



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 198 224**

⑫ Número de solicitud: 200201651

⑬ Int. Cl.⁷: G01N 33/574

G01N 33/68

//C07H 5/06

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **15.07.2002**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2004**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.01.2004

⑱ Solicitante/s: **UNIVERSIDAD DE VIGO**
C/ Oporto, 1
36201 Vigo, Pontevedra, ES

⑲ Inventor/es:
Martínez Zorzano, Vicenta Soledad;
Páez de la Cadena Tortosa, María y
Rodríguez Berrocal, Francisco Javier

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Procedimiento para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal mediante la determinación en suero o plasma humano del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP).**

㉒ Resumen:

Procedimiento para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal mediante la determinación en suero o plasma humano del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP). Un nuevo procedimiento para detectar precozmente el cáncer colorrectal, consistente en la determinación, en suero o plasma humano, del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP). Los valores obtenidos en el suero o plasma de un individuo determinado se comparan con los correspondientes puntos de corte preestablecidos que determinan la probabilidad de padecer cáncer colorrectal.

Este procedimiento permite disponer de una técnica rápida, fiable y económica para detectar el cáncer de colon y recto cuando se encuentra en una fase temprana y asintomática.

ES 2 198 224 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal mediante la determinación en suero o plasma humano del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP).

La presente invención se refiere al desarrollo de un procedimiento para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal, utilizando para ello la determinación, en suero o plasma humano, del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP). Este procedimiento permite disponer de una técnica rápida, fiable y económica para detectar el cáncer de colon y recto cuando se encuentra en una fase temprana y asintomática.

La invención aquí descrita se ha realizado en el curso del trabajo de investigación financiado por los proyectos XUGA30102A93 y 60902C4U7, concedidos por la Xunta de Galicia y la Universidad de Vigo, respectivamente.

Sector de la técnica

El sector de la técnica al que se refiere la invención se incluye dentro del ámbito sanitario. La utilización de esta prueba en la detección del cáncer colorrectal supone una considerable ventaja, dada la ausencia actual de marcadores tumorales para el diagnóstico de este carcinoma.

Antecedentes de la invención

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en hombres y mujeres, y representa la segunda causa de muerte por cáncer en los países industrializados. El cáncer colorrectal, al igual que otros carcinomas, debe ser detectado en los estadios más tempranos de la enfermedad para incrementar la probabilidad de supervivencia de los pacientes.

Lamentablemente, en la actualidad no existen pruebas que se puedan realizar en suero o plasma, y que sean útiles para llevar a cabo la detección del cáncer colorrectal. Por ello, en la práctica clínica el diagnóstico de la enfermedad se establece en función del cuadro de signos y de síntomas que presenta el paciente, con el apoyo de determinadas pruebas clínicas poco específicas como la detección de sangre oculta en heces. La determinación definitiva de la existencia o no del cáncer sólo puede ser llevada a cabo mediante una prueba clínica denominada colonoscopia, que es una técnica cara, engorrosa y traumática para el paciente. Otros métodos que ocasionalmente ayudan en el diagnóstico de este carcinoma son el enema opaco, la tomografía axial y la ecografía hidrocolónica, todos ellos costosos y difíciles de asimilar por la mayor parte de la sociedad.

Los inventores del procedimiento objeto de esta patente han demostrado, a lo largo de sus trabajos de investigación, que en pacientes de cáncer colorrectal existe una relación directa entre la presencia del tumor y el aumento de los niveles de ácido siálico total (TSA) en suero. Este incremento es especialmente acusado cuando el contenido de ácido siálico total se expresa normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP).

Los ácidos siálicos son una familia de mo-

nosacáridos presentes como residuos terminales de las cadenas glucídicas de glicoproteínas y glicolípidos. En pacientes con distintos tipos de cáncer se ha descrito un aumento de los niveles séricos de ácido siálico. En nuestro caso, en el suero de enfermos con cáncer colorrectal hemos demostrado que la concentración de ácido siálico total (TSA) se incrementa en más de un 50 % en, al menos, el 70 % de los pacientes con una especificidad del 92 %. Cuando el contenido de ácido siálico total se expresa normalizado por la cantidad de proteínas totales como TSA/TP, el incremento observado en los pacientes es superior al 100 %, incluso en fases tempranas de la enfermedad. Este aumento se produce en el 85 % de los pacientes con una especificidad del 97 %.

Explicación de la invención

La presente invención corresponde al desarrollo de un procedimiento para detectar precozmente la existencia de cáncer colorrectal en personas que desconozcan que padecen esta patología, por carecer de síntomas. Este procedimiento consiste en la determinación de los niveles de ácido siálico total (TSA) y de ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP) en suero o plasma humano. De esta forma la realización de la prueba no causaría más molestias al individuo que las de una extracción de sangre habitual.

La cuantificación de los niveles de ácido siálico total y de proteínas totales se llevan a cabo mediante reacciones colorimétricas, y empleando los patrones adecuados, lo que permite calcular su concentración.

La determinación de los niveles de ácido siálico (TSA y TSA/TP) en suero o plasma puede ofrecer al médico datos objetivos sobre la probabilidad de que un individuo padezca cáncer colorrectal. Dichos resultados pueden ser complementados con los de otras pruebas, mencionadas en el apartado antecedentes de la invención, utilizadas actualmente en clínica en el diagnóstico del cáncer colorrectal. El resultado positivo de la prueba descrita en la presente invención puede ser confirmada definitivamente mediante la realización de una colonoscopia.

