

## **ANEXO N°8**

### **FORMULARIO DE POSTULACIÓN FIC-R 2023**

#### **I. IDENTIFICACIÓN PROYECTO**

<b>NOMBRE PROYECTO<sup>1</sup></b>	<b><i>“Portafolio de exámenes y servicios de oncología de precisión”</i></b>
<b>DURACIÓN</b>	36 meses
<b>MONTO SOLICITADO FIC (M\$)</b>	250.000

#### **LÍNEA A LA QUE POSTULA**

<b>SECTOR</b>	<b>EJE</b>	<b>Selección</b>
<b>Eje 1: Agroindustria y alimentación avanzada</b>	Alimentos funcionales	
	Alimentación saludable	
	Embalajes y envases inteligentes y sustentables	
	Agricultura 4.0	
<b>Eje 2: Región Sustentable y Resiliente</b>	Gestión de Riesgos	
	Gestión Energética	
	Gestión Hídrica y Medio Ambiente	
<b>Eje 3: Turismo de intereses especiales</b>	Turismo de Montaña	
	Ecosistema Digital de Información Turística	
	Turismo Enológico	
<b>Eje 4: Biosalud</b>	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Prevalentes	
	Prevención, Diagnóstico y Control del Cáncer	X
<b>Eje 5: Otras iniciativas</b>	Innovación pública	
	Innovación social	

---

<sup>1</sup> Máximo 60 caracteres

**II. IDENTIFICACIÓN DEL POSTULANTE**

<b>ENTIDAD POSTULANTE</b>	Universidad Católica del Maule
<b>REPRESENTANTE LEGAL</b>	Rector Claudio Rojas Miño
<b>NOMBRE DIRECTOR PROYECTO</b>	Natalia Landeros
<b>NOMBRE FORMULADOR</b>	Natalia Landeros
<b>MAIL FORMULADOR</b>	nlanderos@ucm.cl

**III. JUSTIFICACIÓN**

<b>RESUMEN EJECUTIVO<sup>2</sup></b>	<p>El cáncer, es una enfermedad genética, causado por variantes patogénicas (mutaciones) en genes que controlan el funcionamiento de la célula. En Chile, el cáncer ha ido en aumento llegando a 54.227 casos y 28.584 muertes el año 2020. De los cuales, 2.500 nuevos casos de cáncer son diagnosticados en la región del Maule. Se estima que hasta el 30% de los cánceres diagnosticados se asocian a síndromes de cáncer hereditario-familiar, donde los pacientes presentan variantes patogénicas que son heredadas de forma familiar. <b>Desde el Centro Oncológico mediante un proyecto FIC (40027611-0) precedente hemos realizado un exitoso</b> Programa de Prevención de cáncer de mama y colon hereditarios del Maule. <b>A partir de este nuevo proyecto se propone ampliar el servicio de asesoramiento y test genético para nuevos pacientes de cánceres hereditarios prevalentes en la región del Maule, como es el caso de cáncer gástrico. De esta forma, se podrá ofrecer oncología de precisión, medidas de seguimiento clínico y reducción de riesgo.</b></p> <p>Los casos de cáncer han ido en aumento debido a la falta de diagnóstico y tratamiento personalizado. En países desarrollados los pacientes con tumores avanzados y/o que no responden a las terapias convencionales son derivados a exámenes oncogenómicos, en los cuales se identifican variantes presentes en el tumor, con el fin de que se pueda determinar un tratamiento más personalizado de acuerdo con las características genéticas del tumor y así tener una mejor respuesta al tratamiento. Considerando la inexistente oferta regional y nacional de este tipo de exámenes, <b>este proyecto también propone establecer nuevos servicios y exámenes oncogenómicos que permitan al equipo médico contar con herramientas adicionales para la elección del tratamiento personalizado para cada paciente.</b></p>
--------------------------------------	--

<sup>2</sup> Problemática, objetivos, productos, resultados, beneficiarios, monto, plazo de ejecución, territorio a intervenir. Máximo una página.

	<p>Finalmente, en el ámbito de la innovación en oncología de precisión, se propone desarrollar modelos preclínicos (animales de laboratorio) de cáncer gástrico y/o cáncer de colon que permita que en el Maule se pueda evaluar la eficacia de nuevos tratamientos y biomarcadores.</p> <p>El objetivo de este proyecto es: Implementar medicina de precisión a través de un portafolio ampliado de exámenes y servicios oncogenómicos para el diagnóstico, elección de tratamiento y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para pacientes oncológicos de cánceres prevalentes en la región del Maule que esté disponible en la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM. Entre los impactos y productos para nuestra región destacan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ampliar el servicio de consulta de asesoramiento y test genéticos (panel de multigénico) para identificar a los pacientes con variantes patogénicas hereditarias que predisponen al desarrollo de los cánceres más prevalente de la región del Maule.</li> <li>2. Establecer exámenes oncogenómicos para facilitar al equipo médico la decisión del tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer avanzado y/o que no responden a las terapias convencionales de la región del Maule</li> <li>3. Desarrollar modelos preclínicos para evaluación de nuevos tratamientos y biomarcadores asociados cáncer gástrico y/o cáncer de colon uno de los más prevalentes y mortal en la región del Maule.</li> </ol> <p>Este proyecto será desarrollado durante 36 meses en la región del Maule, con pacientes oncológicos regionales, los cuales serán beneficiario de los exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión establecidos en el Centro Oncológico UCM a través de esta propuesta, es por esto, que solicitamos el monto máximo de la postulación.</p>
--	--

**RESUMEN PRESUPUESTARIO (en miles de pesos)**

Ítem	Fondos FIC (M\$)	% del aporte FIC	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Gastos de Administración	12.500	5%	0	0	12.500
Gastos de Ejecución	157.500	63%	0	38.930	196.430
Gastos de Inversión	80.000	32%	40.000	0	120.000
<b>TOTAL (M\$)</b>	<b>250.000</b>	<b>100%</b>	<b>40.000</b>	<b>38.930</b>	<b>328.930</b>

**ASOCIADOS**

Con sede en la región

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto
Universidad Autónoma	71.633.300-0	Iván Suazo	(71) 273 5500	ivan.suazo@uautonoma.cl	12.517.816-2	Av. 5 Poniente 1670	Asesor en análisis bioinformático

Sin sede en la región

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto
Universidad de Atacama	71.236.700-8	Fernando Herrera	(52) 225 5000	fernando.herrera@uda.cl	13.650.221-2	Copayupú #485	Asesor en secuenciación

Internacionales

Entidad asociada	RUT	Nombre Representante legal entidad	Teléfono	Mail	RUT representante legal	Dirección	Rol en el proyecto
Universidad de Texas San Antonio	No aplica	Sandra García	210-458-4011	marcel.perret@utsa.edu	No aplica	One UTSA Circle	Asesor en el desarrollo de modelos preclínicos
Centre Georges-François Leclerc	No aplica	Charles Coutant	+33 3 80 73 75 00	rboidot@cgfl.fr	No aplica	1, rue Professeur Marion, Dijon Francia	Asesor onco genómico
HEMA SAS	No aplica	Silvina Paola Denita	261 3877718	silvinapdj@gmail.com	No aplica	Beltrán Sur 130. Argentina	Asesora en el análisis de variante patogénica

<p><b>BENEFICIARIOS<sup>3</sup></b></p>	<p><u>Beneficiarios directos</u></p> <p>Anualmente se diagnostican 2.500 nuevos casos de cáncer en la región del Maule, de los cuales 1.400 están en el Hospital Regional del Talca. Estimando que hasta un 30% de los cánceres se asocian a síndromes de cáncer hereditario-familiar, es decir, al menos 420 de estos casos corresponderían a pacientes con cánceres hereditario-familiar potenciales beneficiarios de esta propuesta. De esta población, se espera incluir en este programa durante todo el desarrollo de esta propuesta, al menos a 100 pacientes con cáncer hereditario del Maule. Adicionalmente, serán beneficiados por este proyecto los familiares de primer grado (es decir, padre, madre, hermanos o hijos) de una persona que posea una variante patogénica confirmada para cáncer hereditario. El beneficio de conocer si algún familiar posee una variante patogénica implica la posibilidad de ser incluido en un grupo de mayor riesgo, lo que conlleva un seguimiento clínico más exhaustivo y periódico con el fin de prevenir o detectar el cáncer a tiempo. Además, cuando un paciente junto a su familiar no posee una variante patogénica, pasa a formar parte del grupo de bajo riesgo (población general), lo que implica un seguimiento más esporádico, un menor costo para el sistema de salud pública y una menor carga emocional para el paciente y su familia. Por lo tanto, el número de casos potencialmente beneficiados por el programa propuesto asciende a aproximadamente 300 personas, considerando a pacientes y sus familiares</p> <p>Mediante este proyecto también se abordará el desarrollo de paneles oncogenómicos para facilitar la elección de tratamiento de pacientes oncológicos que no responden a la terapia o están en estados avanzados de la enfermedad. Se ha considerado como beneficiarios directos a 200 pacientes que serán analizados mediante este tipo de análisis.</p> <p>Adicionalmente, se debe considerar a las siguientes instituciones que serán beneficiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Regional de Talca</li> <li>• Servicio de Salud del Maule</li> <li>• Seremi de Salud</li> </ul> <p><u>Beneficiarios Indirectos</u></p> <p>Pacientes oncológicos de cáncer hereditario de toda la región del Maule, quienes podrán acceder a nuevos servicios de exámenes y asesoramiento genético establecidos en el Centro Oncológico para distintos tipos de cáncer hereditario.</p>
---	---

