



Proyectos de investigación

Introducción

La Sociedad Española de Oncología Médica ha financiado treinta y dos proyectos de investigación entre los años 2002 y el 2009, por un total de 564.000 €. La relación de los investigadores principales, los títulos de los proyectos y la financiación otorgada a cada uno de ellos se detallan en la tabla 1. En cuanto a los investigadores, se han otorgado dos proyectos a 4 investigadores y al resto, uno.

Por área de investigación, el cáncer de mama es el área más destacada con un total de once (35%) proyectos. Se otorgaron cinco proyectos para el cáncer colorrectal (16%), cuatro para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (13%), dos para tumores de cabeza y cuello, dos para tumores de sistema nervioso central (SNC), uno para cáncer de páncreas, uno para el cáncer gástrico, uno para GIST, uno para tumores urológicos. Además, se otorgaron dos becas para proyectos sobre fármacos sin tumor específico asociado, uno para síndromes genéticos y otro para necesidades y calidad de vida de los pacientes (figura 1).



Figura 1. Distribución de las becas por áreas de investigación

Por Comunidades Autónomas, destacan Cataluña y Valencia con once (35%) y nueve (28%) proyectos financiados, respectivamente. Cuatro proyectos se asignaron a centros de Madrid y tres a hospitales de Andalucía. Por último, un proyecto de investigación se otorgó a centros de Navarra, Galicia, Cantabria, Aragón y otra para un investigador que trabajaba en un centro en el extranjero (figura 2).

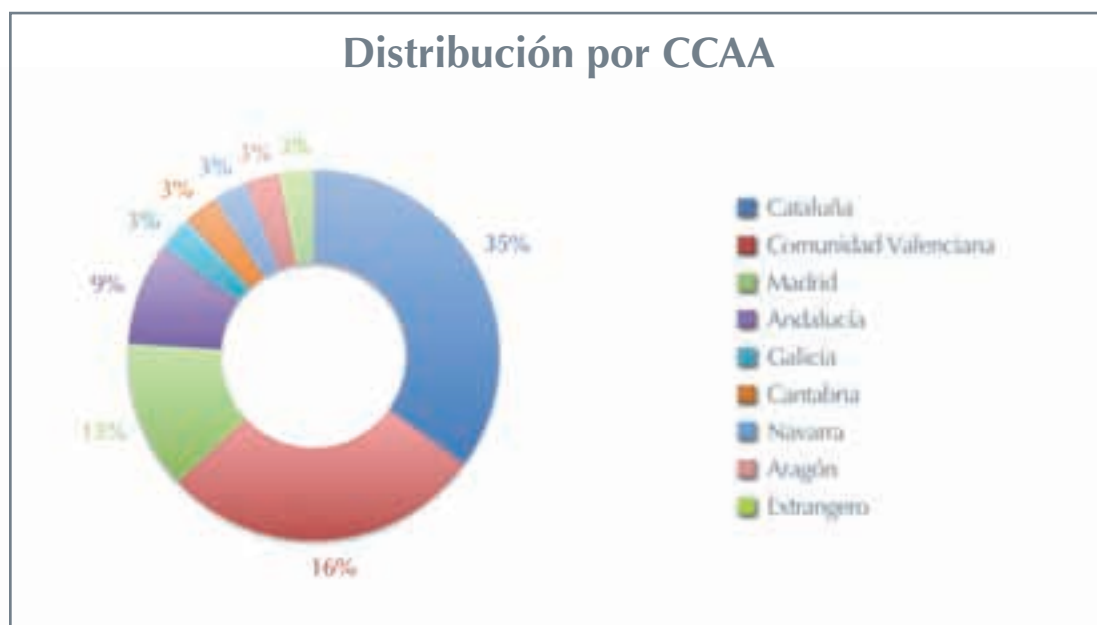


Figura 2. Distribución de los proyectos por Comunidades Autónomas

Para la elaboración de este Boletín, se solicitó a los investigadores que enviaran una memoria de sus proyectos a la sede de SEOM. A continuación se describen de forma esquemática los objetivos, los resultados más destacados, las líneas de investigación satélites si las hubiera, las conclusiones, las comunicaciones a congresos y las publicaciones de los proyectos cuyos investigadores remitieron la información solicitada por SEOM entre junio y octubre del 2011.

