



¿CÓMO SE INCLUYE LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL?



David Olmos MD PhD

Jefe de Grupo de Genómica y Terapéutica en Cáncer de Próstata
IIS Hospital 12 de Octubre (Imas12) - Hospital Universitario 12 de Octubre

Temas a Resolver

- ¿Cómo se desarrolla cuando la pregunta es traslacional?
- Manejo de muestras. Problemas logísticos.
- Presupuestos

26th MCCR - June 2026

Applications open at the beginning of December and close in late January



25th Workshop on Methods in Clinical Cancer Research

14 – 19 June 2025
Sint Michielsgestel, Netherlands



¿Cuál de estas es una pregunta traslacional?

- A) ¿Cuáles son los predictores analíticos de respuesta objetiva al tratamiento con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración?
- B) ¿Qué mutaciones somáticas se asocian con resistencia adquirida a inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata avanzado HRR mutado?
- C) ¿Cuál es la mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con enzalutamida en primera línea que presentan respuesta radiológica?
- D) ¿Qué esquema de dosificación de cabazitaxel reduce más la toxicidad hematológica en pacientes mayores de 75 años con mutaciones de PTEN?

¿Cuál de estas es una pregunta traslacional?

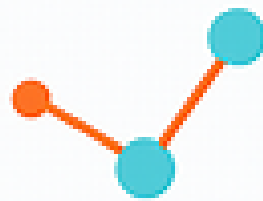
- A) ¿Cuáles son los predictores analíticos de respuesta objetiva al tratamiento con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración?
- B) ¿Qué mutaciones somáticas se asocian con resistencia adquirida a inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata avanzado HRR mutado?
- C) ¿Cuál es la mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con enzalutamida en primera línea que presentan respuesta radiológica?
- D) ¿Qué esquema de dosificación de cabazitaxel reduce más la toxicidad hematológica en pacientes mayores de 75 años con mutaciones de PTEN?

¿Qué hace que una pregunta sea traslacional?



No es solo clínica

No basta con medir eficacia, supervivencia o toxicidad.



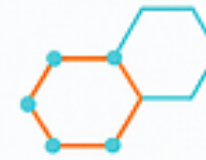
Busca entender mecanismos biológicos

¿Por qué responde un paciente? ¿Por qué progresa? ¿Que lo diferencia molecularmente?



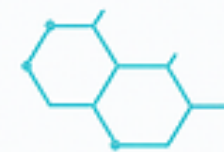
Integra variables moleculares y clínicas

Genómica, epigenética, proteómica, inmunología.... correlacionadas con desenlaces clínicos.



Genera conocimiento aplicable

Selección de pacientes, desarrollo de biomarcadores,



Requiere recogida de muestras y análisis especializado

Diseño adaptado, biobancos, plataformas analíticas, colaboración multidisciplinar.



Ejemplo correcto (Opción B):

¿Qué mutaciones somáticas se asocian con resistencia adquirida a inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata **avanzado**?

Pregunta traslacional; busca correlación molecular con fenómeno clínico, implica recogida de muestras, análisis genómico y generación de evidencia

¿Que es una pregunta traslacional?

Una **pregunta traslacional** en un ensayo clínico:

- no se limita a evaluar eficacia, seguridad o actividad de una intervención, sino que
- Busca entender los mecanismos biológicos que explican la respuesta clínica y/o Identificar biomarcadores predictivos o pronósticos, y trasladar este conocimiento al manejo del paciente

Otros ejemplos de preguntas traslacionales

¿Las mutaciones germinales en BRCA2 o ATM predicen mayor sensibilidad a inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración?

¿Los perfiles de metilación tumoral en pacientes menores de 55 años con cáncer de próstata permiten identificar subtipos con mayor agresividad clínica y peor pronóstico?

¿La expresión tumoral de PD-L1 y la carga mutacional total se asocian con respuesta clínica a inmunoterapia en cáncer de próstata avanzado con fenotipo neuroendocrino?

¿Cómo se desarrolla cuando la pregunta es traslacional?

- Integración en el diseño clínico
- Estrategia de recogida y procesamiento de muestras
- Plan estadístico y correlación clínica
- Colaboración multidisciplinar
- Estrategia de traslación

¿Integración de la pregunta en el ensayo clínico o estudio?

El tipo de pregunta traslacional **condiciona directamente el diseño del estudio**, especialmente si se formula como **objetivo principal**

- Si la pregunta es **hipótesis-driven** o de **validación**, debe integrarse como **objetivo principal**, lo que implica ajustar el diseño, el cálculo muestral y los criterios de inclusión
- Esto requiere una **definición clara del biomarcador**, su método de medición, y una estimación robusta del efecto esperado

¿Integración de la pregunta en el ensayo clínico o estudio?

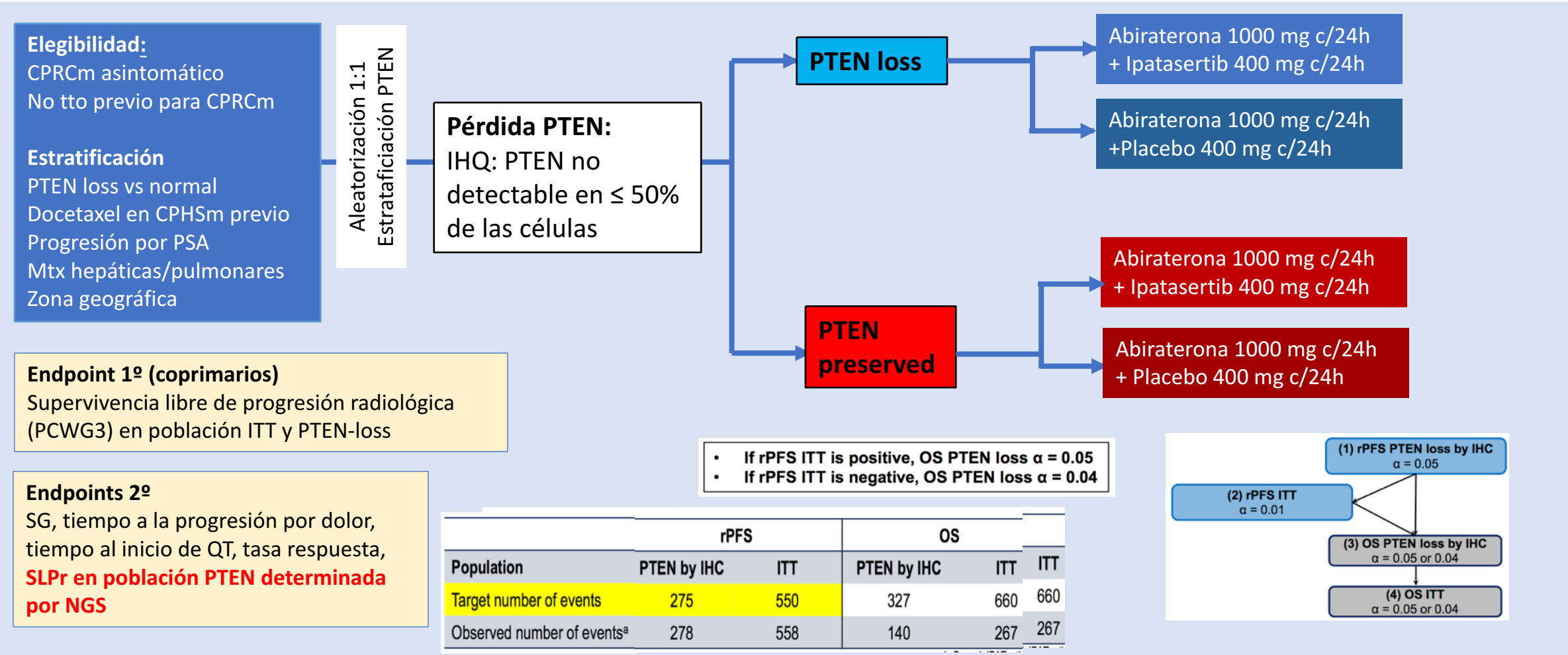
Si la pregunta traslacional se formula como **objetivo secundario o exploratorio**, el diseño puede ser más flexible.

- Dependerá de cuánto se conoce ya sobre el biomarcador/variable biológica a estudiar, su fiabilidad analítica y su relevancia clínica.
- Cuando existen **incertidumbres metodológicas o biológicas**, la aproximación debe ser **exploratoria**, orientada a generar hipótesis futuras más que a confirmar asociaciones.