<sup>3</sup> Cuantifique y describa los beneficiarios finales directos e indirectos del proyecto, identificándolos por sexo

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instituciones de salud privada de la región que podrán acceder al portafolio de servicios asociados a cáncer hereditario y oncogenómicos</li> </ul> <p>A través de la disponibilidad de uso de la plataforma de modelos preclínicos de cáncer gástrico y/o de colon desarrollada, las instituciones beneficiadas de manera indirecta son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pontificia Universidad Católica de Chile: Facultad de Química y Farmacia (grupo de investigación liderado por el Dr. Cristian Salas) beneficiario de los modelos preclínicos desarrollados en los cuales podrán probar los compuestos contra el cáncer que desarrollan.</li> <li>• Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Argentina</li> <li>• Grupos de investigación nacional que estén desarrollando fármacos o compuestos terapéuticos en cáncer.</li> </ul>
<p><b>PROBLEMÁTICA/BRECHA ABORDADA</b></p>	<p>El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido a la alta incidencia y mortalidad. En Chile, al año fallecen alrededor de 30.000 personas por esta enfermedad, tres chilenos por hora. Se estima que una de esas tres personas muere sin oportunidad, es decir, en una lista de espera. El cáncer es una enfermedad genética, causado por variantes (mutaciones) en genes que controlan el funcionamiento de las células y son las responsables de la aparición de esta patología. Hasta un 30% de los cánceres presentan un componente genético hereditario <b>“síndrome de cáncer hereditario-familiar”</b> (generado por variantes heredadas de manera familiar) siendo los más comunes cáncer gástrico, mama, colon, endometrio y ovario, entre otros. Sin embargo, el 70% de los cánceres no tienen un componente hereditario y se conoce como <b>cáncer esporádico</b> (generado por variantes adquiridas en el tumor).</p> <p>Una forma de abordar esta problemática es que se han desarrollado paneles de secuenciación de genes asociados a cáncer hereditario o cáncer esporádico los cuales permiten estudiar las bases genéticas de esta patología. La secuenciación de paneles multigenes es una técnica utilizada en <b>oncología de precisión</b> que permite detectar variantes causantes del cáncer. La información que se recopila a través de esta técnica es clave para prevenir, diagnosticar y tratar de forma personalizada a los pacientes, lo que puede <b>ahorrar costos al sistema de salud al evitar tratamientos innecesarios o ineficaces</b>. En países desarrollados, la utilización de la secuenciación de paneles multigenes ya es habitual en la práctica clínica, mientras que, en Chile a pesar de los beneficios de esta técnica, todavía hay desafíos importantes en su implementación, como la falta de recursos, la capacitación del personal y su regulación.</p>

Características genéticas que predisponen a cáncer hereditario de la población chilena: Los paneles de secuenciación disponibles en el mercado, principalmente internacional, responden principalmente preguntas sobre las variantes asociadas a cáncer de población norteamericana o europea, quedando fuera o poco representada nuestra población. Por esto, **es necesario desarrollar y estandarizar los paneles de genes asociados a distintos tipos de cáncer hereditario para identificar las características propias de los pacientes oncológicos de la población local.** Ya que al conocer las variantes presentes en los pacientes de la región permitirá tomar mejores decisiones en el ámbito clínico para los pacientes de la región del Maule.

Recursos asociados al diseño de paneles multigenes para oncología de precisión: En nuestro país, son escasos los lugares que prestan este servicio para cáncer hereditario, solo se puede acceder a ellos de forma privada, en los cuales dependiendo del análisis puede costar desde \$500.000 a más de un millón de pesos. Mientras que para cáncer esporádico no hay instituciones que realicen este servicio. Por esto, es necesario estandarizar e implementar nuevos servicios y exámenes oncogenómicos (secuenciación en oncología de precisión) que permitan democratizar el acceso a estas tecnologías, incrementando las posibilidades de mejorar el diagnóstico, seguimiento y los tratamientos sean más personalizados para los pacientes del Maule. **En la actualidad la mayoría de los recursos humanos y financieros a nivel regional son destinados al tratamiento convencional de pacientes y no en la prevención de la enfermedad o a tratamientos más personalizados como en el caso de cáncer hereditario.**

Capacitación del capital humano en oncología de precisión: en la actualidad, los hospitales no cuentan con el capital humano con los conocimientos necesario para la estandarización, desarrollo y análisis de exámenes oncogenómicos. **Desde el Centro Oncológico y en el marco del proyecto FIC 40027611-0 hemos desarrollado un Diplomado en Asesoramiento Genético Oncológico** desde el cual han participado oncólogos y matronas especializándose en el manejo de pacientes con cáncer hereditario y con las capacidades para analizar este tipo de exámenes. Con este proyecto, queremos ampliar la capacitación del equipo clínico de la región del Maule para que esté actualizado en las nuevas tecnologías oncogenómicas.

	<p><u>Innovación en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas:</u> para probar nuevas estrategias terapéuticas en cáncer antes de ser aplicados en los pacientes es necesario que sean evaluada su eficacia en modelos preclínicos (utilización de animales) que permiten predecir la respuesta del fármaco en las personas. Estos modelos animales son costosos y complejos de desarrollar. <b>Los “Xenoinjertos derivados de pacientes” (PDXs</b>, por sus siglas en inglés), son modelos preclínicos que se establecen implantando fragmentos de tumores de pacientes, en ratones que presentan características específicas (inmunocomprometidos) que le permiten desarrollar estos tumores. Estos tumores mantienen gran parte de las características específicas del tumor original (humano) y pueden ser almacenados o mantenidos pasándolos de un ratón a otro, por lo que pueden establecerse como una plataforma permanente disponible para la prueba de eficacia de nuevos tratamientos para cánceres específicos. <b>Desde el Centro Oncológico y en el marco del proyecto FIC 40027611-0 hemos desarrollado una plataforma de modelos preclínicos para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos para el cáncer de mama.</b> Sin embargo, es urgente avanzar en el desarrollo de <b>nuevos modelos preclínicos PDXs para patologías relevantes en la región del Maule como es el cáncer gástrico y/o cáncer de colon</b> de este modo abordar una problemática regional, asociado a la escasa innovación en salud y sobre todo en cáncer. Estos modelos digestivos son mucho más complejos y permitirán instalar las capacidades en la región, así poder evaluar biomarcadores y nuevos tratamientos para estos canceres.</p>
<p><b>ESTADO DEL ARTE<sup>4</sup></b></p>	<p>En Chile, el cáncer ha ido en aumento de manera constante durante las últimas décadas, llegando a 54.227 nuevos casos y causó 28.584 muertes el año 2020, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), por primera vez desde que hay registros en el país los tumores ocupan el primer lugar en causas de muerte. En nuestro país 20 mil pacientes oncológicos estarían a la espera de un tratamiento o de chequear su diagnóstico. Este número ha aumentado debido a la falta de diagnóstico temprano y de tratamiento, ya que producto de la pandemia, los diagnósticos serán en estadios más avanzados. Dentro de los cánceres más prevalentes en la región del Maule encontramos cáncer gástrico, colorrectal y mama. Por ejemplo, <b>el cáncer gástrico en la región tiene una de las tazas más alta en el país, pues en la zona se registran 46,3 casos cada 100 mil habitantes, casi seis veces más que el promedio nacional, de 8,2.</b> Este cáncer es detectado en</p>

<sup>4</sup> Describa el estado actual de la tecnología a nivel mundial, además de la base con la cual cuenta la institución



nuestro país en etapa avanzada en más del 90% de las ocasiones, lo que lleva a que, en Chile, cada año mueren 3.000 personas a causa de esta patología, sobre todo en la región del Maule donde es la principal causa de muerte. Es por esto, que detectarlo en sus etapas iniciales, cuando está ubicado solo en el estómago sin invadir otros órganos se vuelve esencial para combatir esta enfermedad.

