Módulo 4. Biomarcadores basados en biopsia líquida. Papel de las ómicas: de la inflamación al cáncer

Docente: **Jesús M. Bañales**

El desarrollo de la biopsia líquida y la nueva era multi-ómica están permitiendo descubrir biomarcadores presentes en fluidos biológicos (suero, orina, bilis, saliva) y tejidos que están cambiando el paradigma en el diagnóstico y manejo de las enfermedades. Este módulo tiene como objetivo principal dar a conocer diferentes estrategias de biopsia líquida basadas en la búsqueda de biomarcadores no invasivos para distintas enfermedades inflamatorias y cáncer. Para ello, se aportará información teórica y ejemplos prácticos que incluyen el análisis de microRNAs y metabolitos circulantes, vesículas extracelulares, alteraciones en la metilación del ADN libre, ADN tumoral circulante, así como el estudio de las células tumorales circulantes. Estas nuevas herramientas biológicas están revolucionando el campo de la investigación y proporcionando valiosas herramientas a nivel diagnóstico, pronóstico, y terapéutico.

Metabolitos circulantes

En el desarrollo y evolución de las enfermedades se producen cambios metabólicos en los tejidos y/o células diana que pueden conducir a alteraciones en los perfiles metabolómicos (e.g., lípidos, ácidos biliares, aminoácidos) de los biofluidos (i.e., suero, bilis, orina), y que pueden ser identificados mediante técnicas de alta resolución ("metabolómica").

ARN no codificantes circulantes

Los ARN libres circulantes (*circulating free RNA*, cfRNA), y en concreto los microRNAs (miRNAs o miRs), han cobrado gran atención en el campo de los biomarcadores no invasivos debido a su abundancia, estabilidad y fácil detección.

Vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares (VEs) son esferas membranas secretadas por las células y que están presentes en los distintos fluidos biológicos (sangre, saliva, orina, bilis, saliva). Según su biogénesis y tamaño, éstas pueden clasificarse en exosomas, microvesículas/micropartículas o cuerpos apoptóticos. Contienen una variedad de biomoléculas, tales como proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y metabolitos, a través de

los cuales median la comunicación intercelular y constituyen una fuente rica de nuevos biomarcadores no invasivos.

ADN circulante

El ADN libre circulante (*circulating free DNA*, cfDNA), así como el ADN tumoral circulante (*circulating tumor DNA*, ctDNA) en el contexto del cáncer, son fragmentos de entre 150-200 pares de bases que son liberados a los biofluidos por las células en muerte (apoptosis y/o necrosis), proporcionando información muy valiosa sobre sus cambios genéticos y epigenéticos (perfil de metilación). La identificación de alteraciones en el cfDNA o ctDNA puede ser útil para: (1) la detección temprana de enfermedades; (2) seguimiento de pacientes en riesgo de desarrollar cáncer; (3) identificación de dianas terapéuticas (e.g., mutaciones accionables) y orientación sobre decisiones terapéuticas (medicina personalizada y de precisión); (4) evaluación de la respuesta a tratamientos, incluida la predicción del pronóstico (recurrencia del tumor y progresión de la enfermedad); y (5) ayuda a la comprensión de los mecanismos primarios y secundarios de resistencia a los tratamientos.

Células tumorales circulantes

Las células tumorales pueden migrar y así identificarse en el torrente sanguíneo, aportando información muy relevante sobre el estadio de la enfermedad y las características celulares del tumor de origen. Su frecuencia en sangre es en general baja (<10 células tumorales circulantes (*circulating tumor cells*, CTC) por ml de sangre en pacientes con cáncer metastásico), aunque su abundancia varía entre los diferentes tipos de cáncer y el estadio de la enfermedad. Se han desarrollado diversas técnicas para aislar CTC de la sangre, incluido su enriquecimiento basado en marcadores morfológicos (e.g., tamaño y forma de las células), así como utilizando marcadores de superficie como la molécula de adhesión de células epiteliales Ep-CAM.