

Biopsia líquida: un camino hacia la detección temprana y menos invasiva del cáncer

Autor:
Global X Research

Fecha: 24 de mayo de 2022
Tema: **Temática**

Nota del editor: Consulte el glosario al final para ver todos los términos resaltados en **verde mar** en el orden en que aparecen.

Las biopsias líquidas proporcionan esperanza para una detección del cáncer en estadio inicial más rápida y precisa en una gama más amplia de tipos de cáncer con un simple análisis de sangre. Utilizando el tratamiento estándar actual, solo se detectan aproximadamente el 25 % de los cánceres a través del cribado¹. El 75 % restante se detecta cuando el paciente es sintomático, y lo más probable es que se encuentre en una etapa posterior del cáncer². En gran medida, el cáncer representa 609 000 muertes al año en los Estados Unidos, lo que lo convierte en la segunda causa principal de muerte³. Sin embargo, las biopsias líquidas proporcionan esperanza. Este enfoque puede ser particularmente beneficioso para detectar cánceres que actualmente no tienen métodos de cribado probados y, por lo tanto, requieren biopsias de tejido invasivas. En este artículo, introducimos la tecnología de biopsia líquida y examinamos lo que será necesario para que se convierta en un estándar de atención destacado.

Aspectos clave:

- La biopsia líquida ofrece una opción de cribado para diagnosticar cánceres en estadio inicial mediante un único análisis de sangre.
- Para impulsar la adopción clínica, las aproximaciones multiómicas ayudarán a mejorar la precisión de las pruebas.
- Los ganadores del sector abordarán todo el proceso diagnóstico del cáncer, desde el diagnóstico hasta la remisión.

Biomarcadores en el corazón del potencial de la biopsia líquida

Los biomarcadores son moléculas biológicas que se encuentran en la muestra de un paciente y que sirven como signos médicos de enfermedades específicas⁴. Durante mucho tiempo, la búsqueda de biomarcadores para tumores sólidos se limitó a las muestras de tejido, recogidas mediante una biopsia de tejido. Las biopsias de tejido pueden ser particularmente difíciles cuando se debe acceder a un tumor en el cerebro o en el pulmón. Sin embargo, los nuevos métodos ahora permiten a los científicos utilizar biomarcadores en muestras líquidas no invasivas, como sangre u orina, para detectar el cáncer. Los biomarcadores más estudiados hasta la fecha para la biopsia líquida incluyen:

- **Células tumorales circulantes (CTC):** Las CTC son células cancerosas que se separan de un tumor y circulan en el torrente sanguíneo⁵. Las CTC a veces pueden salir del torrente sanguíneo y entrar en otros órganos, y crecer en nuevos tumores metastásicos⁶. Esta diseminación tumoral en la sangre puede medirse para determinar si un paciente tiene cáncer. Cuanta más diseminación se encuentre en la sangre, mayor será la probabilidad de que el paciente tenga cáncer en estadio tardío. Como resultado, las pruebas basadas en CTC pueden tener una menor **especificidad** en entornos de fase temprana⁷.
- **ADN tumoral circulante (ADNtc):** el ADNtc es ADN que circula en el torrente sanguíneo y deriva de células cancerosas y tumores. A medida que crecen los tumores, las células cancerosas mueren y son reemplazadas por otras nuevas. Las células muertas se descomponen y su contenido, incluido el ADN, se libera en el torrente sanguíneo. Al igual que las CTC, el ADNtc se puede medir en muestras de pacientes para determinar si un paciente tiene cáncer. El ADNtc es conocido por su mayor **sensibilidad** en relación con biomarcadores alternativos, aunque el ruido de la diseminación normal de células es una posible desventaja de este método⁸.
- **Exosomas:** los exosomas son **vesículas extracelulares** responsables de la comunicación de célula a célula y de la transmisión de enfermedades⁹. Los exosomas son particularmente útiles como base para la biopsia líquida, ya que son secretados por células vivas en lugar de secretados durante la muerte celular. Como



resultado, los estudios basados en exosomas ofrecen una ventana más completa en tiempo real a la salud del paciente y tienen una mayor sensibilidad. También ofrecen beneficios logísticos porque los exosomas son muy estables y fáciles de obtener y distinguir.