Tabla 1. Proyectos de investigación

Año	Investigador	Hospital	Título del proyecto	Importe (€)
2002/2003	Dr. Ramon Colomer Bosch	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Caracterización molecular del enzima Sintasa de Ácidos Grasos como diana antitumoral: Síntesis y análisis preclínico de nuevos inhibidores.	6.000
2002/2003	Dr. Ricard Mesía Nin	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Estudio de la eficacia antitumoral del nuevo virus oncolítico AdHS4E2Fd24RGD (ICOVIR3) en modelos tumorales de cabeza y cuello.	6.000
2002/2003	Dr. Andrés Cervantes	Hospital Clínico Universitario de Valencia	Estudio de nuevas variantes alélicas asociadas con el cáncer de mama, que puedan modular las características clinicopatológicas del cáncer, en genes en los que se ha observado pérdida de heterocigosidad a nivel del tumor.	6.000
2002/2003	Dra. Ana Lluch Hernández	Hospital Clínico Universitario de Valencia	Caracterización del patrón de aberraciones genómicas y del perfil de expresión del carcinoma de mama precoz estadios I y II con ganglios axilares negativos.	6.000
2002/2003	Dr. Francisco Javier Barón Duarte	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	Necesidades, aspiraciones y calidad de vida de los pacientes y familiares atendidos en un Servicio de Oncología Médica.	6.000
2002/2003	Dr. Joan Albanell	Hospital del Mar de Barcelona	Identificación de proteínas de unión al inhibidor de CDKs p21 en células malignas tratadas con inhibidores del proteasoma.	6.000
2002/2003	Dr. Gaspar Reynés	Hospital Universitario La Fe de Valencia	Estudios de los mecanismos de resistencia de los gliomas a la temozolomida y de su modulación con tamoxifeno.	6.000
2003/2004	Dr. Javier Martínez Trufero	Hospital Miguel Servet. Zaragoza	Estudio de factores pronósticos y predictivos de respuesta epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos y moleculares (p53 y ki-67) en el cáncer epidermoide faringolaríngeo estadio III – IV, dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinar con QT, RT y/o cirugía.	6.000
2003/2004	Dr. Javier Gallego Plazas.	Hospital General Universitario de Elche. Alicante	Estudio molecular de las alteraciones del gen RUNX3 en carcinoma gástrico. Valor pronóstico de dichas alteraciones.	6.000
2003/2004	Dr. Carlos Camps Herrero	Hospital General Universitario de Valencia	Análisis del valor pronóstico de supervivencia en sangre periférica del factor de crecimiento del endotelio vascular y KRAS en pacientes con CPNM en estadios avanzados.	6.000
2003/2004	Dr. Jordi Rubió Casadevall	Hospital Dr. Josep Trueta. Girona	Incidenia y supervivencia poblacional de los GISTs.	6.000
2003/2004	Dr. José Manuel López Vega GEICAM	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander	Análisis del perfil de expresión génica tumoral en pacientes con cáncer de mama estadios II y IIIA con tratamiento neoadyuvante de doxorubicina en combinación con ciclofosfamida (AC) seguido de docetaxel (T) semanal.	6.000
2003/2004	Dr. Antonio Jimeno Largo	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins	Individualización del tratamiento del cáncer de páncreas basada en el perfil genómico.	6.000
2003/2004	Dr. Mariano Provencio Pulla	Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid	Estudio de la implicación del Receptor de la Vitamina D3 (VDR) y del gen Snail en Cáncer de Colon: Bases para una aplicación terapéutica.	6.000
2003/2004	Dr. Emilio Alba	Hospital Clínico Universitario de Málaga	Estudio prospectivo del perfil de expresión tumoral en pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos y su relación con la supervivencia.	6.000
2004/2005	Dr. Felipe Cardenal Alemany	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Valor de los marcadores de mutación del ADN en la estratificación del riesgo y el seguimiento del CPNM después de un tratamiento potencialmente curativo.	10.000

