

Sección

Desde los Medios. Enero 2021.

Ana María Palacios Romero

Complejo Universitario de Navarra, Pamplona.

am.palacios.romero@navarra.es

Científicos del CNIO descubren los factores genéticos que contribuyen a desarrollar el síndrome mano-pie durante la quimioterapia con capecitabina

cnio.es

La capecitabina es un agente de quimioterapia usado comúnmente en el tratamiento del cáncer de mama y el cáncer colorrectal, que aumenta en torno a un 10% la esperanza de vida de los pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, estudios recientes han estimado que casi el 50% de ellos desarrollan eritrodisestesis palmoplantar, una reacción cutánea adversa también conocida como síndrome mano-pie, que puede presentar síntomas más leves o graves. Hasta un 17% de ellos desarrolla la forma más severa de la enfermedad, en la que pueden llegar a experimentar un dolor intenso en las extremidades que les incapacita para usar las manos o caminar. Esto hace necesario reducir la dosis o incluso suspender el tratamiento, con las graves consecuencias que

representa para los pacientes oncológicos.



Por ello, existe una necesidad urgente de encontrar marcadores predictivos que identifiquen qué pacientes desarrollarán esta toxicidad antes de iniciar el tratamiento. Esta información permitiría clasificarlos en función del riesgo que tienen de desarrollarla y, por tanto, poder personalizar su tratamiento.

Ahora, un equipo liderado por Anna González-Neira, jefa de la Unidad de Genotipado Humano - CEGEN del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), ha identificado variantes genéticas que harían que determinados pacientes tengan una predisposición genética a experimentar esta reacción adversa a la capecitabina. El

trabajo se publica en la revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.

El equipo ha llevado a cabo un estudio de asociación (Genome-Wide Association Study; GWAS) analizando más de 600.000 variantes genéticas distribuidas a lo largo del genoma de 166 pacientes que habían recibido capecitabina procedentes de tres grandes hospitales: el Hospital Universitario Gregorio Marañón, el Hospital Virgen de la Victoria y el Hospital Clínico San Carlos.

“Mediante este análisis, pudimos identificar variantes genéticas reguladoras que afectarían a los niveles de RNA mensajero del gen CDH4, que codifica una proteína clave para el mantenimiento de la integridad de la piel”, explica Anna González Neira, autora principal del estudio. “Esta asociación fue confirmada en un grupo de 85 nuevos pacientes y validada con diferentes estudios funcionales”.

El gen CDH4 codifica R-cadherina, una proteína que se encuentra localizada en la epidermis y que juega un papel muy relevante en la integridad de la piel. El equipo observó que determinados pacientes, precisamente aquellos que desarrollaban síndrome mano-pie tras ser tratados con capecitabina, poseen variantes genéticas que causan alteraciones en la expresión del gen CDH4 haciendo que los niveles de esta

importante proteína sean menores que en el resto de los pacientes.

“Además, en cultivos de células humanas encontramos que esta disminución de los niveles de R-cadherina también provoca una reducción de los niveles de involucrina, otra proteína de la piel que es esencial para la función de barrera cutánea”, continúa González-Neira.

Estudiando la piel de los pacientes oncológicos, los autores de la investigación descubrieron que aquellos pacientes que portan el alelo de riesgo del síndrome mano-pie presenta niveles bajos de R-cadherina e involucrina antes del tratamiento con capecitabina. Los resultados apuntan, por lo tanto, a que estos niveles bajos debido a factores genéticos contribuirían a aumentar el efecto citotóxico del fármaco, poniendo en riesgo la integridad de la barrera epidérmica de la piel. “Este efecto podría ser particularmente dramático en las palmas de las manos y las plantas de los pies debido a la más alta tasa de división celular epidérmica, fuerzas gravitacionales y temperatura de estas extremidades, así como por una mayor concentración de fármacos en las glándulas sudoríparas de estas zonas”.

El hallazgo determina así marcadores genéticos que, junto con los niveles de las proteínas R-cadherina e involucrina,

constituirían nuevos biomarcadores predictivos que podrían ser utilizados para clasificar a los pacientes con mayor riesgo genético a desarrollar esta toxicidad: "Esto permitiría a los oncólogos clínicos convertirles en candidatos a aplicar medidas preventivas, como la disminución de la dosis o el tratamiento con fármacos alternativos".

Ejercicio físico en pacientes de cáncer: estas son las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica

vitonica.com

Sabemos que la práctica de ejercicio físico tiene beneficios para reducir el riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer.