La información genética obtenida de estos biomarcadores abarca usos múltiples y puede ayudar en la atención al paciente a lo largo de su proceso diagnóstico y de tratamiento.

APLICACIONES DE BIOPSIA LÍQUIDA

	Beneficio propuesto		Oportunidad
Detección temprana	Comprobación del estado de salud	Detección sistemática de la presencia de biomarcadores derivados del cáncer en personas asintomáticas.	De 20.000 a 30.000 millones de USD
	Ayuda de diagnóstico	Informa el diagnóstico en casos sospechosos, como en pacientes con una masa o nódulo no identificados.	
Diagnóstico complementario (DxC)	Guía de tratamiento	Ayuda a identificar si el tumor de un paciente tiene un gen o biomarcador específico al que se dirige un fármaco disponible comercialmente. Ayuda a predecir la respuesta al fármaco y, por lo tanto, determina si el paciente debe recibir el fármaco.	6000 millones de USD
Enfermedad mínima residual (EMR)	Resultado de la intervención	Mide las células cancerosas durante el tratamiento. Ayuda a determinar la respuesta del paciente al tratamiento.	15
	Supervisión de recurrencia	Mide las células cancerosas durante la remisión para controlar cualquier recurrencia de las células cancerosas. Actualmente, el 85 % de las recaídas de pacientes se detectan demasiado tarde.	

Fuente: Global X ETF con información obtenida de: Exact Sciences. (26 de abril de 2022). Hacer que la detección temprana del cáncer sea una parte rutinaria de la atención médica: Llamada de ganancias del primer trimestre de 2022 [diapositivas de PowerPoint]; Natera. (2022). Natera, Inc.: Presentación para inversores - Llamada de beneficios del cuarto trimestre de 2021 [diapositivas de PowerPoint].

Los análisis específicos para cada tumor y los multineoplásicos son prometedores

Para la detección temprana del cáncer, los estudios específicos para cada tumor se centran únicamente en el diagnóstico de un tipo de cáncer. La prueba Cologuard de Exact Sciences, por ejemplo, está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) y puede ayudar a detectar el cáncer de colon a través de partículas cancerosas en las heces. Si bien las colonoscopias siguen siendo el tratamiento estándar para el diagnóstico del cáncer de colon, una prueba de biopsia líquida como Cologuard puede ayudar a descartar el cáncer de colon. Exact afirma que el 84 % la biopsia de los pacientes sometidos a la prueba Cologuard da negativo, con un valor predictivo negativo del 99,94 %¹⁰. Si la biopsia de los pacientes sometidos a la prueba Cologuard da positivo, esto indica posibles signos de cáncer de colon, y dichos pacientes deben programar una colonoscopia. Descartar a los pacientes es valioso, especialmente ahora, ya que la pandemia de COVID-19 provocó que los pacientes pospusieran los procedimientos electivos, lo que dio lugar a un atraso de años de procedimientos de colonoscopia¹¹.



Un trabajo reciente en el espacio de la detección temprana multilineoplásica (multi-cancer early detection, DECM) busca una red más amplia de biomarcadores derivados del cáncer. Las pruebas de MCED, a veces también conocidas como pruebas de detección temprana multilineoplásica, detectan y localizan simultáneamente múltiples cánceres. Diseñadas para utilizarse como complemento de las opciones diagnósticas existentes, las MCED indican que el paciente requiere un examen más profundo. Grail de Illumina lanzó la primera MCED disponible comercialmente en 2021¹². La prueba detecta 50 tipos de cáncer con una especificidad del 99,5 % y una **exactitud del origen de la señal del cáncer** del 89 %¹³. La sensibilidad general para la prueba fue del 51,5 %, con una mejora constante en la detección en los estadios del cáncer: 17 % en el estadio I, 40 % en el estadio II, 77 % en el estadio III y 90 % en el estadio IV¹⁴.