**¿Es la pérdida de PTEN un
marcador predictivo para la adición
de PI3Ki/AKTi a ARPi?**

Abiraterona + Ipatasertib Ensayo IPATential 150

Ensayo fase III aleatorizado

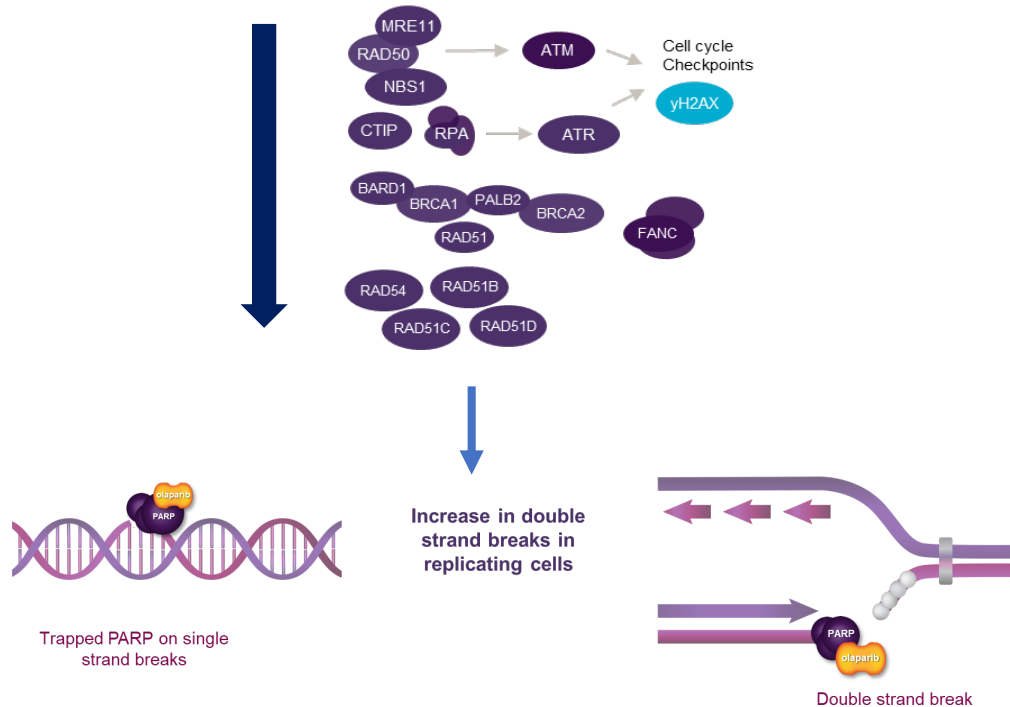


**¿Revierte la resistencia adquirida a
ADT+ARPi la adición de PARPi en
población no seleccionada y
porque mecanismo?**

From rationale for PARPi+NHA to trials

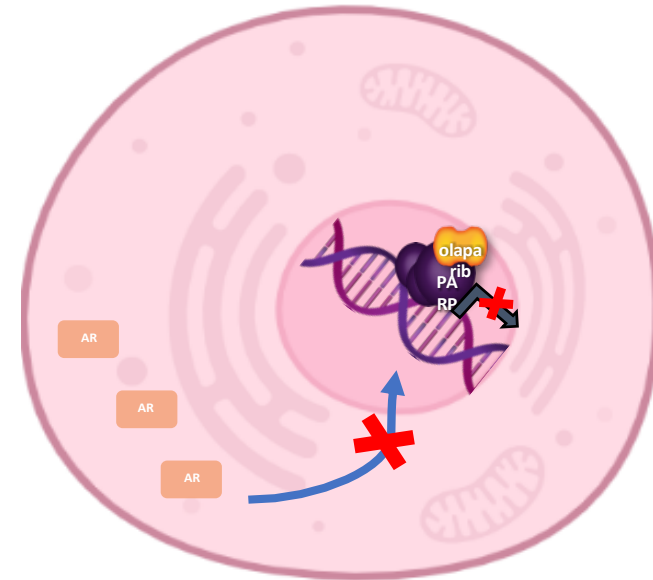
Enhancing DNA damage in DRD PrCa
Inducing synthetic lethality in DR competent cells

**NHA → DOWN REGULATION OF HRR
GENES IN PrCa CELLS⁷⁻⁸**



Enhancing AR signalling inhibition

AR can't be translocated to the nucleus because
lack of androgens (CYP17i) or AR inhibition (ARi)



PARP1 inhibition/trapping may impair the
transcriptional activity of AR translocated to the
nucleus

TALAPRO-2 - ¿higher signals of activity?

Enhancing DNA damage in DRD PrCa
Inducing synthetic lethality in DR competent cell

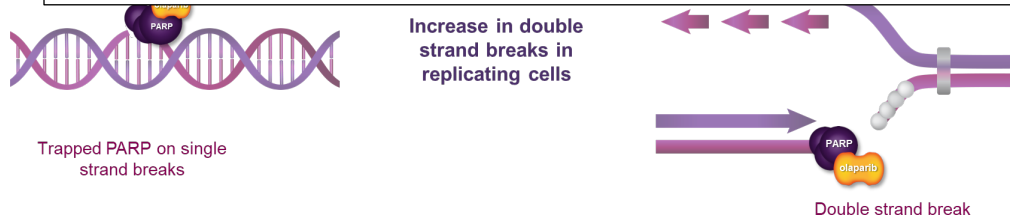
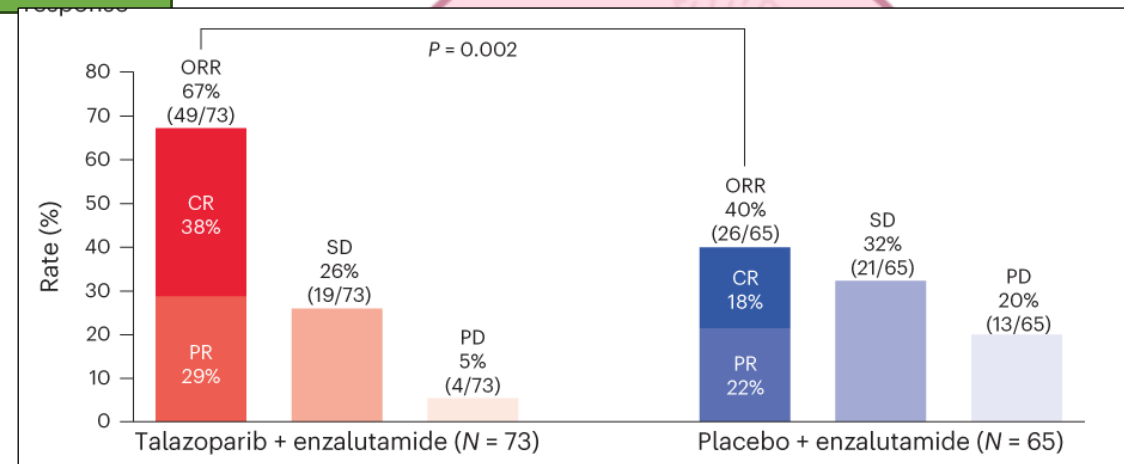
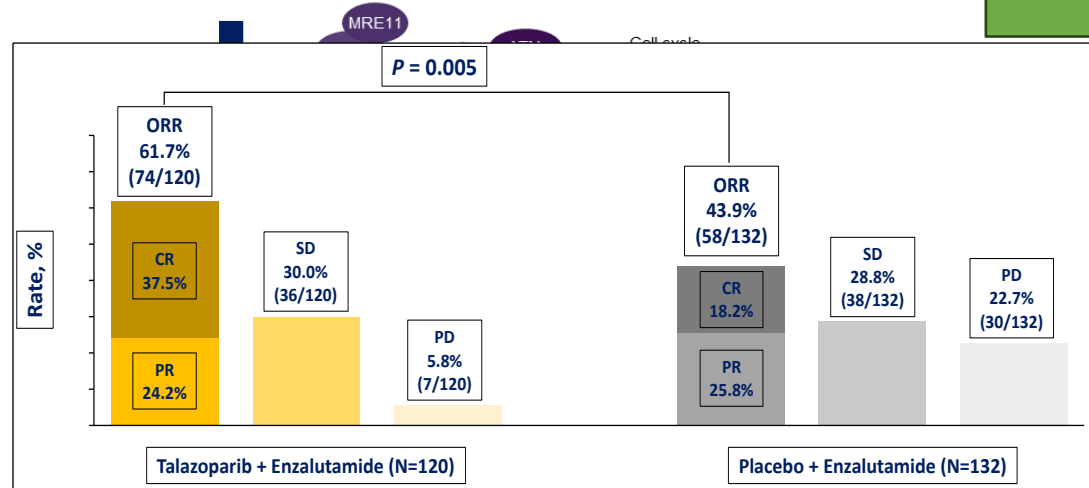
**NHA → DOWN REGULATION OF HRR
GENES IN PrCa CELLS⁷⁻⁸**