Sin embargo, no sabemos tanto sobre el efecto que hacer ejercicio tiene en la evolución de un cáncer o en su reproducción posterior. Desde la SEOM indican que existen algunos estudios que señalan un menor riesgo de mortalidad y

recaída en pacientes de cáncer que practicaban ejercicio físico antes o después del diagnóstico de cáncer. Sin embargo, desde la SEOM señalan: "el impacto real del ejercicio físico sobre el riesgo de recaída y la mortalidad por cáncer no está bien definido". Aunque parece que, efectivamente, hay beneficios de la práctica del deporte, en palabras de los elaboradores de esta revisión: "se necesitan estudios de intervención con medidas fiables y objetivas de ejercicio físico en poblaciones homogéneas para confirmar los datos de los estudios observacionales y evaluar el efecto real del ejercicio en el pronóstico del cáncer".

En cualquier caso, existe una nueva área del cuidado del cáncer conocido como "oncología del ejercicio" que, según explican desde la Sociedad Española de Oncología Médica: "tiene el objetivo de la introducción apropiada y racional de programas de ejercicio en el tratamiento general de los pacientes con cáncer para aprovechar los numerosos beneficios asociados con el ejercicio físico".

En estos casos, se trabajaría de manera colaborativa entre especialistas de la rehabilitación, fisioterapeutas, fisiólogos del ejercicio, oncólogos y radiooncólogos. Lo que sí aseguran es que: "es importante destacar

que el ejercicio es factible, efectivo y seguro en pacientes con cáncer durante el curso de la enfermedad". Eso sí, existen recomendaciones específicas y concretas para los diferentes momentos de la enfermedad.

Desde la SEOM especifican: "los programas de ejercicios en pacientes con cáncer son factibles a lo largo del curso de la enfermedad, incluido el período prequirúrgico, durante el tratamiento médico antitumoral adyuvante (incluida la quimioterapia) y en los sobrevivientes de cáncer".

En cualquier caso, indican que la dosis-respuesta al ejercicio y el mejor tipo de ejercicio en términos de duración e intensidad siguen sin estar claros. Esto dificulta un poco el momento de ofrecer recomendaciones y/o pautas concretas a los pacientes y la supervisión del mismo.

Por ello, desde este análisis de la SEOM recomiendan: "diferenciar entre pacientes que claramente necesitan asesoramiento especializado – de un especialista en ejercicio oncológico – (como aquellos en tratamiento activo o pacientes metastásicos, y todos los pacientes con efectos secundarios que los limitan físicamente) y pacientes que no lo necesitan (supervivencia con efectos secundarios limitados)".

Es decir, el estado del paciente determinará si es mejor recibir asesoramiento concreto o no. En el caso de los segundos: "el control de los pacientes por parte de médicos informados podría ser suficiente para lograr resultados razonables". Para estos pacientes, actividades como alcanzar los 10.000 pasos podrían ser un objetivo perfectamente razonable, según indican desde la Sociedad Española de Oncología Médica.

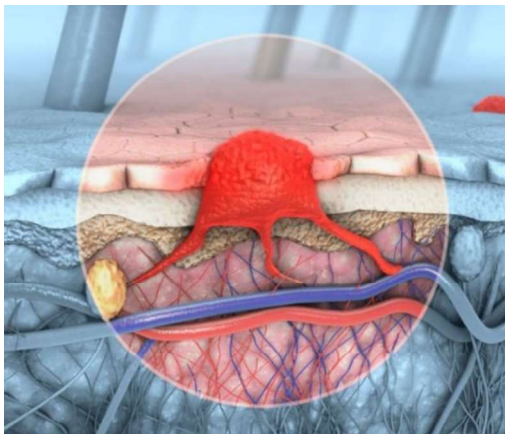
Además de eso, otras actividades como 30 minutos de ejercicio aeróbico tres veces al día en intensidad moderada, 25 minutos de este tipo de ejercicio dos veces a la semana en intensidad alta, o 25 minutos de ejercicios de fuerza, una vez a la semana, serían buenas opciones.

Dependiendo del momento de la enfermedad en la que nos encontremos, las recomendaciones y necesidades serán diferentes. De nuevo, y como indican desde la SEOM, probablemente necesitemos las recomendaciones de un experto en ejercicio oncológico ya que otras variables como si existen comorbilidades como enfermedades cardíacas, problemas metabólicos, condiciones físicas específicas, efectos secundarios incapacitantes, etc., influirán en las recomendaciones.