Las empresas buscan una mayor precisión de las pruebas utilizando enfoques combinados y ómicos

El espacio de la biopsia líquida sigue siendo bastante incipiente en comparación con otras alternativas de cribado del cáncer y las empresas continúan buscando una mejor precisión en las pruebas. Dos posibilidades son los enfoques multiómicos y de biomarcadores combinados. Los enfoques **ómicos** se utilizan para comprender mejor las funciones, las relaciones y las acciones de los diferentes tipos de moléculas que componen las células humanas¹⁵. Se espera que la combinación de enfoques dé lugar a un aumento de la información recopilada a partir de un único estudio de biopsia líquida y a mejores tasas de precisión. Para las pruebas pancancerosas, los enfoques combinados también podrían mejorar la tasa de exactitud para detectar el origen del cáncer.

Las empresas también quieren proporcionar múltiples opciones de muestras para estudios específicos de tumores. Exact Sciences está desarrollando una prueba en sangre para el cáncer de colon que complementaría su prueba Cologuard en heces¹⁶. Para la detección o monitorización de otros tipos de cáncer, podrían estar en juego tipos de muestras como la orina y la saliva. Por ejemplo, la orina podría ser una muestra adecuada para detectar el cáncer de riñón debido al aumento de la diseminación tumoral en la muestra en comparación con la sangre¹⁷. En los casos en que se comercialicen múltiples pruebas con diferentes opciones de muestras, esperamos que la adopción se determine en gran medida por la precisión de la prueba y la preferencia del paciente.

Establecimiento de directrices clínicas clave para la adopción de la biopsia líquida

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) descubrieron recientemente que las muertes por cáncer disminuyeron un 27 % entre 2000 y 2020, dadas las opciones de cribado del cáncer más eficaces y ampliamente disponibles para los pacientes asintomáticos¹⁸. Las pruebas abrumadoras muestran que una detección más temprana del cáncer de colon mejorará significativamente los resultados de los pacientes. Como resultado, las empresas utilizaron cáncer de colon para validar la biopsia líquida y forjar una vía hacia la aprobación de la FDA y la cobertura de reembolso para las pruebas. Sin embargo, las preguntas cruciales siguen sin responderse sobre cómo se implementará el uso ampliado de la biopsia líquida y qué prácticas clínicas recomendadas deben seguirse después de un resultado positivo en la prueba.

En nuestra opinión, el establecimiento de directrices sólidas posteriores para el diagnóstico y la atención posdiagnóstica es esencial para garantizar una mayor adopción de biopsias líquidas. En la actualidad, es habitual que los especialistas realicen el cribado y el diagnóstico del cáncer, si están disponibles. Por ejemplo, cuando un paciente se somete a una prueba de detección de cáncer cervicouterino, lo más probable es que un ginecólogo-obstetra realice el diagnóstico mediante una prueba de Papanicolaou. Por el contrario, las MCED podrían servir como ayuda para el cribado como parte de los análisis de sangre anuales. Los médicos necesitarán un flujo de trabajo claro, que debe construirse desde cero. Unas sólidas directrices posteriores pueden garantizar que los pacientes tengan una experiencia perfecta con el producto y ayudar a la comunidad médica a adoptar la utilidad clínica de la biopsia líquida. Por ejemplo, la estrategia comercial debe incluir las características ideales de los pacientes. GRAIL de Illumina sugiere que los pacientes con un riesgo elevado de cáncer y los mayores de 50 años son el grupo ideal para beneficiarse de esta prueba¹⁹.

La competencia crece, las empresas buscan abordar el continuo completo de la atención oncológica

Cuanto más datos de ensayos clínicos en fase avanzada y adopción comercial continúen validando la tecnología de biopsia líquida, más empresas entrarán en el mercado. En nuestra opinión, la precisión de las pruebas y la comprensión de los resultados serán los principales determinantes del éxito de cualquier empresa o prueba. Otros factores, como el nivel de reembolso y la reputación de la empresa dentro de la comunidad de médicos, también desempeñarán papeles importantes.