El cáncer es una enfermedad genética, causado por mutaciones en genes que controlan el funcionamiento de las células y son las responsables de la aparición de esta patología. Hasta un 30% de los cánceres presentan un componente genético hereditario “**síndrome de cáncer hereditario-familiar**” (generado por mutaciones heredadas de manera familiar), sin embargo, el 70% de los cánceres no tienen un componente hereditario y se conoce como **cáncer esporádico** (generado por mutaciones adquiridas en el tumor).

En este proyecto planteamos abordar ambos tipos de cánceres de la siguiente manera:

- **En el caso de los pacientes con síndrome de cáncer hereditario**, los criterios internacionales recomiendan una oportuna consulta de **asesoramiento genético** con un especialista y posterior **prueba genético-molecular** que permitirá identificar las variantes patogénicas hereditarias presentes en estos pacientes. De este modo, el equipo médico podrá tomar mejores medidas clínicas de diagnóstico, seguimiento, tratamiento y medidas de reducción de riesgo. Además, se verán beneficiados los familiares (portadores de la misma mutación) al generar estrategias de **prevención del cáncer** al comprender mejor la base genética de la enfermedad lo que permite detectarlo a tiempo. Los cánceres más comunes son gástrico, colon, endometrio y ovario, entre otros. **El Centro oncológico de la UCM, ha realizado importantes avances en el desarrollo del servicio de asesoramiento y test genético para pacientes con síndrome de cáncer de mama hereditario (proyecto FIC precedente 40027611-0), sin embargo, aún es necesario ampliar este tipo de análisis para otros tipos de cáncer prevalentes en la región como es el caso de cáncer gástrico.**

En el proyecto FIC 40027611-0 se generó un programa piloto de Prevención de cáncer de mama y colon hereditarios del Maule, en donde desde el Hospital Regional de Talca se seleccionan pacientes con cáncer de mama hereditario, los cuales son derivados a una consulta de asesoramiento genético por telemedicina, en esta instancia las médico genetistas les

explican los riesgos de este tipo de cáncer, estudian la genealogía y antecedentes clínicos del paciente. Posteriormente, a estos pacientes se les toma una muestra de sangre para realizar el test genético molecular en una empresa extranjera. Los resultados son evaluados por biólogos moleculares especializados, quienes generan un informe el cual es socializado en un comité de tumor. Finalmente, los médicos oncólogos quienes comunicarán a los pacientes el resultado y las recomendaciones de seguimiento y medidas de reducción de riesgo según criterios internacionales.

De acuerdo con un informe enviado por el Ministerio de Salud al Senado el 2022, se estima que un 72% de los pacientes oncológicos del servicio público, quedan sin acceder a las prestaciones como radioterapia, lo que significa que cuando logran acceder al tratamiento, llegan en etapas muy avanzadas y eso impacta directamente en la efectividad del tratamiento. A esto se suma la crisis sanitaria de la pandemia que provocó retrasos en la pesquisa y en el tratamiento de estos pacientes.

- **En el caso de los pacientes con cáncer esporádico**, existe un importante número de pacientes que llegan a una primera consulta médica con un cáncer en estadio avanzado, los cuales no responden a las terapias convencionales. En países desarrollados estos pacientes son derivados para exámenes oncogenómicos (secuenciación de genes con relevancia terapéutica) para identificar variantes (mutaciones) individuales del tumor de cada paciente (a diferencia de los casos de síndrome de cáncer hereditario). De este modo, cuando el equipo clínico conoce las características del tumor puede dirigir de mejor manera el tratamiento de los pacientes debido a que los. Por esto, es **necesario estandarizar exámenes y servicios oncogenómicos que respondan a las características de los tumores de los pacientes oncológicos de la región del Maule y con esto contribuir con información para que el equipo clínico pueda tomar una mejor elección de tratamiento, más personalizado, para los pacientes de la región**. Es aquí donde en la era de la medicina moderna, es necesario el uso de la oncología personalizada, es decir, que el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer esporádico sea basado en las mutaciones individuales de cada paciente (tumor). Esto **ahorraría costos y tiempo al sistema de salud al evitar tratamientos innecesarios o ineficaces y lo más importante mejoraría drásticamente la calidad de vida de los pacientes de la región del Maule que no están respondiendo a las terapias convencionales. En este minuto, en la región no existen estas herramientas oncogenómicas (exámenes y/o servicios) que**

permitan que los médicos tratantes estén informados de las características de los tumores lo cual, facilitaría la elección de tratamientos personalizados.

- Finalmente, en relación con la búsqueda de nuevos tratamientos, es necesario contar con modelos preclínicos (es decir, modelos animales) que permitan evaluar nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores que se están desarrollando en nuestra región o en el país.

Para probar nuevos fármacos antes de ser aplicados en los pacientes, es necesario que sean evaluados en modelos preclínicos (animales) que permiten predecir la respuesta del fármaco. Estos modelos animales son costosos y complejos de desarrollar. Los “Xenoinjertos derivados de pacientes” (PDXs, por sus siglas en inglés), son modelos preclínicos que se establecen al implantar fragmentos de tumores de pacientes, en ratones inmunocomprometidos que le permiten el crecimiento de los tumores. Estos tumores mantienen gran parte de las características específicas del tumor original (humano) y pueden ser almacenados o mantenidos pasándolos de un ratón a otro, por lo que pueden establecerse como una plataforma permanente disponible para la prueba de eficacia de nuevos tratamientos para cánceres específicos. **El Centro Oncológico mediante un proyecto FIC predecesor (40027611-0), ha desarrollado 3 modelos preclínicos PDXs de cáncer de mama**, lo que ha permitido generar investigación asociada a nuevas estrategias terapéuticas en esa patología. **Considerando la relevancia y prevalencia de los tumores gástricos y de colon a nivel regional y nacional, se hace urgente y necesario el contar con modelos preclínicos específicos para estos cánceres**, donde investigadores puedan probar los fármacos o estrategias terapéuticas que está desarrollando.

**IV. OBJETIVOS**

<b>OBJETIVO GENERAL</b>	Implementar medicina de precisión a través de un portafolio ampliado de exámenes y servicios oncogenómicos para el diagnóstico, elección de tratamiento y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para pacientes oncológicos de cánceres prevalentes en la región del Maule que esté disponible en la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM.
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ampliar el servicio de consulta de asesoramiento y test genéticos (panel de multigénico) para identificar a los pacientes con variantes patogénicas hereditarias que predisponen al desarrollo de los cánceres más prevalente de la región del Maule.</li> <li>2. Establecer exámenes oncogenómicos para facilitar al equipo médico la decisión del tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer avanzado y/o que no responden a las terapias convencionales de la región del Maule.</li> <li>3. Desarrollar modelos preclínicos para evaluación de nuevos tratamientos y biomarcadores asociados cáncer gástrico y/o cáncer de colon uno de los más prevalentes y mortal en la región del Maule.</li> </ol>
<b>METODOLOGÍA<sup>5</sup></b>	<p>Para alcanzar los objetivos planteados en la sección anterior, se propone la siguiente metodología y actividades:</p> <p><b>Objetivo 1. Ampliar el servicio de consulta de asesoramiento y test genéticos (panel multigénico) para identificar variantes patogénicas hereditarias que predisponen el desarrollo de los cánceres más prevalente de la región del Maule.</b> En este objetivo utilizaremos la metodología implementada y ajustada para cáncer de mama y colon hereditario en el proyecto FIC 40027611-0, la cual se detallada a continuación:</p> <p><b>Actividad 1. Selección de pacientes oncológicos con criterios de síndrome de cáncer hereditario por la Unidad de oncológico del Hospital Regional de Talca</b></p> <p>Los pacientes con sospecha de cáncer hereditario serán seleccionados por la Unidad de oncológico del Hospital Regional de Talca. Utilizaremos los criterios internacionales de la NCCN para establecer la selección de los pacientes para cada tipo de cáncer (gástrico, colon, endometrio y ovario, entre otros)(ACOG, 2019; Margarit, 2017). Para esta actividad los <u>recursos asociados con la ejecución del proyecto será</u></p>

<sup>5</sup> Debe ser desarrollada por cada uno de los objetivos específicos planteados, indicando claramente las actividades y los recursos asociados para su desarrollo (profesionales que intervienen, equipamiento necesario, etc.)

la contratación de personal, enfermera o carrera de la salud afín, que se encargará del reclutamiento y el contacto directo con los pacientes seleccionados para coordinar las actividades detalladas a continuación.