Científicos españoles descubren cómo el melanoma logra "engañar" al sistema inmunológico

columnacero.com

En la guerra contra el cáncer, un grupo de científicos españoles ha dado un paso importante al descubrir cómo las células cancerígenas del melanoma usan una proteína en especial para eludir la respuesta del sistema inmunológico y seguir creciendo.



El camuflaje lo consiguen gracias a la proteína Midkine, la cual altera el sistema inmune de la persona a tal punto que no solo no reconoce a las células malignas, sino que ayuda a propagar la inflamación de la zona afectada.

El hallazgo es fruto del trabajo de los científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) tras varios años de investigaciones. Ellos descubrieron que, en el caso del cáncer a la piel, el sistema inmunológico no solo no ataca, sino que se convierte en un

aliado perverso del tumor maligno. De esta forma, los especialistas no podían hacer un diagnóstico oportuno al paciente hasta que el cáncer de piel provocaba metástasis.

La científica Marisol Soengas, jefa del Grupo de Melanoma del CNIO, explica que una vez bloqueada la proteína Midkine, importantes células inmunes como los macrófagos y los linfocitos T, reinician su labor de vigilancia, detectan al intruso y atacan al tumor.

El rastreo de Midkine empezó en el año 2017 cuando los científicos se dieron cuenta que la metástasis del melanoma estaba relacionada con mayores niveles de esta proteína. Mientras mayor es su presencia en el organismo, existe un mayor potencial de la diseminación de las células cancerígenas hacia otras zonas del cuerpo.

Tras descubrirse esta estrategia en esta enfermedad en particular, las investigaciones médicas se intensificarán para descubrir si otros tipos de cáncer también utilizan el mismo mecanismo de defensa para ocultarse del ataque del sistema inmunológico.

De conseguir mayores descubrimientos, se avanzaría en la detección temprana de la enfermedad, así como, en el tipo de tratamiento que necesita la persona para que esta vez su propio sistema inmunológico lo

proteja y no se convierta en un aliado del cáncer.

En tanto se esperan mayores resultados en las investigaciones, los especialistas recuerdan que las personas también pueden hacer su parte y reforzar el sistema inmunológico con una alimentación saludable y el uso adecuado de suplementos de vitaminas.

Golpe español al cáncer de pulmón: convierten en curable un tipo de tumor letal

elespanol.com

Un equipo de investigadores españoles ha descubierto que la administración de quimio-inmunoterapia antes de operar un cáncer de pulmón aumenta de una forma significativa la tasa de supervivencia de los pacientes; un cambio que vuelve "curables" tumores que en su mayoría son "letales" en la actualidad.



En España murieron 17.181 personas por esta enfermedad en 2018.

La revista The Lancet Oncology ha publicado los resultados del estudio "NADIM" que han realizado

investigadores del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), unos resultados que abren la puerta a un cambio en el abordaje terapéutico de los tumores de pulmón cuando se encuentra en estadios intermedios.

La investigación, que según sus autores es pionera a nivel mundial, arroja resultados en supervivencia que duplican los obtenidos hasta ahora con el tratamiento tradicional para tratar ese tipo de tumores (quimioterapia tras la cirugía). El estudio se ha centrado en los pacientes con cáncer de pulmón en estadios intermedios -aquellos que pueden ser operados, pero en los que el tumor ya se ha diseminado a ganglios circundantes.

"Estamos hablando de volver curables tumores potencial y mayoritariamente letales", ha afirmado el doctor Mariano Provencio, presidente del Grupo e investigador principal, en una nota de prensa.

El estudio ha arrojado datos muy esperanzadores para este tipo de pacientes: el 89,9 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio sobrevivió a los dos años y un 77 por ciento no tuvo progresión de la enfermedad en este periodo. Además, un 63,4 por ciento de los pacientes incluidos tuvo una respuesta patológica completa del tumor cuando se realizó la cirugía (ausencia del tumor).

"Estas tasas suponen casi el doble de supervivencia de lo registrado hasta ahora con el abordaje tradicional. Esto es importante porque sólo un 30 por ciento de los pacientes sobrevivía a los tres años", ha precisado el presidente del GECP.