En este mercado cada vez más competitivo, las empresas están tomando medidas para diferenciarse. Guardant Health, por ejemplo, anunció recientemente que formó una asociación con la firma Epic de historias clínicas electrónicas (electronic health records, EHR). La asociación integrará la cartera de pruebas de cáncer de Guardant en el sistema Epic. Epic es uno de los dos principales proveedores de EHR en los Estados Unidos²⁰.

En nuestra opinión, las empresas mejor posicionadas para impulsar la adopción de pruebas serán aquellas que tengan carteras integrales con opciones de diagnóstico en cada paso a lo largo de todo el proceso de atención oncológica, desde el diagnóstico hasta la remisión. Además, creemos que tener opciones de diagnóstico tanto en tejidos como en líquidos ayudará a validar el beneficio de este nuevo enfoque diagnóstico e impulsará la adopción a largo plazo. La amplitud de la cartera también ayudará a las empresas a obtener cobertura de reembolso, lo que en última instancia hará que la tecnología sea accesible para una mayor población de pacientes.

Más allá de los puntos tradicionales a lo largo de la continuidad de la atención oncológica, prevemos que las pruebas hereditarias del cáncer y la evidencia del mundo real (real-world evidence, RWE) convergerán cada vez más con los segmentos de diagnóstico oncológico tradicional que aborda la biopsia líquida:

- **Pruebas de cáncer hereditarias:** esta prueba basada en sangre busca mutaciones genéticas específicas que pueden ayudar a identificar a las pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de su vida²¹. Por ejemplo, si una paciente tiene una mutación de **BRCA**, los médicos podrían recomendar pruebas de detección más frecuentes, como mamografías y RM²². Uno de cada ocho pacientes con cáncer tiene una mutación genética hereditaria²³.
- **Evidencia del mundo real (RWE):** la RWE adopta la forma de bases de datos sólidas ofrecidas por las empresas sanitarias que se pueden utilizar para acelerar la investigación y el desarrollo (I+D) de los medicamentos contra el cáncer. Las empresas de biopsia líquida se asocian cada vez más con empresas farmacéuticas y biotecnológicas para ofrecer información clínica anonimizada y datos genómicos recopilados de sus pruebas de biopsia líquida. Estas asociaciones proporcionan a los desarrolladores de fármacos información sobre la evolución del tumor, la resistencia al tratamiento y el uso de tratamientos antineoplásicos²⁴. En la práctica, estos conocimientos pueden ayudar a las empresas farmacéuticas a priorizar el desarrollo de fármacos contra el cáncer por nivel de necesidad no cubierta, dar forma al diseño de ensayos clínicos para determinar mejor la eficacia del fármaco y evaluar el éxito de los fármacos aprobados²⁵.



CREAR UNA OFERTA DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE EXTREMO A EXTREMO

X Estudios disponibles comercialmente X Estudios en desarrollo

	Cáncer hereditario	Detección temprana	DxC (tejido)	DxC (sangre)	EMR	RWE
Adaptive Biotechnologies					X	
Agilent Technologies			X	X		
Caris Life Sciences		X	X	X	X	X
Exact Sciences	X	X	X		X	
Freenome		X				
Guardant Health		X	X	X	X	X
Illumina		X	X	X	X	
Invitae Corporation	X		X	X	X	
Myriad Genetics	X		X	X	X	
Natera	X	X	X		X	
NeoGenomics			X		X	
Personalis			X	X	X	
Roche			X	X	X	X
Tempus Labs			X	X	X	X
Thermo Fisher			X	X	X	
Qiagen			X	X		X

Fuente: Global X ETF con información obtenida de: Prueba MRD clonoSEQ. (2022). Cartera clínica y canalización. Biotecnologías adaptativas; Aigian, A. (24 de enero de 2022). La infografía de precisión del panorama oncológico (actualizada) [Infografía], DeciBio.; Exact Sciences. (26 de abril de 2022). Hacer que la detección temprana del cáncer sea una parte rutinaria de la atención médica: Llamada de ganancias del primer trimestre de 2022 [diapositivas de PowerPoint]; Myriad Genetics. (2022). Pruebas genéticas Myriad.



