

# Premios y Becas



## Un trabajo resultante de una Beca SEOM 2006-2007 para proyectos de investigación, publicado en Clinical Cancer Research

*Investigador principal: Dr. Ignacio Gil Bazo*

Una mayor expresión de la proteína Id1 implica menor supervivencia y podría condicionar una peor respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma, según ha revelado el estudio desarrollado por un equipo de investigadores de la Clínica Universidad de Navarra y del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la misma institución, en colaboración con el MD Anderson Cancer Center de Houston.

La investigación, en la que ha participado la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) mediante la concesión de una beca de 25.000 € para un proyecto de investigación, y por el Gobierno de Navarra en su financiación, se ha realizado en una serie de más de 400 pacientes procedentes de la Clínica Universitaria de Navarra y del MD Anderson Cancer Center de Houston. Como se sabe, el cáncer de pulmón constituye una de las patologías oncológicas con mayor incidencia y mortalidad más elevada. Sólo en nuestro país, se estima que durante 2012 cerca de 25.000 personas serán diagnosticadas de este tipo de tumor y más de 20.000 fallecerán por esta causa.

De ahí la relevancia de este trabajo que ha sido dirigido por el doctor Ignacio Gil Bazo, especialista del Departamento de Oncología Médica y coordinador del Área de Cáncer de Pulmón de la Clínica Universidad de Navarra y por el doctor Alfonso Calvo, investigador del CIMA de la misma institución. Además, ha constituido la tesis doctoral del doctor Mariano Ponz, perteneciente al mismo servicio médico de la Clínica, y tiene su origen en las investigaciones del doctor Gil Bazo durante su postdoctorado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York. En el centro estadounidense, el oncólogo de la Clínica trabajó en el Programa de Biología Molecular del Cáncer dirigido por el doctor Joan Massagué sobre la incidencia de la presencia de dicho gen Id1 en la progresión y sensibilidad al tratamiento de algunos tipos de tumores, especialmente los genitourinarios.

A su regreso a la Clínica, los doctores Gil Bazo y Ponz en colaboración con los doctores Calvo y Nguewa del CIMA y sus respectivos equipos, decidieron comprobar la implicación de la expresión de dicho gen cómo fac- ►►►



De izquierda a derecha, en primera fila, Mariano Ponz, Luis Montuenga, Miriam Redrado, María Dolores Lozano y Jackeline Agorreta; detrás, Paul Nguewa, Ignacio Gil-Bazo, María José Pajares y Alfonso Calvo.

III tor pronóstico (supervivencia) y predictivo (respuesta al tratamiento) en cáncer de pulmón no microcítico ya que hasta la fecha no existían estudios que hubieran analizado estos aspectos.

De este modo, las conclusiones de sus investigaciones han constituido el primer artículo publicado en la lite-

ratura científica mundial, en el que se corrobora que la mayor presencia de esta proteína implica una menor supervivencia y peor respuesta al tratamiento, subraya el doctor Gil Bazo. El artículo ha sido publicado recientemente en una de las revistas especializadas de mayor impacto en investigaciones sobre cáncer *“Clinical Cancer Research”*.

## Comentario de la Secretaría Científica SEOM

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer. Se estima que cada año se diagnostican 1.3 millones de casos nuevos en el mundo y se producen más de 180.000 muertes en Europa por esta enfermedad.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con estadio I de cáncer no microcítico de pulmón (CPNM), el

50% con estadio II y más del 70% con estadio III fallecerán mientras que la supervivencia de la mayoría de los pacientes con estadio IV es menor a 18 meses. Es evidente, por tanto, la necesidad de descubrir biomarcadores que ayuden a identificar a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento y a aquellos con riesgo de recaída, para seleccionar la mejor estrategia terapéutica para cada caso.