El estudio "NADIM" también ha evaluado la seguridad de este esquema de tratamiento y los investigadores han concluido que es seguro. "Los efectos secundarios del tratamiento sólo se dieron en el 30 por ciento de los pacientes y no interfirieron en la cirugía posterior", ha explicado Provencio. Los investigadores consideran además que esta estrategia proporciona protección al paciente ya que la presencia de la masa tumoral completa al inicio de la inmunoterapia permite la inducción de una respuesta antitumoral adaptativa más fuerte y el desarrollo temprano de la memoria inmune que puede proporcionar protección a largo plazo al paciente.

El GECP ha recordado que el cáncer de pulmón, pese a diagnosticarse en estadios localmente avanzados, es una enfermedad "terminal", con pocas perspectivas de supervivencia a largo plazo.

Mariano Provencio ha subrayado que "las investigaciones hasta ahora se habían focalizado en fases avanzadas del tumor, por lo que en los últimos 20 años no había habido ningún avance".

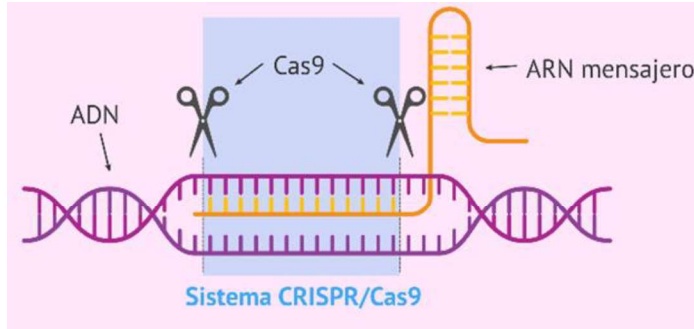
"El estudio NADIM es la primera investigación a nivel mundial que ha analizado los beneficios (viabilidad, seguridad, eficacia y supervivencia) de administrar quimio-inmunoterapia antes de cirugía a pacientes con cáncer de pulmón en estadios iniciales o localmente avanzados", ha destacado Provencio. Y ha recordado que hasta ahora no se había testado la eficacia de este tratamiento y los pronósticos de supervivencia y curación en este grupo de pacientes (el 20% de todos los casos) "eran muy pobres", concluye Provencio.

Utilizan el sistema CRISPR para eliminar células tumorales sin tocar sanas

efe.com

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han logrado eliminar los llamados genes de fusión en ratones utilizando la técnica de edición genética CRISPR/Cas9, un avance que en el futuro podría facilitar el desarrollo de terapias oncológicas para eliminar tumores sin afectar a las células sanas.

La herramienta de edición génica CRISPR/Cas9 es uno de los enfoques más prometedores para la investigación de enfermedades genéticas como el cáncer, recuerda el CNIO en una nota.



Los genes de fusión son el resultado de la unión errónea de fragmentos de ADN procedentes de dos genes distintos, una alteración que ocurre por azar en el proceso de división celular.

Si la célula no puede sacar ningún provecho del error, las células portadoras mueren y estos genes son eliminados, pero cuando confieren una ventaja de supervivencia, la célula portadora se multiplica y los genes de fusión y las proteínas que codifican se convierten en el evento iniciador de un cáncer.

Los genes de fusión originan hasta un 20% de todos los cánceres, sobre todo de los sarcomas y leucemias infantiles, pero también de tumores de próstata, mama, pulmón y cerebro, entre otros.

Ahora, la Unidad de Citogenética Molecular que dirige Sandra Rodríguez-Perales en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha logrado eliminar estos genes con CRISPR/Cas9, un avance que se publica hoy en Nature Communications.

Como solo están presentes en células tumorales, los genes de fusión son de gran interés para la

comunidad científica, que quiere convertirlos en dianas terapéuticas altamente específicas para que solo actúen sobre el tumor y no produzcan efectos en las células sanas, apunta la nota.

Además, gracias a la tecnología CRISPR, los investigadores pueden dirigirse a secuencias concretas del genoma y, como si estuvieran utilizando unas tijeras moleculares, cortar y pegar fragmentos de ADN y así modificar el genoma de manera controlada.

En el estudio del CNIO, los investigadores han trabajado con líneas celulares y modelos de ratón de sarcoma de Ewing y leucemia mieloide crónica, en los que han conseguido eliminar las células tumorales cortando los genes de fusión, inicio del tumor.

Es la primera vez que se tiene éxito aplicando CRISPR para la eliminación selectiva de genes de fusión en células tumorales.