Conclusión

La tecnología de la biopsia líquida está cobrando impulso como herramienta de detección de cáncer en fase temprana cada vez más viable. Estamos viendo cómo se desarrolla ese impulso a medida que las empresas amplían sus carteras y las empresas de ciencias biológicas establecidas entran en el espacio. El aumento de la actividad de adquisición es otro signo revelador del potencial de crecimiento de la biopsia líquida, incluida la adquisición de Exact Sciences por valor de 2150 millones de USD de Thrive Earlier Detection, la nueva adquisición de 8000 millones de USD de Grail por parte de Illumina y la adquisición de Resolution Sciences por parte de Agilent por valor de 550 millones de USD^{26, 27, 28}. En nuestra opinión, estos desarrollos pueden acelerar la investigación en el sector y cambiar el panorama oncológico a medida que los pacientes y los proveedores comienzan a experimentar los beneficios.

Glosario

Especificidad: la capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas sin la enfermedad, es decir, la verdadera tasa de negatividad.

Sensibilidad: la capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas con la enfermedad, es decir, la verdadera tasa de negatividad.

Vesículas extracelulares: un grupo de estructuras derivadas de células involucradas en procesos biológicos clave. Son parte de la comunicación intracelular, lo que permite a las células intercambiar proteínas, lípidos y material genético²⁹.

Origen de la señal del cáncer: la capacidad de una prueba para identificar actualmente el origen de la señal, es decir, qué tipo de cáncer tiene el paciente.

Ómica: un campo de estudio en ciencias biológicas que termina en -ómica, como la genómica, la transcriptómica, la proteómica o la metabolómica. Se refiere a las tecnologías colectivas utilizadas para explorar las funciones, relaciones y acciones de las moléculas que componen las células de un organismo^{30, 31}.

BRCA: BRCA1 y BRCA2 son genes supresores de tumores importantes para combatir el cáncer. Un cambio o mutación en estos genes puede impedir que funcionen con normalidad y podría aumentar el riesgo de una paciente de cáncer de mama, ovario u otro tipo de cáncer³².

Notas al pie

1. Exact Sciences. (26 de abril de 2022). *Hacer que la detección temprana del cáncer sea una parte rutinaria de la atención médica: Llamada de ganancias del primer trimestre de 2022* [diapositivas de PowerPoint]. https://s22.q4cdn.com/877809405/files/doc_financials/2022/q1/1Q22-EPF-FINAL1.pdf
2. Ibid.
3. Ibid.
4. Strimbu, K., y Tavel, J. A. (noviembre 2010). ¿Qué son los biomarcadores? *Opinión actual sobre el VIH y el SIDA*, 5(6), 463-466. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
5. Zhang, H., Lin, X., Huang, Y., Wang, M., Cen, C., Tang, S., Dique, M.R., Cai, L., Luis, M. A., Smollar, J., Wan, Y. y Cai, F. (2 de junio de 2021). Métodos de detección y aplicaciones clínicas de las células tumorales circulantes en el cáncer de mama. *Frontiers in Oncology*, 11(652253). doi: 10.3389/fonc.2021.652253
6. Micalizzi, D. S., Maheswaran, S. y Haber, D. A. (15 de septiembre 2017). Un conducto hacia la metástasis: Biología de células tumorales circulantes. *Genes & Development*, 31(18), 1827-1840. doi: 10.1101/gad.305805.117
7. Zhang, J., Quadri, S., Wolfgang, C. y Zheng, L. (agosto 2018). Nuevo desarrollo de biomarcadores para cánceres gastrointestinales: Desde las células neoplásicas hasta el microentorno tumoral. *Biomedicina*, 6(3), 87. doi: 10.3390/biomedicinas6030087
8. Ibid.
9. Edgar, J. R., 13 de junio de 2016). PREGUNTAS Y RESPUESTAS: ¿Qué son los exosomas exactamente? *BMC Biology*, 14(46). doi: 10.1186/s12915-016-0268-z
10. Cologuard. (mayo de 2022). *La sensibilidad fue elevada en una opción de cribado del cáncer colorrectal (CCR) no invasivo*. Exact Sciences Corporation. <https://www.cologuardhcp.com/about/clinical-offer>
11. Newitt, P. (13 de agosto 2021). Según el director financiero, la acumulación de colonoscopia podría tardar "años en recuperarse". *Becker's GI & Endoscopy*. <https://www.beckersasc.com/gastroenterology-and-endoscopy/colonoscopy-backlog-could-take-years-to-recover-from-cfo-says.html>



