



RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

TERÀPIES I BIOMARCADORS ESPECÍFICS DELS ÒRGANS PER MILLORAR EL TRACTAMENT DE LA METÀSTASI CEREBRAL

Dr. Joaquim Bosch Barrera

Institut Català d'Oncologia - IDIBGI Institut Investigació Biomèdica de Girona

Dr. Manuel Valiente Cortés

CNIO Centre Nacional de Investigacions Oncològiques - Hospital Carlos III

Dr. Alfonso Calvo González

Facultat de Medicina - Universitat de Navarra

Quin era l'objectiu del projecte?

En teníem tres:

- 1) Entendre millor la interacció entre les cèl·lules tumorals i les cèl·lules no tumorals al cervell per identificar noves dianes terapèutiques.
- 2) Utilitzar aquests coneixements per millorar l'eficàcia de les teràpies disponibles, com ara la radioteràpia o la immunoteràpia.
- 3) Traslladar aquests coneixements de models experimentals a resultats en pacients, intentant utilitzar biòpsies líquides no invasives.

Què ha descobert?

Hem proporcionat la justificació per a un seguiment immediat de l'assaig clínic actual utilitzant silibinina, un inhibidor de la STAT3, com a monoteràpia per a la metàstasi cerebral, que consistirà en la combinació amb anticossos aprovats de bloqueig de punts de control immunitari anti-PD-1 i anti-CTLA4.

Hem establert un enfocament clínicament compatible per avaluar tres biomarcadors mitjançant IHQ en mostres de metàstasi cerebral a FFPE que defineixen el seu perfil d'immunomarcadors i, per tant, la resposta potencial a la immunoteràpia combinada. Hem establert TIMP1 com a primer biomarcador de biòpsia líquida per seleccionar pacients amb metàstasi cerebral que respondran a una estratègia combinada d'immunoteràpia.

Hem generat dades preliminars positives que donen suport al potencial establiment d'S100A9 com el primer biomarcador de biòpsia líquida per personalitzar l'ús de radioteràpia en metàstasi cerebral, fet que obrirà la possibilitat de desenvolupar assajos clínics addicionals.

Hem identificat un panell de citocines que prediuen l'aparició de radionecrosi en pacients amb metàstasi cerebrals, fins i tot abans de sotmetre's a radioteràpia. Aquests resultats els hem obtingut només a la nostra cohort i estem pendent de validar-los en una cohort independent.

Hem identificat pSTAT3 com una possible diana terapèutica i biomarcador de radionecrosi en mostres de pacients. Estudis futurs en models animals determinaran si una estratègia d'inhibició de pSTAT3 és realment efectiva per frenar la radionecrosi. Cal fer notar que actualment hi ha diversos assaigs clínics amb inhibidors de pSTAT3 que s'estan fent servir a clínica per al tractament de tumors.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Actualment, hi ha un assaig clínic en què s'administrarà el fàrmac Azeliragon, que actua com a inhibidor de RAGE, i es validarà si el biomarcador S100A9 pot ajudar a identificar els pacients que respondran a aquest fàrmac.

Els macròfags circulants CD74+ poden ser un nou biomarcador cel·lular a la sang per avaluar el pronòstic de la metàstasi cerebral.

La signatura transcripcional dels macròfags/microglia CD74+ pot també ser una font de nous biomarcadors per a trastorns cerebrals, inclosos processos tumorals primaris de cervell, i malalties no oncològiques com a processos neurodegeneratius i neuroinflamatoris.

La signatura transcripcional dels macròfags/microglia CD74+ com a font de nous biomarcadors per avaluar la resposta de la metàstasi cerebral a ibudilast.

Poder predir l'aparició de radionecrosi és molt rellevant clínicament, ja que serviria per anticipar-se a l'aparició d'aquest efecte secundari tan important i, per tant, al tractament. En la majoria de casos, les imatges radiològiques no poden diferenciar, almenys inicialment, entre radionecrosi i progressió tumoral, cosa que és un greu problema perquè el tractament de radionecrosi és radicalment diferent del de la progressió.