**Actividad 2. Consulta de asesoramiento genético oncológico para los pacientes seleccionados**

Se coordinará una consulta de asesoramiento genético oncológico por telemedicina entre los pacientes seleccionados y médicos genetistas del Centro Oncológico UCM. En esta instancia se informará al paciente de la evolución natural de su patología, los riesgos de la enfermedad y el modo de transmisión de un trastorno genético. Además, se evaluará la necesidad de derivar a los pacientes para estudio genético molecular. Para esta actividad asociada a la ejecución del proyecto se utilizarán los recursos de contratación de personal, especialista en el área de asesoramiento genético las Dras. Laura Vargas y Alejandra Mampel, ambas forman parte del proyecto FIC 40027611-0.

**Actividad 3. Estudio genético molecular a través de un panel multigenes asociados a cáncer hereditario**

Se diseñará un panel multigénico para los cánceres hereditarios más prevalentes de la región del Maule, el cual será evaluado y estandarizado en los pacientes seleccionados. Para esto se coordinará la obtención de una muestra de sangre periférica mediante la firma del consentimiento informado (previamente aprobado por el comité de ética de la UCM). La muestra será llevada al laboratorio (UCM) para ser procesada (extracción de ADN) ejecutado por la bioquímica María Jacqueline Romero y enviada a una empresa externa para el desarrollo del análisis genético molecular. Para esta actividad se utilizarán los recursos asociados a la compra de insumos de laboratorio, envío de muestra a empresa extranjera y servicios de secuenciación de panel multigénico, siendo socio clave de este objetivo la institución Centre Georges-François Leclerc (Dr. Romain Boidot).

**Actividad 4. Análisis de resultados del estudio genético molecular**

Los resultados obtenidos serán analizados por biólogos moleculares Dra. Natalia Landeros y Dra. Vivian Da Fonseca apoyadas por la institución asociada HEMA SAS (Dra. Silvina Denita) experto quienes generarán un informe final de resultados, el cual será presentado en un comité de tumor (ya establecido en el Centro Oncológico UCM como parte de un proyecto FIC 40027611-0), miembros clave del comité de tumor el Dr. Hernán Araya (oncólogo) y el Dr. Iván Castillos (patólogo).

**Actividad 5. Entrega de resultados al equipo clínico del Hospital Regional de Talca**

Este informe junto con las recomendaciones clínicas generadas en asesoramiento genético por las médicas genetistas (Dras. Laura Vargas

y Alejandra Mampel) será entregado al equipo de oncología del Hospital regional de Talca, quienes le informarán y explicarán al paciente los resultados obtenidos. En el caso de los pacientes que presenten variantes patogénicas, se invitará a los familiares sanos que lo soliciten, para analizar la variante patogénica con el fin de identificar si son portadores de dicha variante y así poder ofrecerles el seguimiento clínico adecuado con el fin de prevenir el cáncer o detectarlo a tiempo.

Productos transversales asociados al objetivo 1:

- Panel de genes estandarizado para pacientes oncológicos de la región del maule con cáncer hereditario.
- Portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos como parte de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM disponibles para los pacientes de la región del Maule.
- Sistema regional de almacenamiento de información genómica de pacientes oncológicos de la región del Maule para la aplicación clínica e investigación en cáncer.

**Objetivo 2. Establecer exámenes oncogenómicos para facilitar al equipo médico la decisión del tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer avanzado y/o que no responden a las terapias convencionales de la región del Maule.**

**Actividad 1. Selección de pacientes oncológicos con estadios avanzados y/o que no responden al tratamiento convencional.**

La Unidad de Oncológico del Hospital Regional de Talca (a través del Dr. Hernán Araya, oncólogo parte del proyecto) seleccionará a los pacientes oncológicos con estadios avanzados y/o que no responden al tratamiento convencional para la realización de exámenes y servicios oncogenómicos indicados para cada tipo de tumor. De este modo podremos estandarizar un panel oncogenómico adecuado para pacientes de la región del Maule.

**Actividad 2. Obtención de la muestra en tacos de parafina**

Los pacientes interesados en participar del proyecto, firmarán un consentimiento informado (previamente aprobado por el comité de ética de la UCM), lo que permitirá obtener una muestra tumoral (biopsia en taco de parafina, a través del Dr. Iván Castillo médico anatomo-patólogo del Hospital y parte del proyecto). La cual será enviada al laboratorio UCM. Para esta actividad se utilizarán los recursos asociados a la compra de insumos de laboratorio, para procesar la muestra (extracción ADN) ejecutado por la bioquímica

María Jacqueline Romero y finalmente enviada a una empresa externa para la realización de los análisis oncogenómicos.

**Actividad 3. Realización de exámenes y servicios oncogenómicos**

A través de la muestra de ADN de los pacientes se analizarán variantes presentes en el tumor, lo cual permitirá al equipo médico dar una terapia personalizada para cada paciente. Para esto se utilizarán los recursos asociados de los servicios de secuenciación y envío de muestra. Siendo socio clave de este objetivo la institución Centre Georges-François Leclerc (Dr. Romain Boidot).

**Actividad 4. Análisis y entrega de resultados oncogenómicos**

Los resultados de los exámenes oncogenómicos obtenidos serán analizados por biólogos moleculares expertos Dra. Natalia Landeros y Dra. Vivian Da Fonseca apoyadas por la Dra. Silvina Denita (institución asociada HEMA SAS) quienes generarán un informe final, el cual será presentado ante el comité oncológico/comité de tumor. Con esta caracterización molecular de las variantes presentes en los tumores de los pacientes con cáncer avanzando o resistentes a las terapias convencional, Será socializado con el equipo clínico para que puedan considerar estos antecedentes en el tratamiento del paciente.

**Actividad 5: Generación de una base genómica de datos**

La información de las variantes asociadas a cáncer hereditario y a los exámenes oncogenómicos será almacenada en una base genómica de dato que se generará como parte de los productos de esta propuesta (asesorada por el Dr. Cesar Echeverria, Universidad de Atacama) y Dra. Patricia Moller (Universidad Autónoma)

Productos transversales asociados al objetivo 2:

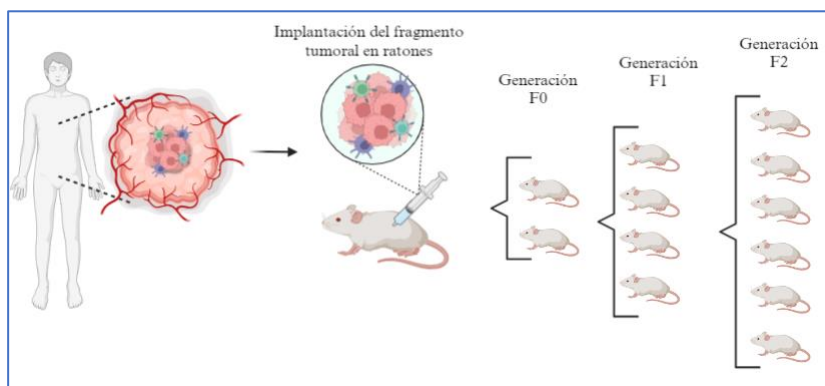
- Panel de genes estandarizado para pacientes de la región del maule con cáncer avanzado.
- Portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos como parte de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM disponibles para los pacientes de la región del Maule.
- Sistema regional de almacenamiento de información genómica de pacientes oncológicos de la región del Maule para la aplicación clínica e investigación en cáncer.

**Objetivo 3. Desarrollar modelo preclínico para evaluación de nuevos tratamientos y biomarcadores asociados cáncer digestivo (gástrico y/o colon) uno de los más prevalentes y mortal en la región del Maule**

Debido a la utilización de animales de laboratorio, todos los procedimientos serán desarrollados siguiendo un protocolo previamente aprobado por el Comité para el Cuidado y Uso de animales de laboratorio de la UCM.

Para el desarrollo de las actividades de este objetivo se utilizarán los recursos del proyecto destinados a los servicios de bioterio (los cuales se detallada a continuación) y compra de equipamiento (Newton 7.0 FT100). Todo el desarrollo de los modelos preclínicos PDXs de cáncer gástrico y/o cáncer de colon estará siendo supervisado por el Dr. Ramón Pérez y apoyado y asesorado por el equipo del Dr. Marcel Perret de la Universidad de Texas San Antonio (Institución asociada).