Better OS

Better rPFS

Enhancing AR signalling inhibition

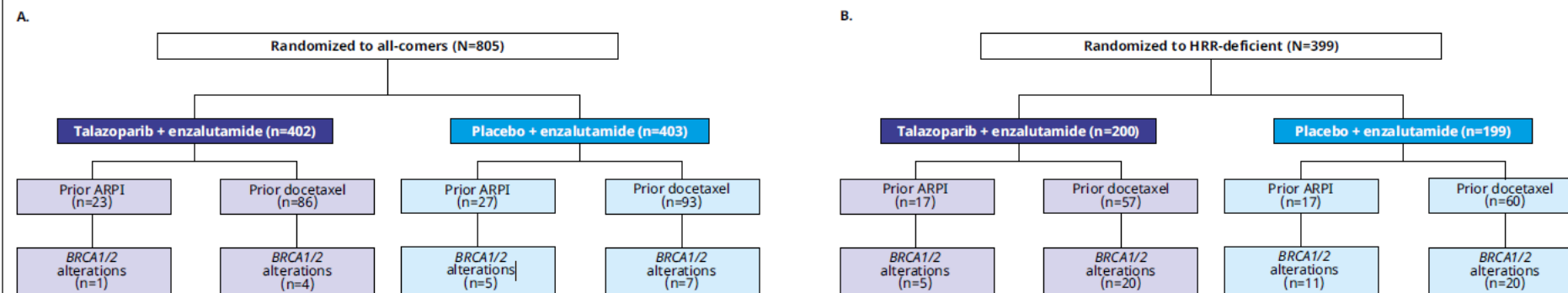
AR can't be translocated to the nucleus because
lack of androgens (CYP17i) or AR inhibition (ARi)



PARP1 inhibition/trapping may impair the
transcriptional activity of AR translocated to the
nucleus

Impacto de la exposición previa a ARPI en TALAPRO-2

Figure 1. Patient Population in TALAPRO-2 by Prior Therapy in A) the All-Comers Population and B) the HRR-Deficient Population



ARPI=androgen receptor pathway inhibitor; HRR=homologous recombination repair.

Figura extraída de Agarwal. N, et al. ESMO Congress 2024

Figure 2. BICR-Assessed rPFS (ITT All-Comers Population, Prior ARPI)

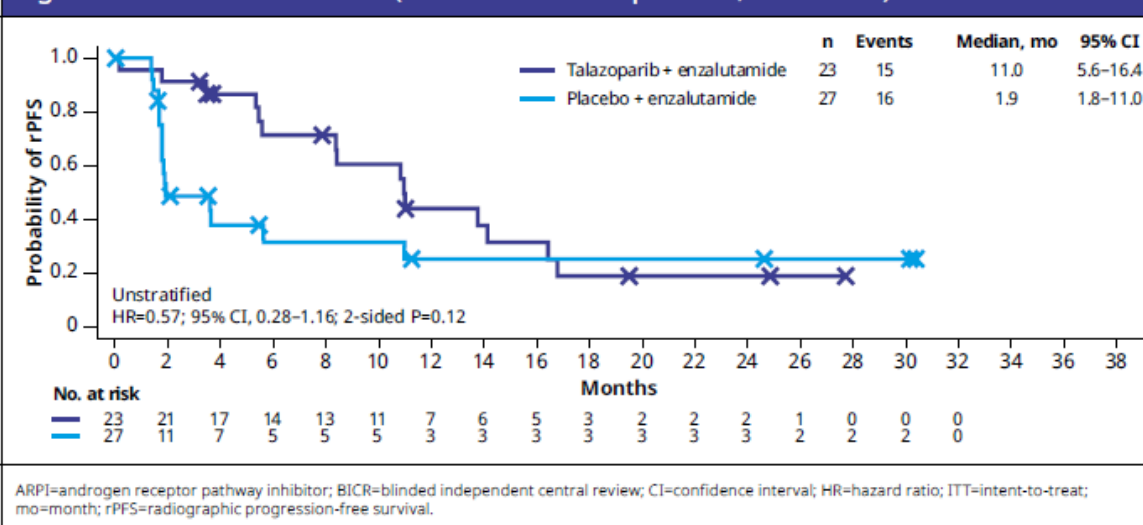


Figura extraída de Agarwal. N, et al. ESMO Congress 2024

Figure 4. BICR-Assessed rPFS (ITT HRR-deficient Population, Prior ARPI)

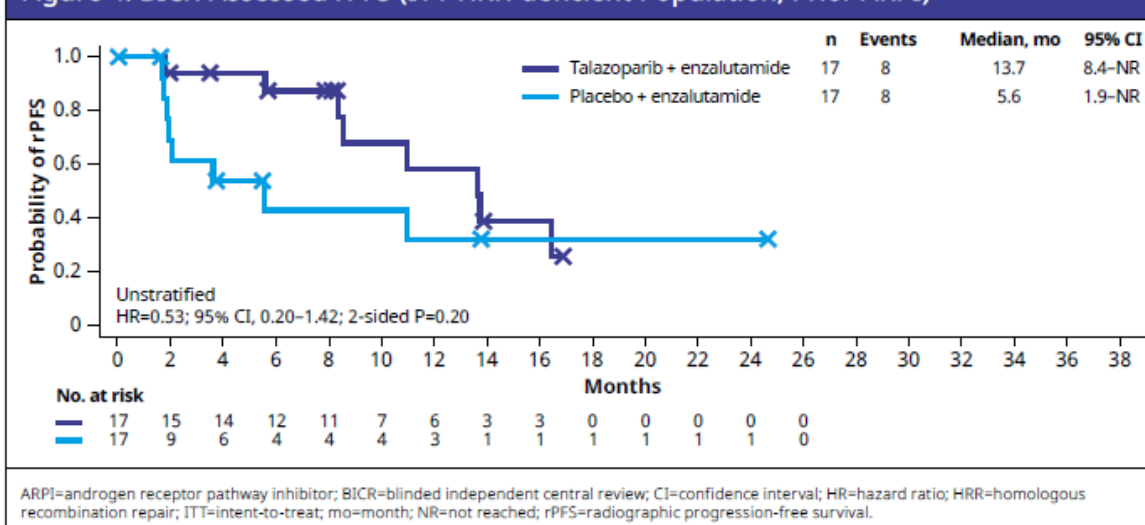
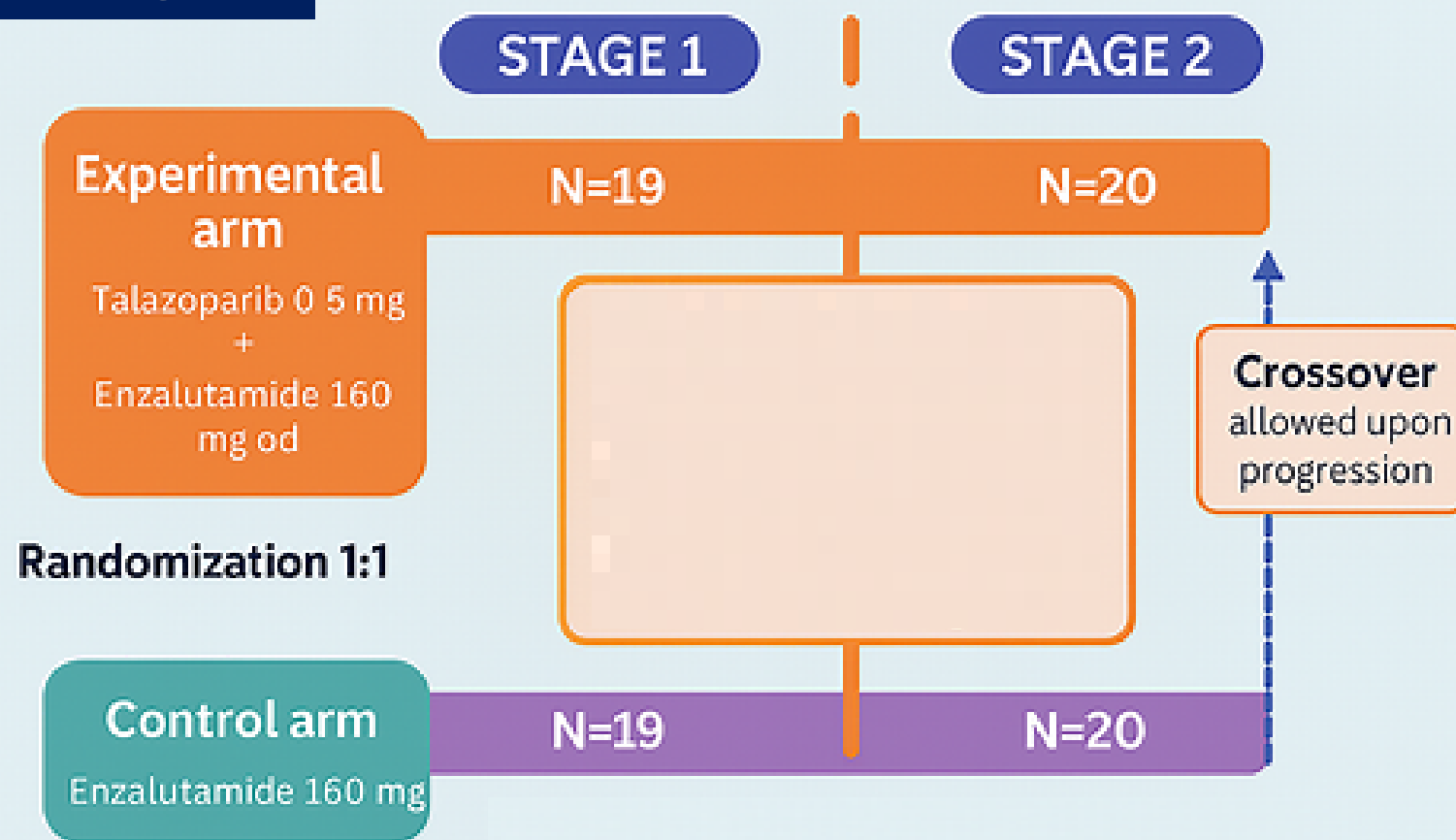