Estrategias previas de otros equipos de investigación se basan en modificar el punto de unión de los dos genes implicados en la fusión para introducir una secuencia de ADN que induzca la muerte celular pero el problema es que introducir secuencias externas ha demostrado ser muy poco eficaz para eliminar tumores.

Los investigadores del CNIO han utilizado otra aproximación totalmente distinta para inducir que la célula tumoral se autodestruya. "Nuestra estrategia ha consistido en hacer dos cortes en intrones, regiones no codificantes del gen, localizados a ambos extremos del gen de fusión. De este modo, la célula al intentar reparar por sí sola esas roturas, unirá los extremos cortados produciendo la eliminación completa del gen de fusión que se localiza en medio", explica Raúl Torres-Ruiz, coautor del trabajo.

Y como este gen es esencial para su supervivencia, la reparación induce automáticamente la muerte de la célula tumoral. "En próximos pasos, seguiremos haciendo estudios para analizar la seguridad y eficiencia de nuestra aproximación", continúa Rodríguez-Perales.

"Estos pasos son indispensables para conocer si nuestra aproximación pudiese ser trasladable en un futuro a un potencial tratamiento clínico. Además, estudiar si nuestra estrategia, que ya hemos visto que funciona en sarcoma de Ewing y leucemia mieloide crónica, también es efectiva en otros tipos de cáncer causados por genes de fusión y para los que ahora mismo no hay terapias eficaces", concluye.

Consiguen crear anticuerpos que reconocen células tumorales, clave para la vacuna contra el cáncer

huffingtonpost.es

Científicos de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla, en colaboración con otros expertos nacionales e internacionales, han publicado un estudio en el que afirman que han conseguido generar anticuerpos que reconocen células tumorales humanas, lo que se considera un nuevo avance en la vacuna contra el cáncer.

Estos anticuerpos reconocen específicamente fragmentos de glicoproteínas que se sobreexpresan en las células malignas como consecuencia de alteraciones en el procesado de los carbohidratos, según ha explicado la Universidad.

Los anticuerpos se unen a un fragmento conocido como antígeno Tn, que está formado por una unidad del carbohidrato N-acetilgalactosamina y el aminoácido serina o treonina.



Para conseguir la posible vacuna, se reemplazó la unidad de N acetilgalactosamina presente en este antígeno por un fragmento de estructura similar, metabólicamente estable, y se preparó un glicopéptido antigénico que se combinó finalmente con una proteína presente en la lapa californiana que amplifica la respuesta inmune.

“Sabíamos que este glicopéptido está sobreexpresado en células tumorales y que nuestro sistema inmune genera anticuerpos naturales, pero, desafortunadamente, no somos capaces de eliminar completamente el tumor por nosotros mismos”, según Carmen Ortiz, investigadora de la Universidad de Sevilla.

“El glicopéptido no natural publicado en este trabajo está diseñado para provocar una respuesta inmune eficaz que pueda

utilizarse como vacuna contra el cáncer”, ha añadido Ortiz.

El antígeno Tn es uno de los marcadores de cáncer más extendido entre diferentes tumores, incluyendo cáncer de próstata, de mama o de colon, que son los de mayor prevalencia.

La preparación de la vacuna se ha desarrollado en tres fases: en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del compuesto análogo al carbohidrato presente en el antígeno Tn, en concreto un derivado de sp2 iminoazúcar.

Luego se incorporó el iminoazúcar en una cadena peptídica utilizando un sintetizador automático de péptidos y, por último, se combinó con la proteína KLH presente en la lapa californiana mediante métodos químicos.

Una vez preparada la vacuna, se inyectó en ratones durante un periodo de ocho semanas para inmunizarlos, y tras esta etapa, se aislaron los anticuerpos del suero sanguíneo de los animales, se purificaron y se confirmó que reconocían eficazmente células tumorales humanas.

El siguiente paso para avanzar a estudios preclínicos requiere la preparación a mayor escala de la vacuna y la realización de experimentos que demuestren su eficacia en tumores humanos implantados en animales.

“Todos somos conscientes, más aún en estos días, de que el

desarrollo de una vacuna y de cualquier medicamento requiere un periodo de tiempo relativamente largo con objeto de garantizar su seguridad, que en condiciones normales es como mínimo de cinco años”, hace hincapié esta investigadora.

El artículo nace de un trabajo multicolaborativo en el que participan grupos de investigación de la Universidad de La Rioja, Universidad de Zaragoza, CIC BioGUNE y CSIC, así como de centros extranjeros (Universidad de Lisboa, Universidad de Cambridge, Universidad Hokkaido y Universidad de Copenhague).