En este objetivo utilizaremos la metodología implementada para el desarrollo de modelos para cáncer de mama hereditario en el proyecto FIC precedente 40027611-0, el cual se esquematiza en la Figura 1 y detalla a continuación.



**Figura 1.** Desarrollo modelo preclínico PDXs de cáncer gástrico y/o colon.

Para la generación de los modelos de xenoinjerto de tumor derivado del paciente (PDX) propuestos en este proyecto, el tejido tumoral (de cáncer gástrico y/o colon) de los pacientes se obtendrá desde la cirugía de resección. Los fragmentos se implantaron en ratones NSG inmunodeficientes, se permitirá el crecimiento del fragmento tumoral hasta alcanzar el tamaño requerido. La primera generación de animales que albergan tejido tumoral derivado del paciente se denomina generación F0. Posteriormente, el tumor se fragmenta y se reimplanta a través de generaciones consecutivas de animales generación F1 y posterior F2.

**Actividad 1. Selección y obtención de muestras de tumor de cáncer gástrico y/o cáncer de colon**

El comité oncológico del Hospital Regional de Talca coordinará la toma de muestra el día de la cirugía de cada paciente. Se recolectará tejido



tumoral (cáncer gástrico y/o cáncer de colon) desde la cirugía de resección en el Hospital Regional de Talca, la cual será mantenida en medio de cultivo a 4°C.

**Actividad 2. Procesamiento de la muestra tumoral y criopreservación**

Las muestras serán llevadas al laboratorio de la UCM donde será fragmentada y criopreservada a -80°C en la Unidad de Biología Tumoral In Vivo de la UCM. De esta forma se generará un biobanco de tumores (de cáncer gástrico y/o de cáncer de colon) desde el cual se seleccionarán los fragmentos para ser implantados posteriormente en animales.

**Actividad 3. Implantación de fragmento tumoral en animales**

Se seleccionarán 10 muestras (fragmento tumoral) para el desarrollo de modelo cáncer gástrico y 10 muestras para el desarrollo de modelo PDXs de cáncer de colon (esperando un éxito del 30% como se reporta en literatura). De esta forma obtendremos 3 distintos modelos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon. Todo el proceso de desarrollo de modelos PDXs estará apoyado por la bioterista y experta en manejo animal Claudia Rubí. Con los recursos aporte FIC más el aporte pecuniario UCM se comprará un equipo Newton 7.0 FT100 el cual es un sistema de imágenes para monitoreo de tumor en animales.

Para cada modelo preclínico, bajo anestesia se implantará un fragmento de tumor en ratones severamente inmunocomprometidos de la cepa NSG (NOD.Cg-Prkdc scid Il2rg tm1Wjl /SzJ), ya que se ha descrito que es la más adecuada para el desarrollo de modelos, y se encuentra plenamente establecida en la Unidad de Biología tumoral In vivo de la UCM (Murayama & Gotoh, 2019; Whittle, Lewis, Lindeman, & Visvader, 2015). Esta primera generación de tumores será denominada F0.

**Actividad 4. Seguimiento tumoral y generación F1 y F2**

El volumen de los tumores se será monitoreado mediante ecografía hasta que el tumor alcance de volumen mayor a 100 mm<sup>3</sup>.

Posteriormente los ratones serán sometidos a eutanasia, y los tumores resecados para dividirlos en fragmentos más pequeños, los cuales serán criopreservados en biobanco de tumores, Así lograremos una expansión serial de estos tumores en nuevos ratones (F1, F2, F3... etc) para permitir aumenta la masa tumoral de cada modelo de PDX en desarrollo (Bruna et al., 2016). En cada una de estas expansiones, fragmentos de estos tumores serán criopreservados y caracterizados para contar finalmente con un set de fragmentos caracterizados de cada modelo, para poder ser utilizados en la prueba de eficacia de nuevos tratamientos contra cáncer gástrico y/o cáncer de colon.

	<p>Productos transversales asociados al objetivo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repositorio de modelos preclínicos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon desarrollado para la innovación en nuevas estrategias terapéuticas y el estudio de biomarcadores en esta patología</li> </ul>
<b>ANÁLISIS DE ACCIONES DE MITIGACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL</b>	<p>Para la ejecución del proyecto será necesaria la aprobación del Comité de Bioseguridad de la Universidad Católica del Maule que cautela que todas las acciones realizadas en el proyecto siguen los lineamientos de bioseguridad del laboratorio sirviendo como guía el Manual de Normas BIOSEGURIDAD Y RIESGOS ASOCIADOS Fondecyt – CONICYT Version 2018 que permite mitigar el impacto ambiental asociado al trabajo de laboratorio.</p>
<b>ANÁLISIS DE EXTERNALIDADES</b>	<p>El principal riesgo tecnológico del objetivo 1 y 2 es la estandarización de los paneles oncogenómicos de acuerdo con las necesidades de los pacientes oncológicos de la región del Maule. El Centro oncológico de la UCM, ya ha avanzado en el desarrollo de exámenes oncogenómicos para pacientes con síndrome de cáncer de mama hereditario. En este proyecto, se propone ampliarán los servicios exámenes oncogenómicos tipos de cánceres prevalentes en la región del Maule. Para esto, se cuenta con la institución asociada Centre Georges-François Leclerc experto en esta materia, el cual colaborará directamente en el proceso de diseño y estandarización de los paneles de cánceres hereditario y cánceres avanzados. Además, para la interpretación de los resultados de los análisis genéticos molecular solicitados participarán los biólogos moleculares del proyecto FIC 40027611-0 quienes cuentan con experiencia en el análisis de variantes asociadas a cáncer de mama hereditario y la institución asociada HEMA SAS, que realiza este tipo de análisis.</p> <p>Como parte de este proyecto participan activamente un grupo de oncólogos y médicos del equipo clínico del Hospital Regional de Talca, eso nos garantiza una comunicación directa con el ámbito clínico, permitiéndonos acceso a los pacientes beneficiarios de estos servicios y exámenes oncológicos.</p> <p>Riesgos asociados al objetivo 3 (Desarrollar modelo preclínico para evaluación de nuevos tratamientos y biomarcadores asociados cáncer gástrico y/o cáncer de colon uno de los más prevalentes y mortal en la región del Maule) se relaciona con la complejidad del desarrollo de estos, para esto contamos con la asesoría de una institución asociada University of Texas at San Antonio.</p>

	<p>Además, nuestro equipo ya cuenta con los conocimientos de metodología, que se generaron en el primer proyecto FIC 40027611-0 (modelos preclínicos de cáncer de mama), por lo tanto, ya existen capacidades, recursos humanos e infraestructura para el desarrollo de estos nuevos modelos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon.</p> <p>Finalmente, existen riesgo Legal de toda la propuesta: En términos legales, debido a la participación de pacientes, el proyecto será sometido a comité de ética acreditado de la UCM antes de su ejecución, siguiendo el marco legal establecido.</p>
--	---

## V. PRODUCTOS Y RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE PRODUCTOS	<p><b>1. Panel de genes estandarizado para pacientes oncológicos de la región del maule con cáncer hereditario.</b></p> <p>Se desarrollará un panel de genes seleccionados para cáncer hereditario el cual será estandarizado con las muestras de pacientes oncológicos con cáncer hereditario de la región del maule y formará parte del portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> Protocolo de utilización de panel estandarizado y listado de genes que incluye.</p> <p><b>2. Panel de genes estandarizado para pacientes de la región del maule con cáncer avanzado.</b></p> <p>Se desarrollará un panel de genes asociados con la respuesta a las terapias, el cual será estandarizado con muestra de los pacientes con cáncer avanzado de la región del maule y formará parte del portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> Protocolo de utilización de panel estandarizado y listado de genes que incluye.</p> <p><b>3. Portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos como parte de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM disponibles para los pacientes de la región del Maule</b></p> <p>Sistema de coordinación de exámenes y servicios oncogenómicos para diagnóstico y tratamiento personalizada en pacientes oncológicos, basada en las mutaciones específicas de cada paciente disponible en la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico UCM.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> el portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos implementados en este proyecto se ofertarán en la página web del Centro Oncológico en la sección de la “Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión”.</p>
--------------------------	---

