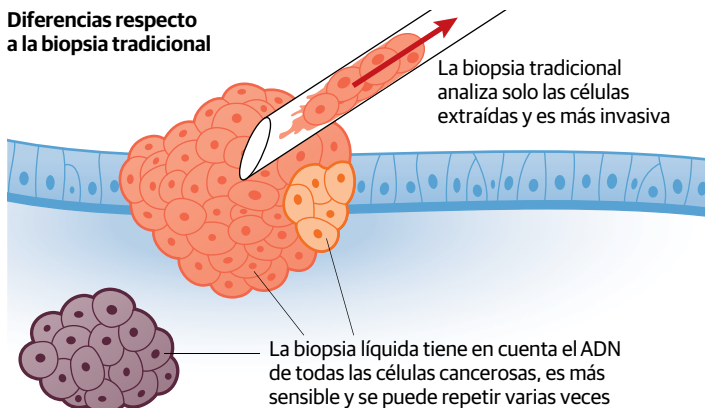
PASAA LA PÁG. 22 >>

Biopsia líquida en cáncer de pulmón

Un simple análisis de sangre puede dar información sobre su avance y el tratamiento más adecuado



Diferencias respecto a la biopsia tradicional



<<VIENE DE LA PÁG.21

ta el inconveniente de la dificultad de obtención de las muestras y de la invasividad de los procedimientos necesarios para obtenerlas. En comparación, el análisis del ADN circulante es una prueba no invasiva que permite realizar análisis periódicos para conocer la evolución de la enfermedad en el paciente. Por tanto, este análisis puede ser un importante complemento a las biopsias y citologías en el manejo de los pacientes oncológicos.

Con la PCR digital se ha conseguido, además, detectar en sangre mutaciones no localizadas previamente en las muestras de tumor analizadas. Este hecho puede deberse a la heterogeneidad de este tipo de tumores, que hace que distintas zonas del tejido tumoral puedan presentar diferentes mutaciones y que, por tanto,

el tumor presente alteraciones no localizadas en la zona en la que se ha obtenido la muestra de biopsia.

La investigación ha revelado también que, gracias a la técnica de PCR digital, es posible cuantificar el número de copias genéticas mutadas (con la alteración) y no mutadas. “En este trabajo hemos observado que cuanto mayor es el número de copias mutadas detectadas en plasma, peor pronóstico presenta la enfermedad. Pero también hemos comprobado que a mayor número de copias no mutadas también empeora el pronóstico”, advierte la Dra. Alegre. “Esto parece indicar que en el tumor se produce una amplificación del gen, de forma que se liberan a circulación mayor cantidad de copias de ese gen, por lo que cuanto más copias mutadas o no mutadas circulen, peor pronóstico presentará ese paciente”.

Ana Patiño: “Podemos detectar la enfermedad antes que las pruebas de imagen”

El análisis del ADN circulante en sangre periférica se realiza mediante la técnica de PCR digital, “una prueba tremendamente sensible y muy específica que nos permite detectar alteraciones propias del tumor en cualquier tipo de fluido del paciente: sangre, orina, lavado broncoalveolar...”, detalla la directora de la Unidad de Genética Clínica de la Clínica, la Dra. Ana Patiño. Por tanto, precisa, “no es un procedimiento invasivo, se puede repetir cuantas veces sea necesario y resulta muy rentable porque se puede realizar de manera seriada para efectuar el seguimiento del paciente”.

La gran ventaja que ofrece esta técnica diagnóstica reside en que es capaz de detectar la enfermedad, antes de que sea descubierta mediante una prueba radiológica. “Habitualmente ocurre que los pacientes que progresan de su enfermedad sólo son diagnosticados cuando una prueba de imagen estándar puede detectar el nuevo tumor; sin embargo, con este tipo de técnicas tan sensibles, podemos hacer un seguimiento estrecho del paciente y adelantarnos al diagnóstico convencional, detectando la enfermedad en un momento en el que aún no le supone un problema grave de salud”.