Figura extraída de Agarwal. N, et al. ESMO Congress 2024

TEAM PC study

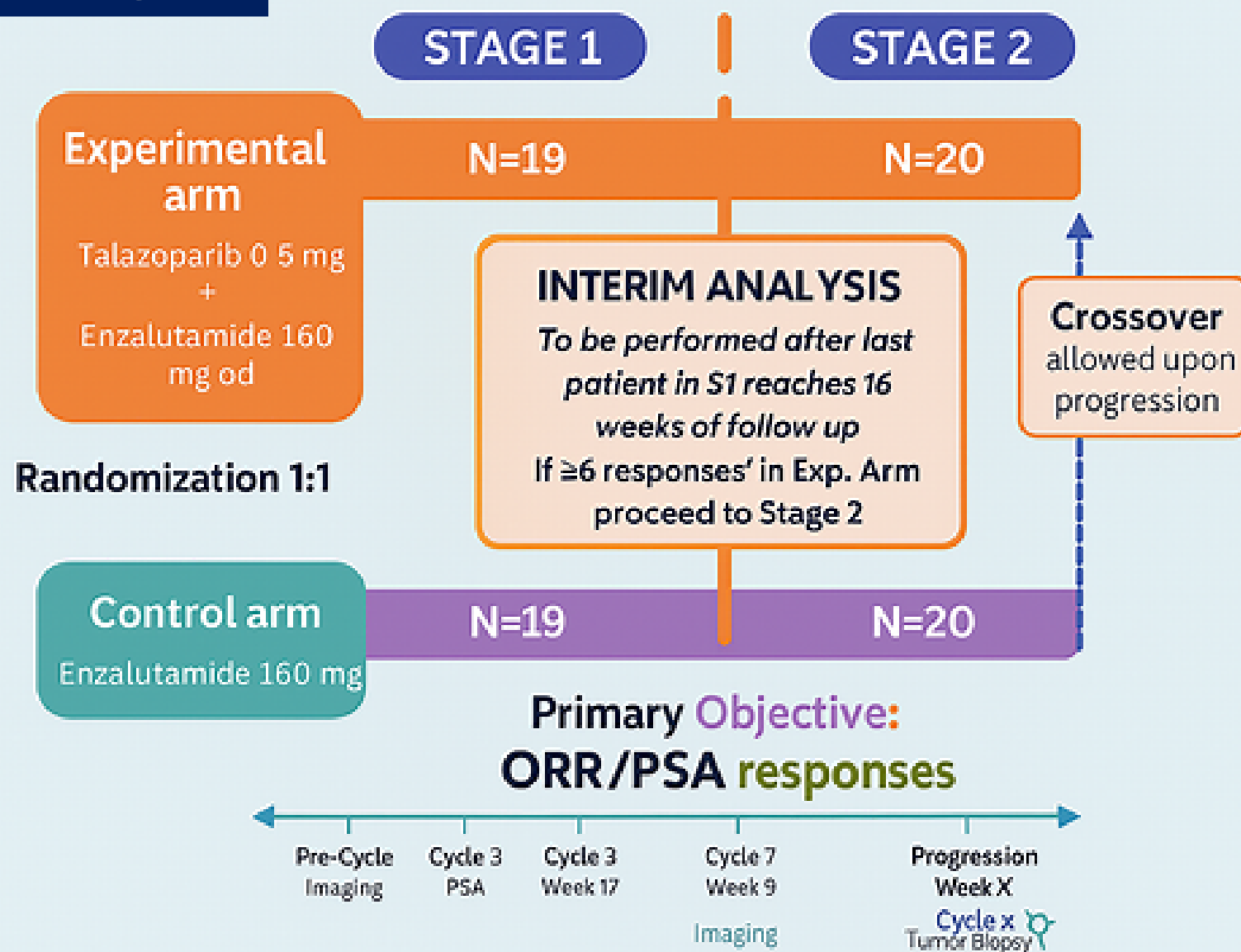


¿Cuál podría ser el objetivo principal de este estudio?

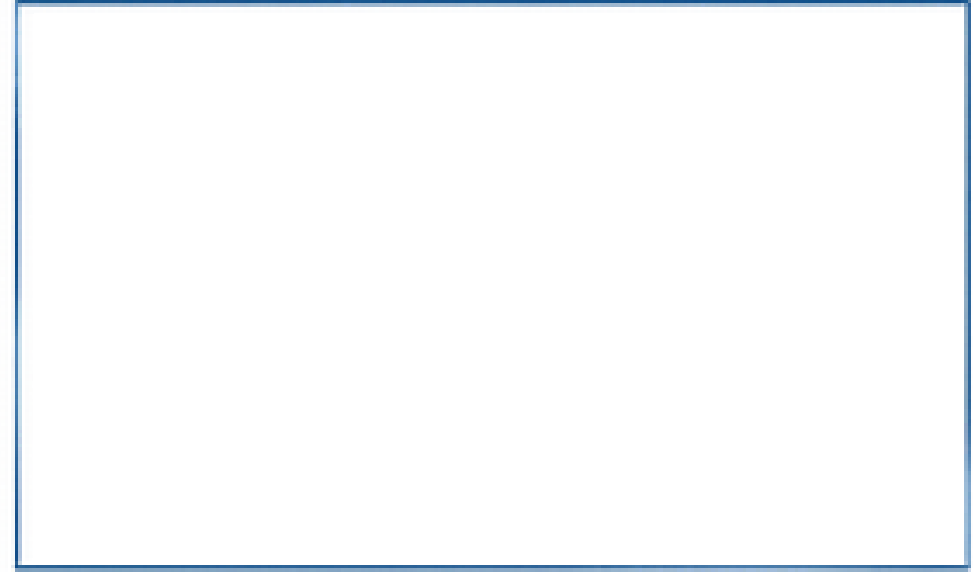
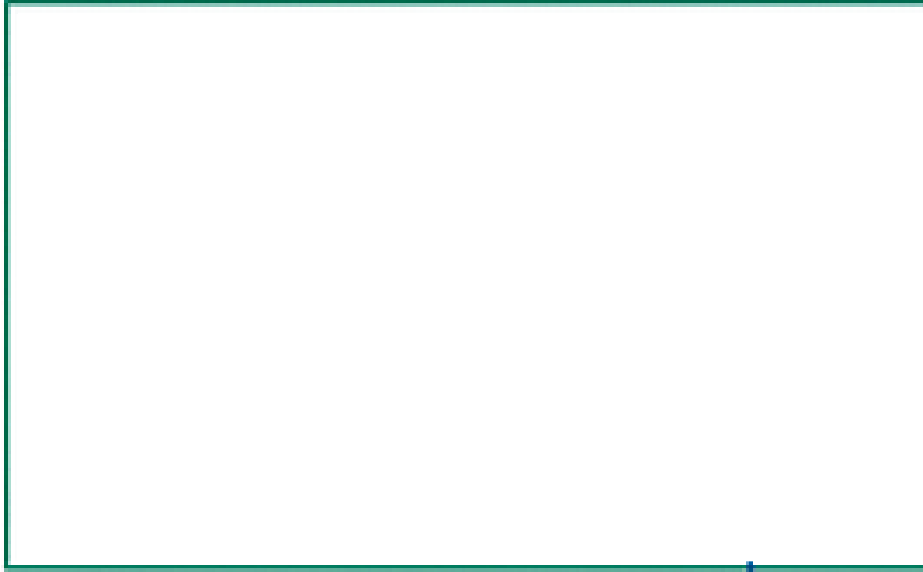
¿Cuál/cuáles podrán ser las preguntas traslacionales de este estudio?

¿Serían los objetivos traslacionales secundarios o exploratorios o será simplemente “Biobanking”?