	<p><b>4. Repositorio de modelos preclínicos de cáncer gástrico y cáncer de colon desarrollado para la innovación en nuevas estrategias terapéuticas y el estudio de biomarcadores en esta patología</b></p> <p>Se desarrollarán dos modelos preclínicos uno de cánceres gástrico y otro de cáncer de colon, para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas y el estudio de biomarcadores que estarán disponibles región del Maule y el país.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> portafolio comercial donde se promocióne la plataforma de modelos preclínicos desarrollados en este proyecto, será presentado en la página web de la “Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión” del Centro Oncológico UCM.</p> <p><b>5. Sistema regional de almacenamiento de información genómica de pacientes oncológicos de la región del Maule para la aplicación clínica e investigación en cáncer</b></p> <p>Recopilación de los datos de secuenciación genómica de los pacientes oncológicos analizados en una base de dato que permitirá contribuir a la identificación, desarrollo e implementación de terapia personalizada para los pacientes con cáncer de la región del Maule.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> base genómica de datos</p>
<p><b>DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS</b></p>	<p><b>1. Medicina de precisión disponible para pacientes oncológicos de la región del Maule</b></p> <p>Se realiza medicina de precisión a través de exámenes y servicios oncogenómicos cuyo resultado permitirá a los médicos tratantes tomar decisiones terapéuticas personalizada según las necesidades de cada paciente.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> Listado de 100 pacientes (cáncer hereditario) y 200 pacientes (cáncer esporádico) analizados mediante alguno de los exámenes y servicios oncogenómicos ofrecidos en el portafolio.</p> <p><b>2. Instituciones con acceso a los modelos preclínicos para investigación en cáncer gástrico y cáncer de colon</b></p> <p>Esto permitirá ofertar nuevos servicios para el estudio de cáncer digestivo tanto a nivel regional como nacional.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> portafolio comercial de modelo preclínico</p> <p><b>3. Plataforma de innovación para el desarrollo de fármacos contra cáncer de colon y gástrico en la región del Maule</b></p> <p>La plataforma de modelo preclínico permitirá ofertar nuevos servicios para el estudio de cáncer digestivo.</p> <p><u>Medio de verificación:</u> portafolio comercial de modelo preclínico disponible en la página del Centro Oncológico.</p>

**VI. SEGUIMIENTO:**

Indicadores de Proceso	Descripción	Línea Base	Meta	Forma de calculo	Período de medición	Medio de Verificación
<b>1) Cualitativos</b>	Encuesta de satisfacción del equipo médico del uso de los paneles de genes estandarizado para pacientes con cáncer hereditario y cáncer avanzado	No hay	1	Encuesta realizada luego de la estandarización de los paneles de genes	30 meses	Presentación de los resultados de la encuesta
<b>2) Cuantitativos</b>	Pacientes con criterios para cáncer hereditario seleccionados para consulta de asesoramiento y test genético	0	100	Número de muestras analizadas por secuenciación	30 meses	Listado de pacientes
	Pacientes seleccionados por la unidad de oncología del hospital regional de Talca derivados para exámenes oncogenómicos	0	200	Número de pacientes seleccionados	30 meses	Lista de pacientes
	Tumores humanos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon implantados en animales	0	10	Número de tumores de cáncer gástrico y/o cáncer de colon implantados en animales generación F0	24 meses	Informe de bioterio

Indicadores de resultados	Descripción	Línea Base	Meta	Forma de calculo	Período de medición	Medio de Verificación
Cualitativos	Grado de satisfacción de la Unidad de oncología del Hospital Regional de Talca	No hay	70%	Promedio del porcentaje satisfacción obtenida en encuesta respondida por médicos y oncólogos de Unidad de oncología del Hospital Regional de Talca	36 meses	Resultado de encuesta
Cuantitativos	Pacientes con cáncer hereditario beneficiados a los que se le analizó el servicio de asesoramiento y test genético para identificar variantes patogénicas	100 pacientes FIC precedente 40027611-0	200	Sumatoria de pacientes del proyecto FIC precedente 40027611-0 más los nuevos pacientes analizados por secuenciación de nuevos paneles de genes estandarizados para cáncer hereditario en este proyecto	30 meses	Lista de resultados obtenidos
	Pacientes con cáncer avanzado beneficiados a los que se le analizó exámenes oncogenómicos	0	200	Número de muestras analizadas por secuenciación de panel de genes asociado a cáncer avanzado	30 meses	Lista de resultados obtenidos
	Número de modelos preclínicos PDXs de cáncer gástrico y/o cáncer de colon	0	3	Modelos preclínicos de cáncer gástrico o cáncer de colon generados	36 meses	Portafolio comercial de los modelos preclínicos
	Base genómica de datos	1	1	Base de datos que comprenda los antecedentes clínicos y las variantes genéticas	36 meses	Base de datos

**VII. ANÁLISIS DE MERCADO**

<p><b>ANÁLISIS POTENCIAL DE MERCADO</b></p>	<p><u>Ampliación de servicios de consulta de asesoramiento genético y test-genético para pacientes con cáncer hereditario de la región del Maule</u></p> <p>En la región del Maule se diagnostican 2.500 nuevos casos de cáncer al año, de los cuales, 1.400 nuevos casos son diagnosticados en el Hospital Regional de Talca. Se estima que hasta un 30% (400 pacientes) presenta un componente genético hereditario-familiar. Estos pacientes serían usuarios directos del portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión generado en esta propuesta.</p> <p>Adicionalmente, debe ser considerado que debido al componente hereditario que estos pacientes presentan, también se verían beneficiados sus familiares que podrían ser incorporados en el proyecto para evaluar si son portadores de la variante patogénica que los predisponga para síndrome de cáncer hereditario, por lo tanto, unas 350 personas del Maule podrían ser beneficiarias de esta propuesta.</p> <p><u>Exámenes oncogenómicos para pacientes con cáncer avanzado de la región del Maule</u></p> <p>Debido a que en la región del Maule se diagnostican 2.500 nuevos casos de cáncer al año, con una mortalidad de 1.750 personas a causa de esta patología. Luego de la pandemia, un mayor número de pacientes son diagnosticados con estadios más avanzados del cáncer, que finalmente no responden a los tratamientos. Un importante número de los pacientes diagnosticados con cáncer avanzado será potencial beneficiario del portafolio de exámenes oncogenómicos de oncología de precisión</p> <p><u>Área de modelos preclínicos para evaluar nuevas estrategias terapéuticas para cáncer gástrico y cáncer de colon.</u></p> <p>Se identifican como potenciales mercado a instituciones que utilizarían esta plataforma de modelos preclínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pontificia Universidad Católica de Chile: Facultad de Química y Farmacia</li> <li>• Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, Argentina</li> <li>• Universidad de Atacama</li> </ul>
---	---

**PROPUESTA DE  
VALOR**

En la región del Maule, el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedades son diagnosticados 2.500 nuevos casos de cáncer al año de los cuales 1.400 casos están en el Hospital regional de Talca, siendo el principalmente diagnosticado el cáncer gástrico.

Por este motivo nuestro país ha elaborado un “Plan Nacional de Cáncer 2018-2028” que comprende nueve áreas de acción para el abordaje integral de esta enfermedad. En concordancia con esta definición nacional, el área de la Biosalud ha sido establecida como uno de los cuatro ejes estratégicos de la “Estrategia Regional de Innovación del Maule” y en particular el ámbito de la “Prevención, Diagnóstico y Control del Cáncer” fue catalogado como una de las áreas de especialización. **Considerando esta priorización nacional y regional, se hace evidente la necesidad de generar, desarrollar e implementar oncología de precisión en la región del Maule.**

**Problema 1: Pacientes con antecedentes familiares de alto riesgo de desarrollar cáncer hereditario.**

Existen muy pocas instituciones en Chile que realicen test genético (para cáncer hereditarias). En ninguno de estos casos, se trabaja de manera integral con el paciente (realizando una consulta de asesoramiento genético, test genético molecular y comunicación directa con su equipo clínico).

**Nuestro equipo, gracias a un proyecto FIC precedente (40027611-0) ha logrado importantes avances regionales en cuanto al manejo integral del paciente con cáncer de mama hereditario.** Sin embargo, por la alta prevalencia y mortalidad de otros tipos de cánceres en la región del Maule, esta nueva propuesta busca, ampliar el servicio de consulta de asesoramiento y test genéticos para identificar variantes patogénicas hereditarias que predisponen el desarrollo de los cánceres prevalente de la región del Maule. De esta forma, podremos abordar no solo el cáncer de mama hereditario, sino que también, podremos ofrecer **el servicio de consulta de asesoramiento y test genéticos a pacientes oncológicos con otros cánceres hereditario** de la región del Maule, de esta forma podrán optar a medicina más personalizada de diagnóstico, seguimiento, tratamiento y prevención de la aparición de un segundo cáncer. Así, muchos de los casos de cáncer podrían curarse si se detectaran a tiempo y se tratan de forma eficaz dirigiéndose a las mutaciones de cada paciente.