12. Grail. (11 de enero de 2021). *GRAIL confirma la introducción del T2 de 2021 de Galleri, el primer análisis de sangre de detección temprana multineoplásica de su clase* [comunicado de prensa]. <https://grail.com/press-releases/grail-confirms-q2-2021-introduction-of-galleri-first-of-kind-multi-cancer-early-detection-blood-test/>
13. Galleri. (2022). *Impacto clínico*. GRAIL. <https://www.galleri.com/hcp/clinical-evidence>
14. Ashford, M. (15 de abril de 2021). El rendimiento de las pruebas de detección temprana del cáncer de Grail se mantiene estable a medida que se acerca el lanzamiento Q2. *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/liquid-biopsy/grail-cancer-early-detection-test-performance-holds-steady-q2-launch-approaches#.YICdpyjMKUK>
15. Añadir salud. (n.d.) *Ómica*. Consultado el 11 de mayo de 2022 desde <https://addhealth.cpc.unc.edu/about/omics/>
16. Staff Reporter. (22 de febrero de 2022). Los ingresos de Exact Sciences en el T4 aumentan un 2 %; los ingresos no relacionados con la COVID-19 aumentan un 16 %. *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/business-news/exact-sciences-q4-revenues-2-percent-non-covid-19-revenues-rise-16-percent#.YmgIGNrMKUK>
17. Oshi, M., Murthy, V., Takahashi, H., Huyser, M., Okano, M., Tokumaru, Y., Rashid, O. M., Matsuyama, R., Endo, I., & Takabe, K. (2021, June). Orina como fuente de biopsia líquida para el cáncer. *Cancers (Basel)*, 13(11), 2652. doi: 10.3390/cancers13112652
18. División de Prevención y Control del Cáncer. (28 de febrero de 2022). *Actualización sobre las muertes por cáncer en los Estados Unidos*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Atlanta, Georgia. Consultado el 5 de abril de 2022 en <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/research/update-on-cancer-deaths/index.htm#:~:text=ls%20cancer%20increasing%20or%20decreasing,cancer%20deaths%20per%20100%2C00%20population.>
19. Nadauld, L. (2021). *Detección temprana multineoplásica: Consideraciones de implementación para sistemas sanitarios* [diapositivas de PowerPoint]. Intermountain Healthcare US-GA-2100171-1.
20. Staff Reporter. (4 de abril de 2022). Guardant Health colabora con Epic para la integración de EHR de las pruebas de cáncer. *GenomeWeb*. <https://www.genomeweb.com/business-news/guardant-health-inks-partnership-epic-ehr-integration-cancer-tests#.YmgH7trMKUK>
21. Sociedad Americana del Cáncer. (2022). *Comprensión de las pruebas genéticas para el cáncer*. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genetic-testing-for-cancer-risk/understanding-genetic-testing-for-cancer.html>
22. Instituto Nacional del Cáncer (n.d.) *Mutaciones del gen BRCA: Riesgo de cáncer y pruebas genéticas*. Consultado el 11 de mayo de 2022 desde <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
23. Natera. (2022). *Empower™*. <https://www.natera.com/oncology/empower-hereditary-cancer-test/>
24. Guardant. 23 de junio de 2020 *Guardant Health lanza una plataforma genómica clínica del mundo real para acelerar el desarrollo de fármacos oncológicos de precisión* [comunicado de prensa]. <https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2020/Guardant-Health-Launches-Real-World-Clinical-Genomic-Platform-to-Accelerate-Precision-Oncology-Drug-Development/default.aspx>
25. Ibid.
26. Al Idrus, A. (27 de octubre de 2020). Exact Sciences prepara una empresa de biopsias líquidas Thrive en un acuerdo de 2150 millones de USD. *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/exact-sciences-snaps-up-liquid-biopsy-company-thrive-2-15b-deal>
27. Hale, C. (21 de septiembre de 2020). Illumina pagará 8000 millones de USD para volver a adquirir al fabricante de análisis de sangre para el cáncer Grail, con todas las miradas en 2021. *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/illumina-to-pay-8b-to-reacquire-cancer-blood-test-maker-grail-all-eyes-2021>
28. Hale, C. (4 de marzo de 2021). Agilent recogerá el comprobador de sangre para cáncer Resolution Bio en un acuerdo de 695 millones de USD. *Fierce Biotech*. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/agilent-to-pick-up-cancer-blood-tester-resolution-bio-695m-deal>
29. van Niel, G., D'Angelo, G., y Raposo, G. (17 de enero de 2018). Eliminar la luz en la biología celular de las vesículas extracelulares. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19, 213-228. doi: 10.1038/nrm.2017.125
30. Vailati-Riboni, M., Palombo, V., & Loor, J. J. (11 de agosto de 2017). ¿Qué son las ciencias terminadas en ómica? En B. Ametaj (Ed.), *Enfermedades periparturianas de vacas lecheras* (1-7). Springer. doi: 10.1007/978-3-319-43033-1_1
31. Añadir salud. (n.d.) *Ómica*. Consultado el 11 de mayo de 2022 desde <https://addhealth.cpc.unc.edu/about/omics/>
32. División de Prevención y Control del Cáncer. (27 de septiembre de 2021). *Cáncer de mama hereditario y genes BRCA*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Atlanta, Georgia https://www.cdc.gov/cancer/breast/young_women/bringyourbrave/hereditary_breast_cancer/index.htm



