

## PROPUESTA 2. Inmunoterapia adyuvante/neoadyuvante y vacunas contra el cáncer para mejorar la supervivencia del carcinoma hepatocelular

### Coordinadores de la propuesta

**Nombre y apellidos:** Dr. Josep M Llovet Bayer

**Email de contacto:** [jmllovet@clinic.cat](mailto:jmllovet@clinic.cat)

**Centro de investigación:** Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS)

**Nombre y apellidos:** Dr. Xosé R Bustelo

**Email de contacto:** [xbustelo@usal.es](mailto:xbustelo@usal.es)

**Centro de investigación:** Centro de Investigación del Cáncer (CSIC - Universidad de Salamanca)

### Objetivo principal del proyecto

Aumentar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma hepatocelular en estadios iniciales resecaados, mediante tratamiento neoadyuvante/adyuvante y vacunas contra el cáncer. Los estudios moleculares y experimentales determinarán los mecanismos de resistencia terapéutica y las alternativas para resolverlos.

### Resumen del proyecto

Las hipótesis del estudio se fundamentan en que a) la combinación de inmunoterapia y una vacuna contra el cáncer personalizada basada en RNA como tratamiento neoadyuvante/adyuvante reportará beneficios clínicos relevantes en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con resección, y b) mediante estudios genéticos de última generación, y estudios con organoides derivados de pacientes y modelos experimentales sofisticados, se identificarán tratamientos para superar la resistencia a los fármacos actuales. Los objetivos y métodos son:

**Objetivo #1 (estudio clínico):** Ensayo fase II (AECC-HCC-trial) que evaluará la eficacia y seguridad de la combinación del régimen atezolizumab con bevacizumab sólo o seguido de vacuna RNA personalizada, en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con resección y con alto riesgo de recidiva. El ensayo evaluará la supervivencia libre de recurrencia, la respuesta patológica y la seguridad del tratamiento. Se compararán 3 brazos: atezolizumab + bevacizumab adyuvante (12 meses), atezolizumab + bevacizumab neoadyuvante (2 meses) y adyuvante (10 meses) y atezolizumab + bevacizumab neoadyuvante (2 meses) y adyuvante (10 meses) junto a la vacuna personalizada.

**Objetivo #2 (estudio molecular):** Determinar los factores moleculares asociados a la recidiva mediante estudios de secuenciación celular y espacial, análisis

transcriptómicos y mutacionales, de microbioma y desarrollar biomarcadores mediante algoritmos de inteligencia artificial.

Objetivo #3 (estudio experimental): Estudiar los mecanismos de respuesta y resistencia a los tratamientos mediante una plataforma de microfluidos para testar fármacos en organoides derivados de pacientes (sangre o tejido), e identificar tratamientos para pacientes no respondedores. Asimismo, generaremos xenoinjertos derivados de pacientes para validar los tratamientos identificados.

### Definición del equipo de investigación multidisciplinar que se desea formar

El equipo de investigación tiene dos componentes principales:

- a) Investigadores involucrados en el ensayo clínico (objetivo #1): incluye médicos hepatólogos, oncólogos, inmunólogos, radiólogos, patólogos, así como personal de enfermería y coordinadores de ensayos clínicos. Se estima involucrar unos 15 centros y en cada centro habrá 2 coordinadores (un cirujano y un médico). Esta parte estará liderada por un coordinador del proyecto y un coordinador-adjunto
- b) Investigadores involucrados en los estudios moleculares (objetivo #2) y experimentales (objetivo #3). Se involucrarán investigadores de unos 10 centros de investigación expertos en estudios moleculares y experimentales. Estos investigadores son doctores en medicina, biología, biomedicina, biotecnología, inmunología y otras disciplinas del área biomédica. En cada centro habrá 1 coordinador. Esta parte estará liderada por los dos coordinadores del estudio, uno supervisando la parte molecular y el otro la parte experimental

Se creará un comité ejecutivo del estudio compuesto por 10 personas: los 2 coordinadores, el coordinador-adjunto, 3 representantes del ensayo clínico (1 cirujano, 1 hepatólogo y 1 oncólogo), 3 representantes de los estudios moleculares y experimentales, un coordinador científico, así como una secretaria.

### Dudas

Puede expresar su interés por unirse al equipo escribiendo directamente a los coordinadores del proyecto.

Para la resolución de **dudas acerca de la convocatoria** dirigirse a la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer:

Tel: 900 100 036

Email: [fundacion.cientifica@contraelcancer.es](mailto:fundacion.cientifica@contraelcancer.es)