**Solución propuesta 1: Se propone ampliar el servicio de consulta de asesoramiento y test genético-molecular para identificar variantes patogénicas hereditarias en familias de alto riesgo de síndrome de cáncer hereditario de la región del Maule.**

Para el desarrollo de esta propuesta generaremos y estandarizaremos un panel de genes específicos para cáncer hereditario prevalentes de la región del Maule, necesario para que el equipo clínico pueda ofrecer un diagnóstico, seguimiento y medidas de reducción de riesgo a pacientes con cáncer hereditario. Este panel de genes será parte del **portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión.**



En Centro Oncológico UCM ya cuenta con una panel genético-molecular para síndromes de cáncer de mama hereditario generado a partir de un proyecto FIC (40027611-0), sin embargo, mediante esta propuesta se avanzará en ampliar este servicio para otros tipos de cáncer hereditario (como, por ejemplo, cáncer gástrico, colon, ovario, entre otros). Para esto la Unidad de Oncología del Hospital regional de Talca seleccionará pacientes con criterio para síndrome de cáncer hereditario a los cuales se les realizará una consulta de asesoramiento genético. Los pacientes con indicación clínica serán derivados para test genético-molecular, donde se analizarán genes asociados a cáncer, con el fin de identificar variantes patogénicas que estén predisponiendo esta patología. Los resultados obtenidos junto a la interpretación clínica de las variantes serán entregados al oncólogo tratante a través de un comité de tumor (implementado en un proyecto FIC 40027611-0). Esto permitirá que los médicos tengan un mejor manejo de estos pacientes (de alto riesgo), generando una mejor estratificación del riesgo de desarrollar cáncer, optimizando los recursos oncológicos de la población y una mejor selección de la terapia para estos pacientes.

Además, estas variantes podrán ser analizadas en los familiares del paciente, con el fin de identificar a los familiares portadores sanos de las variantes patogénicas para generar una **estrategia de seguimiento y prevención** de esta patología. Ya que, al detectar la enfermedad de manera temprana en los familiares portadores de variante aumenta las posibilidades de que los tratamientos sean eficaces.

**Problema 2: Pacientes oncológicos con cáncer avanzado y/o que no responden a tratamiento convencional.**

Un número importante de los casos diagnosticados con cáncer llegan en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual disminuye su esperanza de vida y la respuesta a los tratamientos disponible en el servicio de salud. **Los exámenes asociados a oncología de precisión (oncogenómicos) permiten ofrecer una terapia dirigida a las características de los tumores de estos pacientes con cáncer avanzado, ahorrar costos al sistema de salud al evitar tratamientos innecesarios o ineficaces.** En el Maule, no existen instituciones que ofrezca este tipo de exámenes oncogenómicos, disponibles para que los médicos oncólogos (del sector público y/o privado) puedan acceder a ellos y de esta forma el tomar decisiones de tratamiento para cánceres avanzados de manera informada según las características del tumor de cada paciente.

**Solución propuesta 2: Establecer exámenes oncogenómicos para la identificación de mutaciones en el tumor con un panel multigenes que permita dirigir las decisiones terapéuticas del equipo médico tratante**

Para el desarrollo de esta propuesta, generaremos y estandarizaremos un panel de genes específicos para pacientes con cáncer avanzado, necesario para que el equipo clínico pueda dirigir la decisión terapéutica de estos pacientes. Este panel de genes será parte del **portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos de oncología de precisión**, el cual será generado

según las necesidades del equipo clínico tratante, tomando en cuenta las necesidades y características de los pacientes con cáncer avanzado de la región del Maule.

La identificación de variantes en los tumores de los pacientes ofrece un mayor conocimiento de las características del cáncer al cual se enfrenta el equipo clínico. Con estos exámenes oncogenómicos se podrá **asignar a los pacientes terapia personalizada, que sea eficaz para las características específicas de su tumor**. Para esto los tumores de estos pacientes se analizarán por secuenciación del panel de genes ya estandarizado para la identificación de variantes. Los resultados de la secuenciación permitirán al médico tratante adaptar los tratamientos de forma personalizada adecuada al perfil de variantes que tenga cada tipo de tumor, reducir el sobretratamiento y mejorar así los resultados clínicos. **El trabajo en conjunto con el Hospital regional de Talca nos permitirá estructurar un flujo de trabajo de oncología de precisión en la región del Maule**, donde la toma de muestra, la realización de los exámenes, análisis de resultados y sugerencias clínica será a través de un comité de tumor, los cuales estarán articulados como un solo proceso para que estén disponibles para el equipo clínico tratante de los pacientes de la región del Maule. Esto mejoraría drásticamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado, que hoy en día no están respondiendo a los tratamientos de la región del Maule.

**Problema 3: Modelos preclínicos PDX en Chile, que permitan el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en cáncer de colon y/o cáncer gástrico**

Para el desarrollo de nuevos fármacos o estrategias terapéuticas es necesario contar con modelos preclínicos (modelos animales) que permitan evaluar la eficacia de estos tratamientos antes de ser implementados en humano. Hasta la fecha, los modelos PDXs (Xenoinjertos Derivados de Pacientes) son uno de los mejores modelos para la evaluación de fármacos.

Hasta la fecha, en nuestro país, no existe una institución que desarrolle modelos preclínicos PDXs de cáncer gástrico y colon para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas y el análisis de biomarcadores genéticos asociados a esta patología. **Nuestro equipo, gracias a un proyecto FIC (40027611-0) ha logrado generar 3 modelos preclínicos PDXs de cáncer de mama, disponibles para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas.**

**Solución propuesta 3: Desarrollar modelos preclínicos PDX de cáncer gástrico y/o cáncer de colon en la región del Maule que permita generar nuevas estrategias terapéuticas para responder a las necesidades de la región y del país.**

La región del Maule ha tenido una de las tasas más altas de mortalidad por cáncer a nivel nacional, siendo el cáncer gástrico el que tiene una de las tasas de mortalidad más alta, de 17,3 frente a 12,6 a nivel nacional. Si bien es cierto, ya existe un proyecto FIC 40027611-0 (ejecutado por nuestro equipo) que está generando modelos PDXs, este proyecto solo está enfocado en al

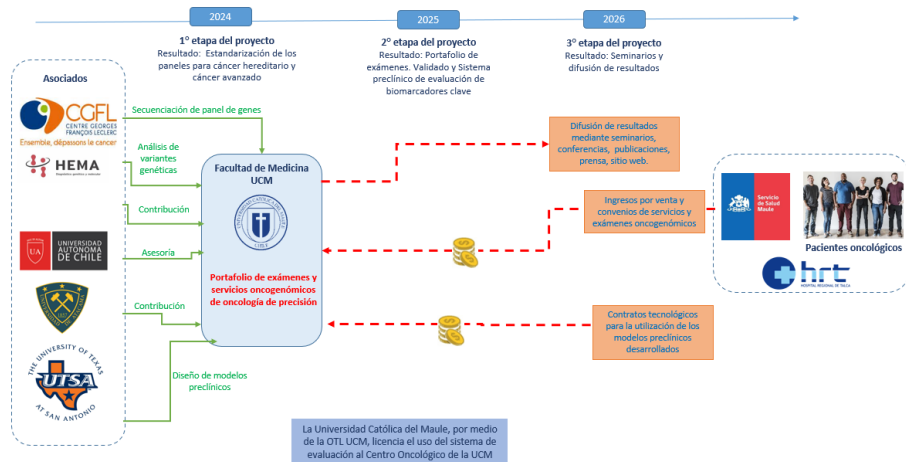
	<p>desarrollo de modelos en cáncer de mama. Considerando la alta mortalidad de cáncer gástrico y cáncer de colon en la región, se hace necesario ampliar y mejorar esta plataforma de modelos PDXs que esté disponible para la investigación regional, nacional e internacional en estas patologías. Los modelos desarrollados en este proyecto tendrán características específicas de los tumores de los pacientes de la región del Maule, quedando disponibles para que instituciones regionales, nacionales e internacionales puedan probar nuevos fármacos o estrategias terapéuticas que estén desarrollando.</p> <p><b>Problema 4: Almacenamiento de la información oncogenética de los pacientes de la región del Maule.</b> En la era del análisis por secuenciación, donde se genera mucha información oncogenética es necesario almacenarla y compartirla con la comunidad científica con el fin de poder realizar investigación asociada a las características genéticas del cáncer tanto de la población regional como nacional.</p> <p><b><u>Solución 4: Gestión de datos genéticos asociados a cáncer mediante la incorporación de estas variantes a una base genómica de datos</u></b> Para el desarrollo de esta propuesta, se va a desarrollar una base genómica de datos la cual será generada a partir de los resultados de servicios y exámenes oncogenómicos obtenidos de la secuenciación de los pacientes del objetivo específico 1 y 2 de este proyecto, la cual permitirá almacenar la información recopilada desde los pacientes oncológicos de la región del Maule y estará disponible para el equipo de médico tratante de la red de salud y Centro Oncológico. Además, la base de datos se encontrará a disposición de los científicos impulsando la investigación y el análisis de los componentes genéticos de los cánceres de la región del Maule y así traducir la información genómica a la práctica clínica.</p>
<p><b>ESCALABILIDAD DE LA INICIATIVA</b></p>	<p>Una vez establecido el portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos en la región del Maule, quedará disponible en la página web de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico de la UCM. De este modo, el portafolio podrá ser ofertado a nivel regional y nacional, estando disponible para los pacientes oncológicos del sistema de salud nacional tanto público como privado, con sus respectivas prestaciones. Así, los beneficiarios de este proyecto no solo serán pacientes oncológicos de la región del Maule atendidos en el Hospital Regional de Talca, sino que también, todos los pacientes oncológicos de la región y el país que necesiten estos exámenes y servicios oncogenómicos y podrán ser solicitados al Centro Oncológico través de la página web.</p> <p>Los modelos preclínicos PDXs de cáncer gástrico y/o cáncer de colon desarrollados en este proyecto tendrán características específicas de los tumores de los pacientes de la región del Maule, los cuales estarán a disposición de los investigadores de instituciones regionales, nacionales e</p>