Descripción de un modo de realización

El procedimiento que proponemos comienza con la obtención del suero o del plasma de individuos asintomáticos, que formen parte de una población de riesgo medio, por ejemplo, personas con más de 50 años y sin antecedentes familiares de la enfermedad. La obtención de la muestra para la realización de esta prueba es sencilla y comúnmente aceptada por la sociedad, de modo que puede ser incluida en cualquier revisión médica rutinaria, bien dentro de las llevadas a cabo periódicamente por las empresas, o bien realizada a título individual.

El suero o plasma debe ser conservado a temperaturas inferiores a -20°C hasta la determinación de los valores del contenido en ácido siálico.

Para calcular la concentración de ácido siálico total presente en el suero o plasma se realiza previamente una hidrólisis ácida suave de la muestra para liberar los ácidos siálicos inicialmente ligados a glicoconjugados. A continuación, se

determina la concentración de ácido siálico total (TSA) mediante una reacción colorimétrica y la cuantificación espectrofotométrica del compuesto coloreado formado. En las mismas muestras se determina la cantidad de proteínas totales utilizando también útra reacción colorimétrica. De este modo el contenido de ácido siálico total (TSA) se puede expresar normalizado por la cantidad de proteínas totales como TSA/TP.

Los valores de TSA y TSA/TP obtenidos en el suero o plasma de un individuo determinado son comparados con unos puntos de corte preestablecidos, que determinan la probabilidad de padecer cáncer colorrectal.

La cuantificación de los niveles de TSA y TSA/TP ofrece unos elevados niveles de sensibilidad y especificidad, incluso en la detección de los estadios más tempranos del cáncer colorrectal, y suministra al médico datos objetivos acerca de la probabilidad que tiene un individuo asintomático de padecer la enfermedad.

La importancia fundamental de la detección precoz mediante estas pruebas es evitar la pérdida de vidas humanas, ya que un paciente detectado en un estadio temprano tiene una probabilidad de sobrevivir superior al 90 %, mientras que si la enfermedad se detecta en estado avanzado el paciente tiene una probabilidad de supervivencia

no superior al 5 %.

Además, su reducido coste económico y la facilidad de obtención de la muestra permiten. ahorrar dinero y sufrimientos innecesarios a la persona que desee someterse a este procedimiento de detección precoz, de modo que la traumática y costosa prueba de la colonoscopia puede quedar reducida sólo a los casos en los que el análisis llevado a cabo en suero o plasma ofrezca un resultado positivo.

El propio incremento en la detección de casos de cáncer colorrectal en estadios tempranos permitiría reducir el gasto sanitario gracias a la pronta recuperación del paciente, evitando el gasto diario de un paciente ingresado y de largos y costosos tratamientos oncológicos.

Finalmente, la incorporación de este procedimiento analítico a las revisiones médicas rutinarias llevadas a cabo por empresas permitiría reducir costes en las mismas, al evitar prolongadas bajas laborales.

Es independiente del objeto de la invención el origen de los reactivos y materiales utilizados para la realización de las técnicas que permiten obtener los valores de ácido siálico total (TSA) y de ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP) en suero o plasma humano.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la detección precoz de cáncer colorrectal mediante la valoración en suero o plasma humano del contenido en ácido siálico total (TSA) y del contenido en ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP).

2. Procedimiento para la detección precoz de cáncer colorrectal, según la reivindicación 1, que consiste en la determinación de la concentración de ácido siálico total (TSA) en suero o plasma humano, mediante un método espectrofotométrico,

y la comparación del valor obtenido con un punto de corte preestablecido que determina la probabilidad de padecer cáncer colorrectal.

3. Procedimiento para la detección precoz de cáncer colorrectal, según la reivindicación 1, que consiste en la determinación de la concentración de ácido siálico total normalizado por la cantidad de proteínas totales (TSA/TP) en suero o plasma humano, mediante métodos espectrofotométricos, y la comparación del valor obtenido con un punto de corte preestablecido que determina la probabilidad de padecer cáncer colorrectal.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 198 224
⑫ N.º solicitud: 200201651
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 15.07.2002
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: G01N 33/574, 33/68 // C07H 5/06

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FEIJOO, C. et al. "Sialic acid levels in serum and tissue from colorectal cancer patients". Cancer Letters, 112, 2, 1997, páginas 155-160. ISSN 0304-3835. Todo el documento.	1-3
X	PLUCINSKY, M.C. et al. "Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement". Cancer, 58, 12, 1986, páginas 2680-2685. ISSN 0008-543X. Todo el documento.	1-3
X	TEWARSON, S.L. et al. "Serum sialic acid, an important cancer marker". Indian Journal of Cancer, 30, 3, 1993, páginas 125-131. ISSN 0019-509X. Todo el documento.	1-3
A	WO 0125786 A1 (THERAPICON SRL) 12.04.2001	
A	WO 9208976 A1 (KATOPODIS, N.) 29.05.1992	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe 17.11.2003	Examinador I. Galíndez Labrador	Página 1/1
--	------------------------------------	---------------