TEAM PC study

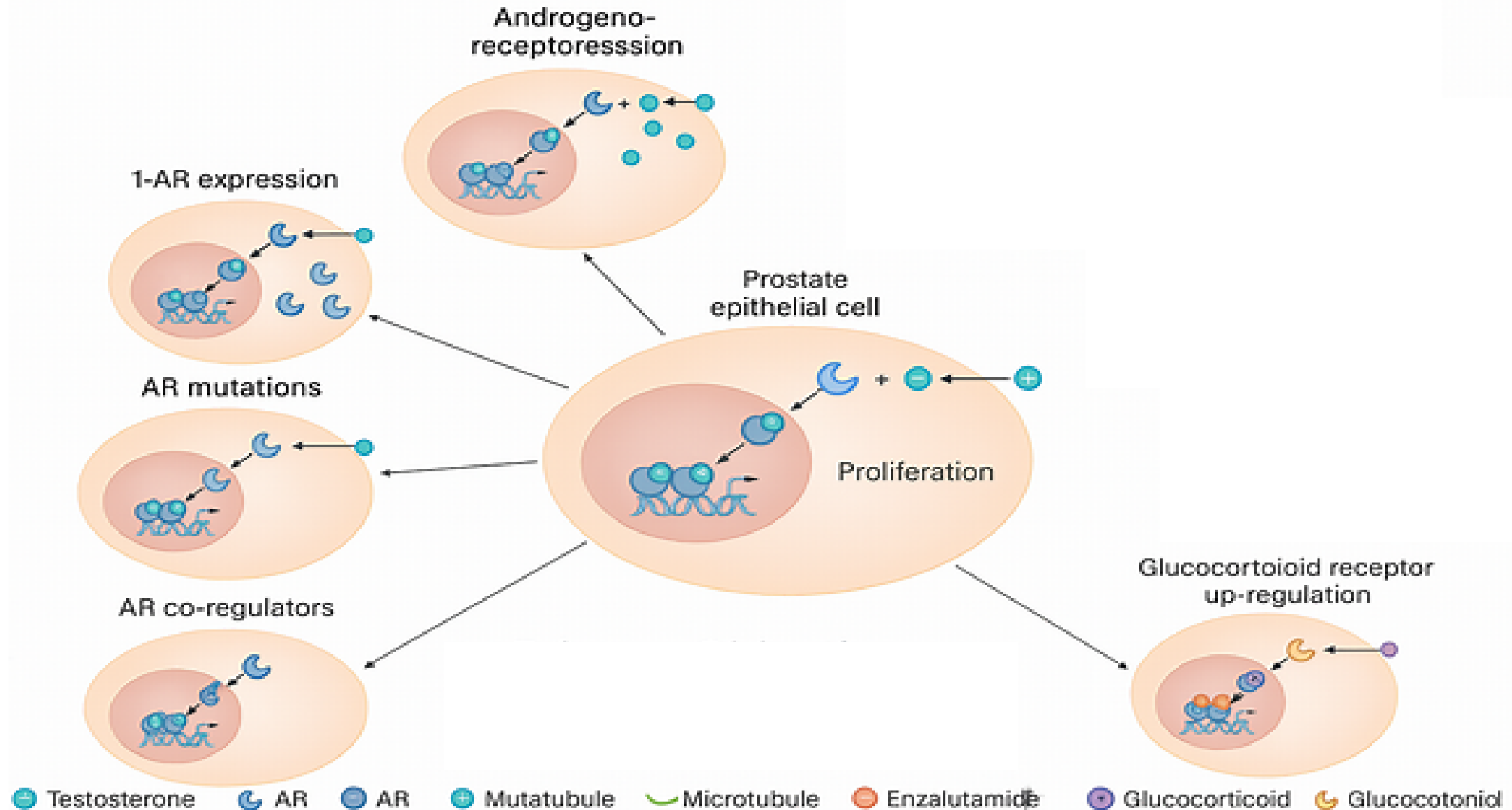


¿Revierte la resistencia adquirida a ADT+ARPi la adición de PARPi ?

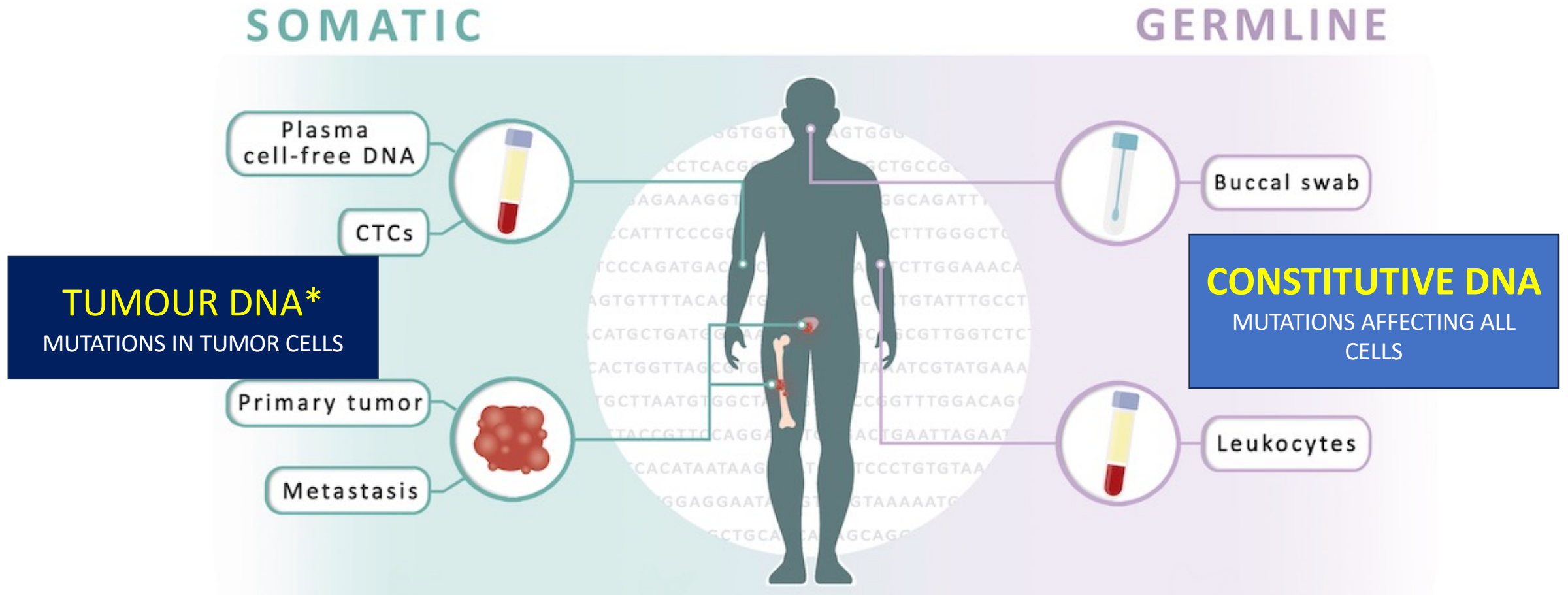


¿Cómo estudio el estado de la vía de AR?