	internacionales para que puedan probar nuevos fármacos o evaluar nuevas estrategias terapéuticas. Estos modelos estarán disponibles para la comunidad científica a través de la página del Centro Oncológico.
<b>MODELO DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA</b>	<p>El modelo de transferencia del proyecto consta de 2 áreas de desarrollo en oncología de precisión:</p> <p>a) Exámenes y servicios oncogenómicos para pacientes oncológicos de la región del Maule</p> <p>Esta propuesta busca implementar medicina personalizada a través de un portafolio ampliado de exámenes y servicios oncogenómicos para el diagnóstico, elección de tratamiento y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para pacientes oncológicos de cánceres prevalentes en la región del Maule. Para esto el Centro Oncológico de la Universidad Católica del Maule contará con convenios con fundaciones y organismos de salud que permitirá que a pacientes oncológicos y sus familiares que pertenecen al sistema de salud público puedan acceder a los exámenes y servicios oncogenómicos implementados en este proyecto. Del mismo modo, pacientes en general a través de sus médicos tratante podrán acceder a los exámenes oncogenómicos mediante la compra directa de la prestación (privada).</p> <p>En ambos casos estarán disponible para los pacientes oncológicos en la página web de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico de la UCM. <b>De este modo, estaremos dotando a la región de un portafolio ampliado de exámenes y servicios de medicina de precisión para pacientes oncológicos y así ofrecer acceso a nuevas tecnologías restringidas para la mayoría de la población de nuestra región</b> con fuentes de ingreso como bonificación Fonasa (Nueva ley del cáncer), atenciones del área privada y aporte de fundaciones.</p> <p>b) Modelos preclínicos PDXs de cáncer gástrico y/o cáncer de colon para la investigación de nuevas estrategias terapéuticas</p> <p>Los nuevos modelos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon desarrollados en este proyecto formarán parte de la Plataforma de Modelos Preclínicos (generada en el FIC 40027611-0) y estarán disponibles para la comunidad científica en la página web de la Unidad de innovación en prevención y oncología de precisión del Centro Oncológico de la UCM. <b>De este modo, investigadores regionales, nacionales e internacionales podrán acceder a los modelos de cáncer gástrico y/o cáncer de colon a través de contratos tecnológicos o venta del servicio, de esta forma, podrán ser ejecutado protocolos de investigación para evaluar nuevo/as tratamientos/terapias contra cáncer gástrico y/o cáncer de colon.</b></p>

## Modelo de negocio



## Modelo de transferencia propuesto



**PLAN DE DIFUSIÓN**

<b>Nombre actividad difusión</b>	<b>Descripción</b>	<b>Medio de verificación</b>
Plan comunicacional	Plan comunicacional contempla el diseño de una estrategia de difusión en medios regionales y nacionales, considerando cápsula audiovisual y notas de presa para medios físicos y digital.	Imágenes de aparición en medios de difusión nacional y regional del Portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos
Página WEB	Generación de una página web donde puedan ser ofertado el portafolio de exámenes y servicios oncogenómicos y los modelos preclínicos desarrollados en este proyecto	Url de la página web
Lanzamiento del proyecto	Actividad de difusión donde se presentarán los objetivos del proyecto hacia la comunidad	Listado de asistentes y publicaciones en medios regionales
Cierre del proyecto	Actividad de difusión donde se presentarán los resultados del proyecto hacia la comunidad	Listado de asistentes y publicaciones en medios regionales
Publicaciones científicas	Se finalizará el proyecto con una publicación para presentar los resultados ante la comunidad científica mundial	Publicación de los resultados obtenidos en revista científica internacional
Difusión de resultados a nivel regional y nacional	Se contempla la difusión del proyecto y sus resultados en medios de comunicación de circulación nacional y regional	Imágenes de las publicaciones en medios de circulación nacional y regional
Congreso internacional	Actividad de difusión, en la cual se expondrán en un congreso internacional de exclusiva relación con el proyecto los resultados obtenidos durante su ejecución.	Inscripción a congreso internacional y certificado de participación
Congreso nacional	Actividad de difusión, en la cual se expondrán en congreso nacional de exclusiva relación con el proyecto los resultados obtenidos durante su ejecución.	Inscripción a congreso nacional y certificado de participación

### CARTA GANTT

Nombre actividad difusión	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
Plan comunicacional	X	X	X	X	X	X																																
Página WEB/plan comunicacional						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																				
Lanzamiento del Proyecto													X	X	X	X	X	X																				
Publicaciones científicas																																X	X	X	X	X	X	
Difusión de resultados a nivel regional y nacional																							X	X	X	X								X	X	X	X	
Congreso internacional																											X	X	X	X	X	X	X	X				
Congreso nacional																							X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
Cierre del proyecto																																	X	X	X	X	X	

**IX. PRESUPUESTO**

**GASTOS DE ADMINISTRACIÓN**

Ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Personal administrativo, control y seguimiento	Profesional de apoyo a seguimiento del proyecto	30	meses	<b>12.500</b>	0	0	<b>12.500</b>
<b>TOTAL (M\$)</b>				<b>12.500</b>			<b>12.500</b>



### **GASTOS DE EJECUCIÓN**

ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Contratación de personal para la ejecución	Profesional ejecución: Asistente de laboratorio y Enfermera o carrera de la salud afín	1	cantidad	37.600	0	0	37.600
Difusión y transferencia	Plan comunicacional, Página web, Lanzamiento y cierre del proyecto, Publicaciones científicas y Participación en evento nacional e internacional	1	cantidad	20.000	0	0	20.000
Gastos generales de ejecución	Insumos de laboratorio, Servicio de bioterio, Servicio de secuenciación, Envío de muestras, Movilización y combustible y Viáticos	1	cantidad	99.900	0	0	99.900
Habilitación de infraestructura	No aplica	No aplica	No aplica	0	0	0	0
Giras Tecnológicas	No aplica	No aplica	No aplica	0	0	0	0
<b>TOTAL (M\$)</b>				<b>157.500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>157.500</b>

### **GASTOS DE INVERSIÓN**

ítem	Descripción de la inversión	Total Unidades	Unidad de medida	Aporte FIC (M\$)	Aporte pecuniario (M\$)	Aporte Valorizado (M\$)	TOTAL (M\$)
Equipamiento	Sistema de imágenes de bioluminiscencia y fluorescencia de aplicaciones in vivo , ex vivo e in vitro. Permite el seguimiento del desarrollo de tumores en modelos preclínicos PDXs. Seguimiento de la migración celular. Apuntando a la biodistribución de fármacos, moléculas y nanopartículas. Es uno de los sistemas más actualizados, lo cual constituye traer tecnología de punta a nivel mundial para la innovación oncológica usando modelos preclínicos.	1	equipo	80.000	40.000	0	120.000
<b>TOTAL (M\$)</b>				<b>80.000</b>	<b>40.000</b>		<b>120.000</b>

### **DECLARACIÓN**

Postula con criterio de genero

SI (X)

NO ( )