En este artículo, Mariano Pons-Sarvise y col publican los resultados de su excelente y elegantísimo trabajo de investigación con el biomarcador Inhibidor de diferenciación-1 (Id1) en cáncer de pulmón. Id1 es un miembro de la familia de proteínas “helix-loop-helix” expresado en una variedad de tumores y estudiado en células endoteliales y neoplásicas de diferentes cánceres, tanto en modelos animales como en tejidos malignos humanos. Id1 desempeña un papel clave en la proliferación y diferenciación celulares tumorales, en la angiogénesis y en las metástasis. La validación reciente de un anticuerpo monoclonal altamente específico contra Id1 para la determinación de la expresión por inmunohistoquímica (IHQ) de la proteína facilita la obtención de resultados consistentes en una variedad de tumores.

Mariano Pons-Sarvise y col analizaron los niveles de proteína Id1 por IHQ tanto en el tumor en parafina como en tejido pulmonar no maligno cercano, y su relación con el pronóstico del CPNM en 457 pacientes con todos los estadios que se dividieron en tres cohortes (tabla 1).

## Clinical Cancer Research



### Inhibitor of differentiation-1 as a novel prognostic factor in NSCLC patients with adenocarcinoma histology and its potential contribution to therapy resistance

**Authors:** Mariano Ponz-Sarvise<sup>1,2\*</sup>; Paul A. Nguewa<sup>2\*</sup>; María J. Pajares<sup>2</sup>; Jackeline Agorreta<sup>2</sup>; María D. Lozano<sup>3</sup>; Miriam Redrado<sup>2</sup>; Ruben Pio<sup>2</sup>; Carmen Behrens<sup>4</sup>; Ignacio I. Wistuba<sup>5</sup>; Carlos E. García-Franco<sup>6</sup>; Jesús García-Foncillas<sup>1,2</sup>; Luis M. Montuenga<sup>2</sup>; Alfonso Calvo<sup>2†</sup>; Ignacio Gil-Bazo<sup>1,2†¶</sup>.

*Clin Cancer Res* Published OnlineFirst May 3, 2011.

#### Abstract

**Purpose:** High inhibitor of differentiation-1 (Id1) levels have been found in some tumor types. We aimed to study Id1 levels and their prognostic impact in a large series of stage I-IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. Experiments in cell lines and cells derived from malignant pleural effusions (MPEs) were also performed. **Experimental design:** A total of 346 NSCLC samples (three different cohorts), including 65 matched non-malignant tissues, were evaluated for Id1 expression using immunohistochemistry. Additional data from a fourth cohort including 111 patients were obtained for Id1 mRNA expression analysis using publicly available microarrays. *In vitro* proliferation assays were performed to characterize the impact of Id1 on growth and treatment sensitivity. **Results:** Significantly higher Id1 protein levels were found in tumors compared to normal tissues ( $p < 0.001$ ) and in squamous carcinomas compared to adenocarcinomas ( $p < 0.001$ ). In radically treated stage I-III patients and stage IV patients treated with chemotherapy, higher Id1 levels were associated with a shorter disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in adenocarcinoma patients in a log rank test. A Cox model confirmed the independent prognostic value of Id1 levels for both stage I-III and stage IV patients. *In silico* analysis confirmed a correlation between higher Id1 mRNA levels and poor prognosis for adenocarcinoma subjects. *In vitro* Id1 silencing in radio/chemotherapy-resistant adenocarcinoma cells from MPEs restored sensitivity to both therapies. **Conclusions:** In our series, Id1 levels showed an independent prognostic value in patients with adenocarcinoma, regardless of the stage. Id1 silencing may sensitize adenocarcinoma cells to radiotherapy and chemotherapy.

Tabla 1. Características de las cohortes

	n	Estadio	Histología		Tratamiento	Periodo	Seguimiento mediano	SLE	SG
			AC	SCC					
<b>Cohorte A</b>	101	resecable	41%	53%	cirugía (CUN)	2000-2009	43 m	53 m	NR SG estimada 5 años: 78%
<b>Cohorte B</b>	211	resecable	61%	38%	cirugía (MDACC)	2000-2003	66 m	68 m	99 m SG estimada 5 años: 63%
								<b>SLP</b>	
<b>Cohorte C</b>	34	IV	70%	18%	QT en CUN	2010	8	4 m	8 m

AC: adenocarcinoma. SCC: carcinoma epidermoide. CUN: Clínica Universitaria de Navarra. MD Anderson Cancer Center. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. m: meses. NR: no alcanzada. QT: quimioterapia.