Therapy-induced mechanisms of resistance

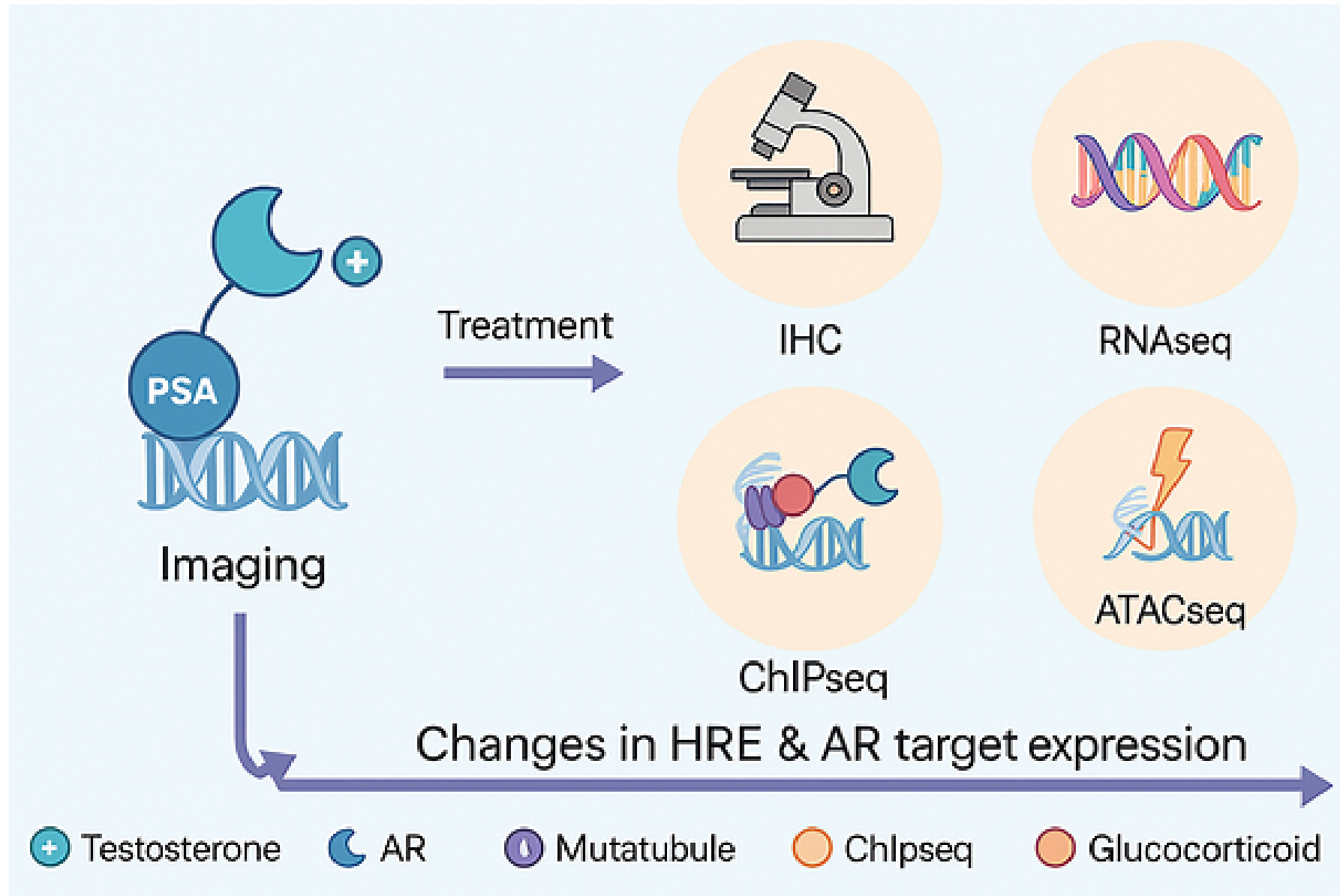


¿Cómo estudio la HRD en Próstata?

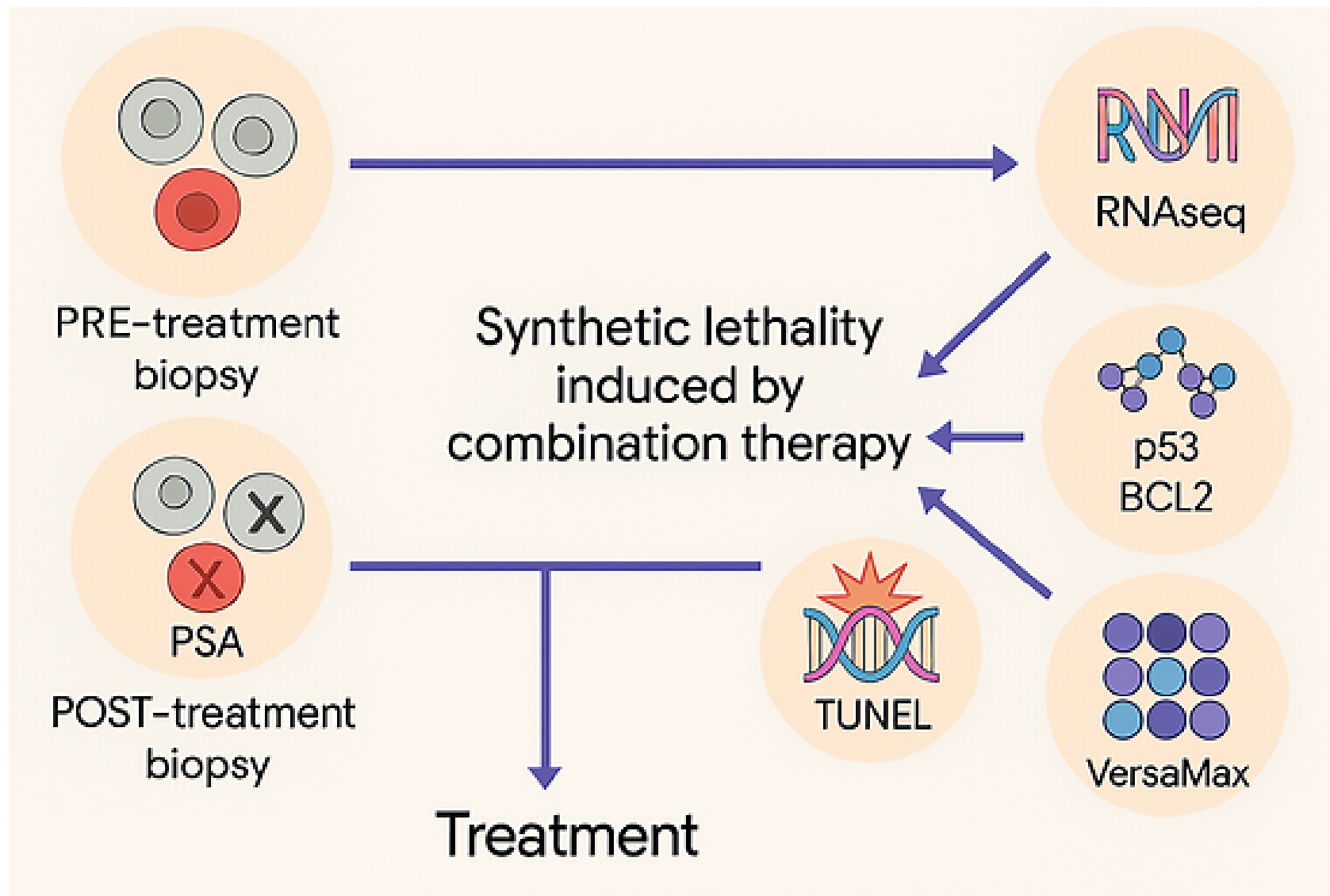


** Germline mutations can be detected in tumor sequencing but sometimes are missed by a number of reasons*

¿Cómo estudio si hay un efecto sinérgico sobre la señalización AR que explique las respuestas?



¿Cómo estudio si hay un efecto sinérgico sobre la inducción de letalidad sintética / daño y muerte?



¿Integración de la pregunta en el ensayo clínico o estudio?

En todos los casos, es esencial que el diseño permita:

- **Recogida sistemática de muestras biológicas** en momentos clínicamente relevantes → aspectos logísticos y de viabilidad
- **Correlación entre variables moleculares y desenlaces clínicos**
- **Viabilidad práctica y operativa** en el entorno asistencial de los centros que vayan a participar

¿Qué tengo que valorar para saber si el estudio es viable?

- ◇ **Acceso a pacientes:** ¿Existe una población suficiente con las características requeridas para reclutar en tiempo razonable?
- ◇ **Disponibilidad de muestras:** ¿Se pueden obtener los tejidos, líquidos o datos necesarios sin comprometer la rutina clínica?
- ◇ **Capacidad técnica:** ¿El centro cuenta con los recursos, plataformas analíticas y personal cualificado para ejecutar el estudio?
- ◇ **Carga asistencial:** ¿El protocolo es compatible con la práctica clínica habitual sin generar sobrecarga o genera sobrecarga? ¿Si hay sobre carga cuanto va a costar?
- ◇ **Coste y logística:** ¿El presupuesto cubre adecuadamente los procedimientos, análisis y seguimiento? ¿Hay infraestructura para coordinarlo?

Una pregunta traslacional no debe ser un apéndice: define el diseño del ensayo

- La pregunta traslacional debe ser siempre relevante y generar conocimiento útil, transferible a un segundo ensayo más robusto o directamente aplicable en la práctica clínica.
- Si contamos con suficiente solidez metodológica y datos previos, debe integrarse como **objetivo primario o secundario**, lo que condiciona el diseño, el cálculo muestral, los criterios de inclusión y la estrategia analítica.
- Si no se dispone de esa solidez, sin dejar de intentar ser lo más rigurosos posible, puede integrarse como **objetivo exploratorio**.
-  El biobanking, por sí solo, no constituye un objetivo traslacional.

¿Qué muestras necesito para estudiar lo que me propongo?