SEI Investments Distribution Co. (1 Freedom Valley Drive, Oaks, PA, 19456) es el distribuidor para Global X Funds.

Las inversiones suponen riesgos, lo que incluye una posible pérdida de capital. Estos sectores pueden verse afectados por las regulaciones gubernamentales, la rápida obsolescencia de los productos, la competencia intensa dentro de la industria y la pérdida de patentes o derechos de propiedad intelectual, o el impedimento para obtenerlos. Las inversiones internacionales pueden suponer riesgos de pérdida de capital debido a fluctuaciones desfavorables en los valores de las divisas, diferencias en los principios contables generalmente aceptados, o bien, una inestabilidad social, económica o política en otros países.

Las acciones de ETF se compran y venden al precio de mercado (no al VL) y no se reembolsan individualmente desde el fondo. Las comisiones de corretaje reducirán el rendimiento.

Piense detenidamente en los objetivos de inversión, los riesgos, los cargos y los gastos de los fondos. Encontrará esta y otra información en los folletos resumidos o completos de los fondos, que pueden obtenerse en globalxetfs.com. Lea detenidamente el folleto antes de invertir.

Global X Management Company LLC actúa como asesor de Global X Funds. Los Fondos son distribuidos por SEI Investments Distribution Co. (SIDCO), que no está afiliada con Global X Management Company LLC o Mirae Asset Global Investments. Los Fondos de Global X no son patrocinados, respaldados, emitidos, vendidos ni promocionados por Solactive AG y Indxx; ni Solactive AG y Indxx realizan ninguna declaración relativa a la conveniencia de invertir en los Fondos de Global X. Ni SIDCO, ni Global X ni Mirae Asset Global Investments están afiliadas a Solactive AG y a Indxx.