## Los resultados son los siguientes

a) La mayoría de los tejidos pulmonares no tumorales no se tiñó mientras que Id1 se expresó específicamente en el núcleo de las células tumorales y endoteliales (figura 1).

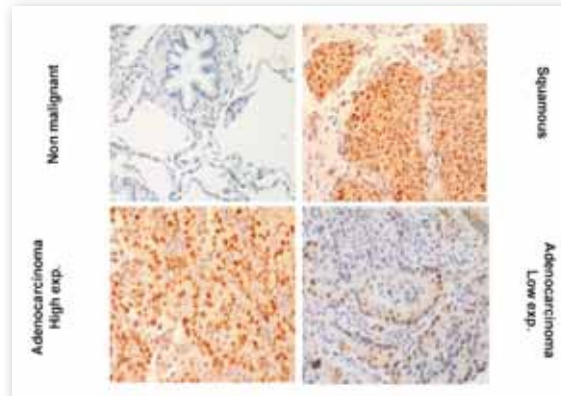


Figura 1.  
Expresión de Id1 en  
tejido no tumoral  
y tumoral

b) Por subgrupos histológicos, desde el estadio I al IV, la proteína Id1 se expresó de forma diferente en los adenocarcinomas (niveles bajos) y en los carcinomas epidermoides (niveles altos). Es decir, los adenocarcinomas expresan significativamente menos Id1 que los carcinomas epidermoides.

c) Se encontró una asociación significativa entre niveles más elevados de proteína Id1 y peor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma, pero no con carcinoma epidermoide. Los niveles de Id1 fueron un factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en estadios I-III, y de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG en el estadio IV en pacientes con adenocarcinoma. Para confirmar estos datos midieron la expresión de mRNA Id1 y observaron que los niveles elevados se asociaban a peor SG en pacientes con adenocarcinoma, pero no con carcinoma epidermoide.

d) Por último, analizaron el papel in Vitro de Id1 en líneas celulares de CPNM disponibles comercialmente y en células derivadas de derrames pleurales de los propios pacientes.

## Las conclusiones de este equipo de investigadores son

- Id1 es ampliamente expresado en CPNM y puede representar un nuevo factor pronóstico independiente en pacientes con la histología de adenocarcinoma (aunque también comentan que estos resultados requieren una validación prospectiva en una serie grande y homogénea de pacientes).
- Además, Id1 contribuye a la proliferación celular de CPNM y puede ser crucial en la resistencia a quimioterapia y radioterapia.
- Por último, Id1 representa una posible nueva diana terapéutica a investigar en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales.

Actualmente, la investigación tiene previsto comprobar si es posible trasladar los resultados obtenidos mediante el bloqueo de Id1 in vitro a un modelo animal in vivo y finalmente a los pacientes. “Nuestra sospecha es que

si hemos comprobado en el laboratorio que el bloqueo de la expresión de la proteína Id1 en células tumorales es capaz de revertir la resistencia a los tratamientos y mejorar el pronóstico, podríamos conseguir lo mismo en el paciente”, apunta el Dr. Gil Bazo. De este modo, concluye que el estudio desarrollado “ha demostrado por primera vez en el mundo que esta proteína es un factor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón y que su bloqueo podría contribuir a revertir la resistencia a los tratamientos, de forma que estos resultados sólidos nos hacen pensar en que Id1 puede constituir una buena diana terapéutica en un futuro cercano”.

En la actualidad, el equipo investigador ha iniciado una fase más avanzada del ensayo en un modelo animal para intentar corroborar la posibilidad de bloquear la proteína in vivo, en ratones, paso previo necesario antes de evaluar cualquier estrategia terapéutica en humanos.