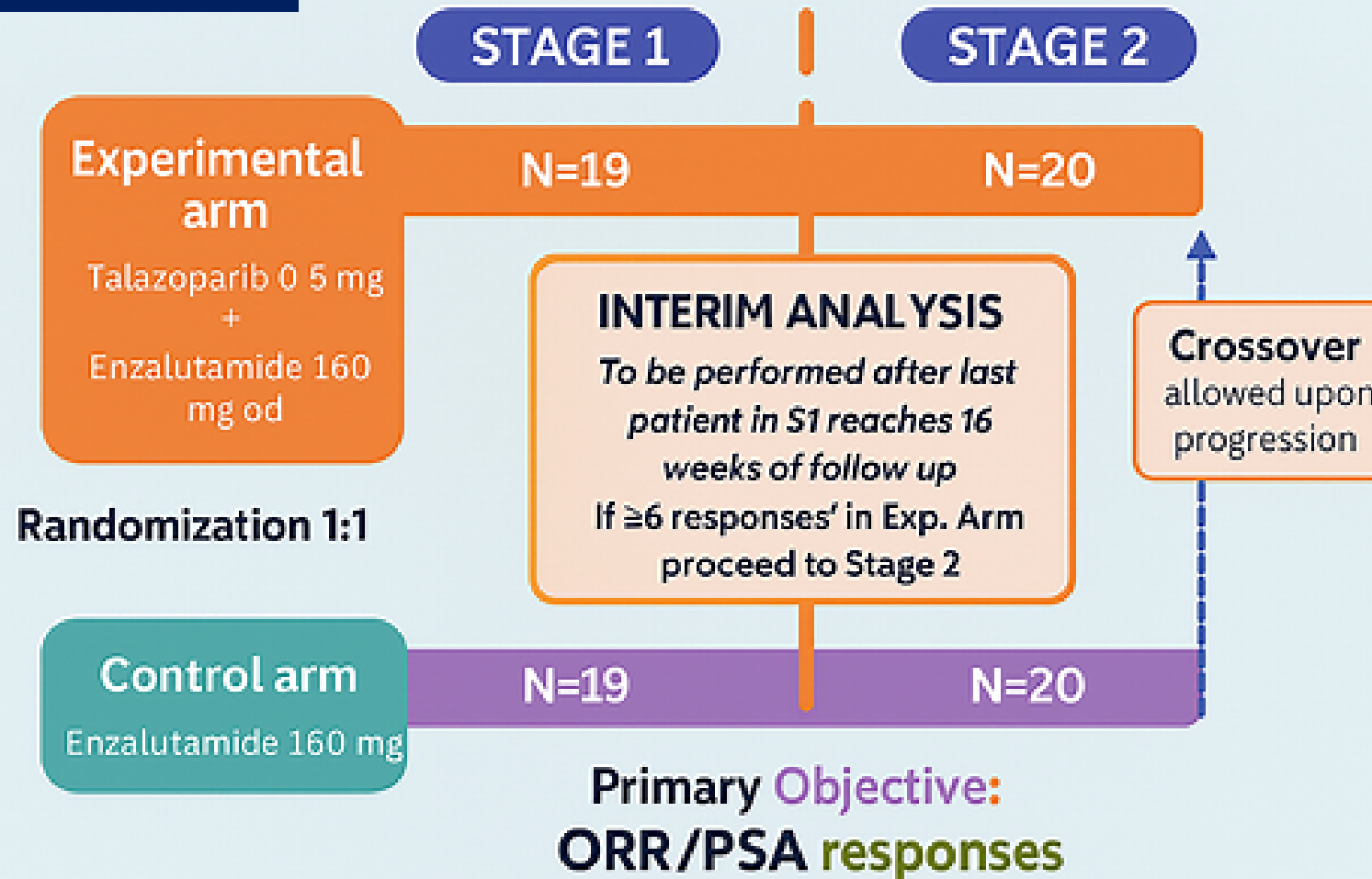
¿Cuándo debo recoger las muestras?

¿Cómo facilito la participación de los centros en el diseño del estudio?

TEAM PC study

SCREENING

- Previous treatment with Abiraterone
- PSA progression or radiographic oligoprogression
- Asymptomatic or minimally symptomatic
- ECOG PS 0-1
- If docetaxel for mHSPC, PFS $\geq$ 6 months from EoT.
- iPARP naïve.
- Biopsy at diagnosed
- Meet rest of entry criteria



Pre-Cycle 1
Imaging
Tumor Biopsy
Biomarkers
Germline DNA

Cycle 3
PSA
Imaging
Tumor biopsy
Biomarkers

Cycle 5
Week 17
PSA
Imaging
Biomarkers

Cycle 7
PSA
Imaging
Biomarkers

Progression
Week X
Cycle X
PSA
Imaging
Biomarkers
Tumor biopsy (optional)

¿Qué me tengo que plantear desde el punto de vista logístico?

¿Qué recursos necesito localmente y cuáles centrales?

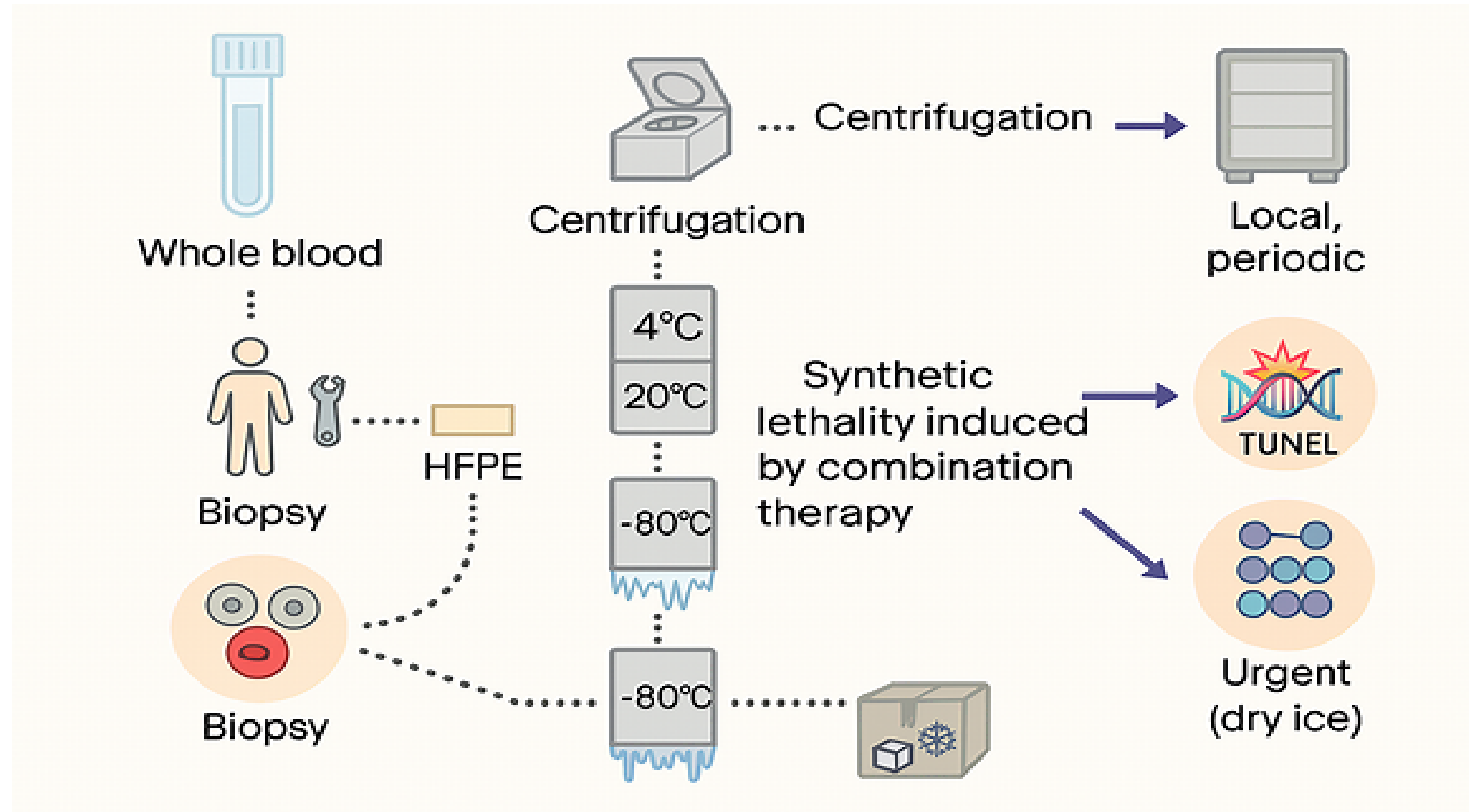
¿Qué personas y que profesionales tengo que implicar?

Recogida y procesamiento de muestras

Tiene que ver con la logística del estudio

- Establecer criterios para almacenamiento **local vs biobanco central, trazabilidad y calidad de muestras.**
- Determinar qué tipos de muestras se requieren: biopsias (frescas vs archivo), **tumor primario vs metástasis, sangre, orina, saliva.**
- Definir puntos de recogida: **baseline, respuesta, progresión, toxicidad.**
- Asegurar compatibilidad con la carga clínica del paciente, los recursos y medios hospitalarios y la viabilidad económica del estudio

Recogida y procesamiento de muestras



2. La recogida de muestras no es logística: es ciencia

La recogida sistemática en momentos clínicamente relevantes, con trazabilidad y calidad, es esencial para correlacionar variables moleculares con desenlaces clínicos. Sin muestras bien recogidas, no hay traslación posible.

Plan estadístico y correlación clínica

- ❖ Diseñar análisis que permitan **correlaciones entre variables moleculares y desenlaces clínicos**.
- ❖ Considerar subgrupos, análisis multivariantes y control de multiplicidad.
- ❖ Definir qué constituye una **asociación significativa** y cómo se interpretará.
- ❖ Asegurar que los resultados puedan ser **reproducibles y clínicamente relevantes**.

¿Como hago un presupuesto?...