Pacientes supervivientes excepcionales arrojan pistas para mejorar los tratamientos de cáncer

lavanguardia.com

El glioblastoma es el tumor cerebral más agresivo, común y letal. A pesar del desarrollo de tratamientos de última generación, las personas a quienes se les diagnostica tienen una esperanza de vida media de tan solo 14 meses. Sin embargo, hay excepciones. Existe un grupo muy reducido de pacientes -uno de cada 10 aproximadamente- que tienen una supervivencia al menos tres veces mayor que el resto de los individuos. Cuando reciben el tratamiento, sus tumores se reducen e incluso desaparecen

contra todo pronóstico. Y eso no solo ocurre en glioblastoma, sino también en otros tumores de estadio avanzado y extendidos, como mama, pulmón, páncreas,



entre otros.

Durante años, ese fenómeno había sido un misterio para los médicos, que se referían de forma coloquial a este subgrupo de pacientes oncológicos como 'Lázaro', en referencia al personaje bíblico que vuelve a la vida. Ahora, un estudio internacional, liderado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y con participación del Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), ha logrado desvelar parte de ese enigma.

Han analizado las mutaciones y alteraciones genéticas y epigenéticas de 111 pacientes 'Lázaro' y sus resultados, publicados en la revista *Cancer Cell*, ofrecen datos útiles para mejorar los tratamientos actuales de cáncer.

“Lo que hemos visto es que estas personas [los respondedores excepcionales] son afortunadas,

porque el tumor que tienen ha acumulado por azar defectos genéticos y epigenéticos que hacen que sea hipersensible al tratamiento y que se acabe deshaciendo, como si fuera un helado en verano”, afirma el investigador Icrea Manel Esteller, director del ICJ.

En el estudio, los científicos estudiaron muestras de tumores de estos respondedores excepcionales, su ADN, a las alteraciones genéticas y epigenéticas, y también las células inmunitarias que estaban alrededor o incluso dentro de los tumores. En 26 casos fueron capaces de identificar cuatro alteraciones y mutaciones que explican el comportamiento de estos cánceres. Para empezar, hallaron defectos moleculares que impiden a la célula cancerosa reparar su ADN, por lo que, al administrar fármacos dirigidos contra la genética tumoral, las células malignas son incapaces de reparar los daños y mueren. Por ejemplo, en el artículo científico incluyen el caso de una persona con glioblastoma, viva 10 años después de haber sido tratada con el quimioterápico temozolomide, que, precisamente, daña el ADN de las células tumorales.

En segundo lugar, vieron que algunos tumores son completamente adictos a unas determinadas vías celulares, que,

si se eliminan con fármacos, impiden al tumor seguir creciendo. En tercer lugar, los investigadores observaron que algunas mutaciones permiten que el sistema inmunitario vea más fácilmente al tumor, que entonces pone en marcha una respuesta y le envía linfocitos B y las llamadas células NK o asesinas naturales a destruirlo.

Y, por último, los científicos han observado que algunos tumores, a pesar de haber generado metástasis, se dividen y crecen muy lentamente, lo que explicaría que las personas que los padecen tengan una supervivencia media superior a la de otras con tumores similares.

“Todos esos cambios moleculares en el tumor pueden explicar por qué un fármaco funciona para algunas personas, pero no para la mayoría”, señala Esteller, para quien estos resultados abren una vía prometedora para personalizar más los tratamientos para tumores de estadio avanzado y metástasis. “Podríamos pensar en inducir otras alteraciones moleculares en el tumor para crear un paciente ‘Lázaro’ que respondiera muy bien a un tratamiento diseñado, por ejemplo, contra una vía celular concreta”.

Aún así, de los 111 respondedores excepcionales del estudio, los investigadores no lograron saber qué sucedía en los 85 casos

restantes. Los datos moleculares que obtuvieron no fueron suficientes para permitir extraer ninguna conclusión.

“Por el momento, solo hemos mirado expresión y mutaciones, pero no componentes celulares, modificaciones de ARN, proteómica y un largo etcétera. Incluyendo

todo eso podríamos llegar a saber qué ocurre en el 50% de los casos de pacientes Lázaro”, indica Esteller, que añade que el estudio, que comenzó en 2014, continúa precisamente para intentar ampliar la muestra de pacientes y analizar más marcadores que permitan extrapolar resultados a la población.