...Para la pregunta/s traslacionales



¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

- ◇ **Recogida de muestras biológicas**
- ◇ **Procesamiento y análisis molecular**
- ◇ **Infraestructura y soporte técnico**
- ◇ **Aspectos regulatorios y éticos**
- ◇ **Gestión y coordinación**

¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

Recogida de muestras biológicas

- Coste por paciente (sangre, tejido, orina, saliva)
- Logística de transporte y conservación (biobancos, congelación, trazabilidad)
- Personal técnico para extracción y procesamiento



Depende del precio del kit, frecuencia de reemplazo y coste

¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

Procesamiento y análisis molecular

- Tipo de test y plataforma necesaria: NGS, IHC, FISH, Imagen...
- Coste por muestra según técnica y características analíticas
- Validación cruzada, controles de calidad, replicabilidad

Si el biomarcador es necesario para...

Estratificación /
Tratamiento



Procesado
EN TIEMPO REAL
por muestra

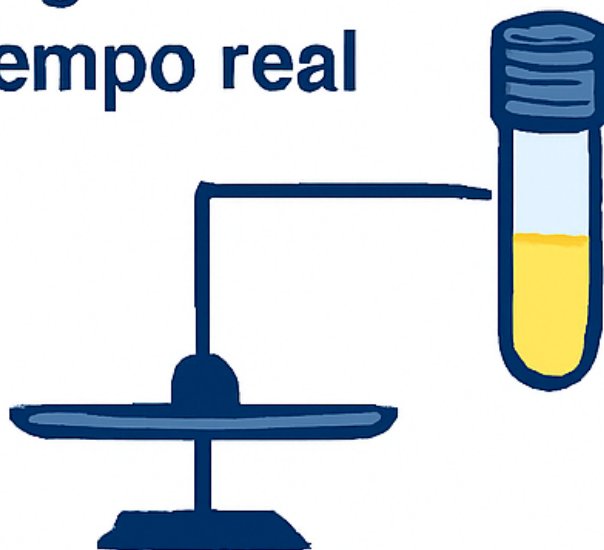


**INCREMENTA
COSTES**

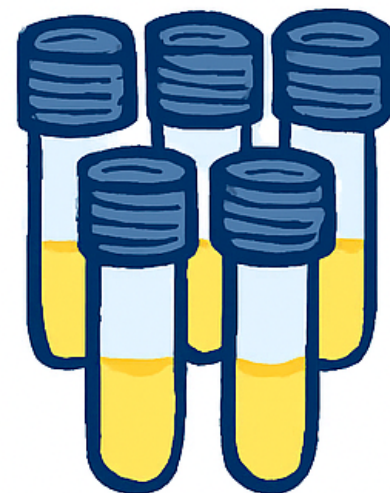
Monitorizar
respuesta



Progresión
a tiempo real



...no es necesario
el procesado



Procesado
POR LOTES

**AHORRA
COSTES**

¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

Infraestructura y soporte técnico

- Bioinformática, almacenamiento de datos, software de análisis
- Personal especializado (genetistas, bioinformáticos, patólogos)
- Equipamiento y mantenimiento de laboratorio

¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

Procesamiento y análisis molecular

Infraestructura y soporte técnico

**CONTRATAR
SERVICIO EXTERNO**

¿Qué considerar en el presupuesto cuando se incluye un objetivo traslacional?

Aspectos regulatorios y éticos

- Consentimientos informados específicos para uso molecular
- Costes asociados a auditorías, trazabilidad y protección de datos

Gestión y coordinación

- Tiempo adicional de monitorización y seguimiento
- Coordinación entre centros si es multicéntrico
- Formación del personal clínico en recogida y documentación

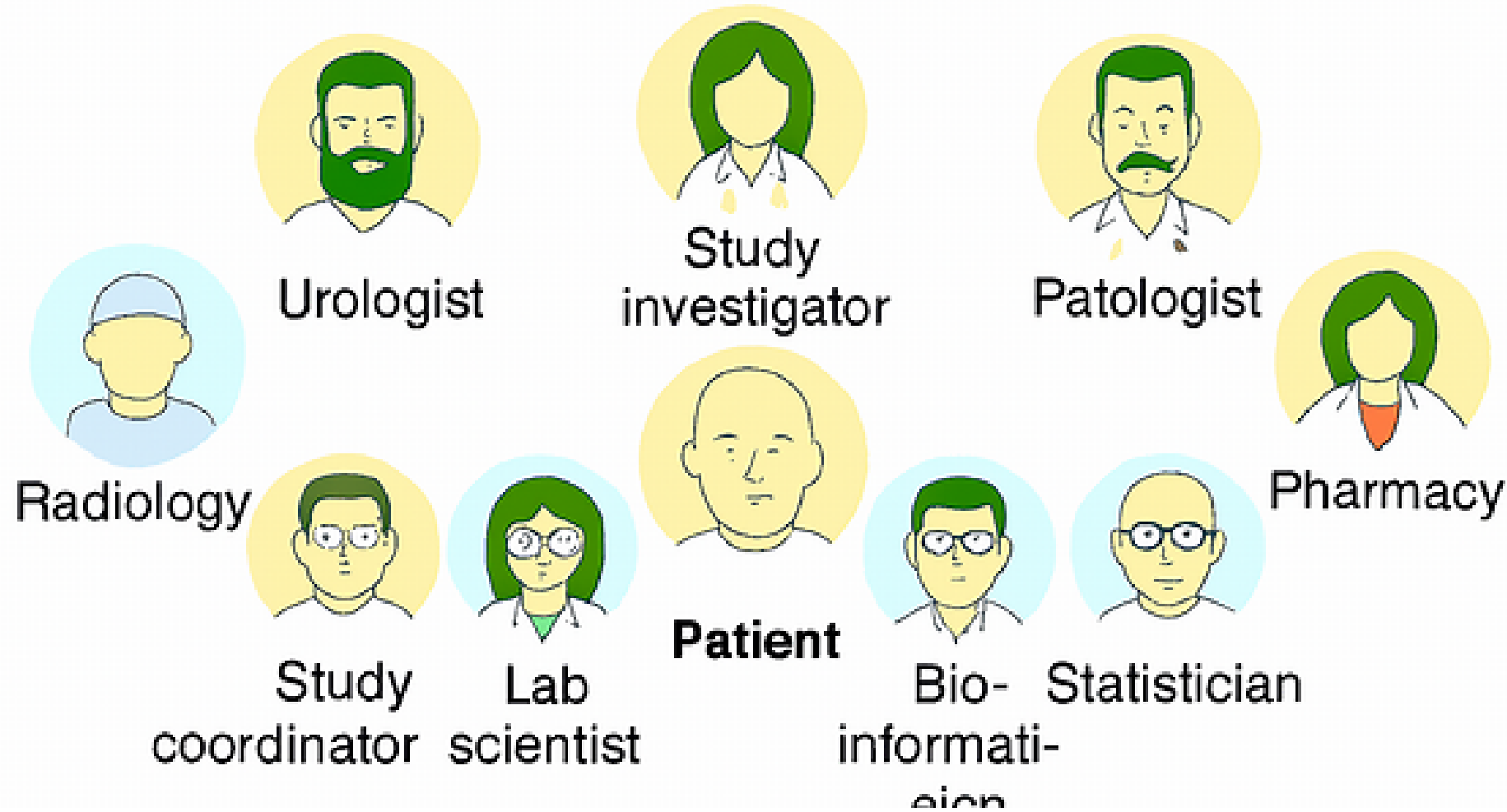
El presupuesto traslacional no se improvisa: se diseña

- Incluir objetivos traslacionales implica prever costes específicos: recogida, procesamiento, análisis molecular, bioinformática, aspectos regulatorios y coordinación. Si no se presupuesta bien, no se ejecuta bien
- Si no dispones de la financiación suficiente inicialmente, desarrolla una estrategia de financiación: que cubre el “ensayo” y que “Fondos adicionales” tienes que buscar. **Establece prioridades.**

Colaboración multidisciplinar

- ❖ Incluir desde el inicio a **oncólogos, patólogos, bioinformáticos, enfermeros, biólogos y/o estadísticos**.
- ❖ Establecer canales de comunicación entre el equipo clínico y el laboratorio.
- ❖ Fomentar formación en interpretación de datos moleculares para investigadores jóvenes.
- ❖ Asegurar que la pregunta traslacional se mantenga viva durante todo el ensayo.

Multidisciplinary Collaboration



La colaboración multidisciplinar no es deseable: es imprescindible

- **Investigador clínico:** definen la población, los momentos clínicos clave
- **Enfermería y coordinación:** evalúan y aseguran la recogida de muestras, la carga de procedimientos
- **Patología y radiología:** Biospías, y tejido. Revisión de imágenes
- **Farmacia:** logística de tratamientos
- **Bioinformática y estadística:** diseñan la estrategia analítica
- **Laboratorio:** procesamiento molecular
- **Coordinación de estudio:** conecta y mantiene comunicación con todos los actores implicados
- **Pacientes:** su punto de vista es fundamental... Pero aún es un reto hoy en día hacer más partícipes a los pacientes