Año	Investigador	Hospital	Título del proyecto	Importe (€)
2004/2005	Dr. Carlos Camps Herrero	Hospital General Universitario de Valencia	Estudio de la expresión de ubiquitina sérica como valor pronóstico en la caquexia del CPNM y cáncer gastrointestinal superior avanzado.	10.000
2004/2005	Dr. Gaspar Reynés Muntaner	Hospital Universitario La Fe de Valencia	Estudio de factores pronóstico y predictivos de respuesta en paciente en glioblastoma.	10.000
2005/2006	Dr. Eduardo Díaz-Rubio	Hospital Clínico Univ. San Carlos. Madrid	MicroRNAs (miRNAs) para la clasificación de enfermos con cáncer de colon.	25.000
2005/2006	Dr. Joan Brunet i Vidal	Hospital Josep Trueta (ICO). Girona	Estudio de la Prevalencia y Riesgo asociado de las Mutaciones Heterocigóticas en el Gen ATM en Familias con Cáncer de Mama No Relacionado con los Genes BRCA1 y BRCA2.	25.000
2005/2006	Dra. Ruth Porta Balanya	Hospital Josep Trueta (ICO). Girona	Efectos de la Dieta sobre la Evolución del Cáncer de Mama Avanzado.	25.000
2006/2007	Dr. Miguel Martín Jiménez	Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid	Predicción de la respuesta al tratamiento con doxorubicina o docetaxel en cáncer de mama mediante modelos pronósticos unigénicos y poli génicos.	25.000
2006/2007	Dra. Carmen Guillén Ponce	Hospital General Universitario de Elche. Alicante	Evaluación Integral de las Variantes Genéticas de significado clínico desconocido en familias con síndrome de LYNCH.	25.000
2006/2007	Dra. M ^a José Safont Aguilera	Hospital General Universitario de Valencia	Cuantificación y caracterización de los progenitores hematopoyéticos y endoteliales circulantes. Determinación del valor clínico en cáncer colorrectal.	25.000
2006/2007	Dr. Ignacio Gil-Bazo	Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona	Estudio transnacional del papel de Id1 como factor mediador de resistencia a taxanos en pacientes con tumores de pulmón, próstata y vejiga. Cofactores moleculares implicados y diseño de estrategias para revertir la resistencia.	25.000
2006/2007	Dra. Judith Balmaña	Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona	Optimización del cribado molecular para el análisis genético de Síndrome de Lynch en pacientes con cáncer colorrectal mediante técnicas combinadas de inmunohistoquímica y biología molecular.	25.000
2006/2007	Dr. Luís Paz-Ares	Hospital Virgen del Rocío. Sevilla	Validación del perfil de expresión de cinco genes potencialmente relacionados con el pronóstico en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico operado.	25.000
2006/2007	Dr. Ander Urruticoechea Ribate	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Determinación de características fenotípicas y de expresión génica que marcan riesgo de invasión en células tumorales y del estroma mamario de pacientes con carcinoma ductal in situ de mama.	25.000
2008/2009	Dr. Joan Brunet i Vidal	Hospital Dr. Josep Trueta (ICO). Girona	Hacia un modelo predictivo del riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en BRCA1 o BRCA2 incluyendo modificadores genéticos.	50.000
2008/2009	Dr. Ramón Salazar Soler	Hospital Durán i Reynals (ICO). Barcelona	Valor pronóstico de la inestabilidad de microsatélites, mutación de braf y porcentaje tumor- estroma en Cáncer de colon estadio II.	50.000
2008/2009	Dr. Miguel Martín Jiménez	Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid	Farmacogenómica aplicada a los inhibidores de aromataasa /anastrozol) en combinación o no con antiestrógenos puros (fulvestant), impacto en eficacia y perfil de toxicidad.	50.000
2008/2009	Dra. Nuria Ribelles Entrena	Hospital Virgen de la Victoria. Málaga	Identificación de perfiles moleculares de expresión de microRNAs en cáncer de mama y su evaluación como herramienta en diagnóstico clínico y en el diseño de terapias individualizadas.	50.000

QT: quimioterapia. RT: radioterapia

Estudio de la eficacia antitumoral del nuevo virus oncolítico AdHS4E2Fd24RGD (ICOVIR3) en modelos tumorales de cabeza y cuello

IP: Dr. Ricard Mesía

Objetivos

Desarrollar nuevos Adenovirus condicionalmente replicativos (CRAd) de menor hepatotoxicidad en la administración sistémica preservando su potencia oncolítica.

Resultados más destacados

- El estudio de la expresión de E1A en células normales mostró reducciones en la expresión de E1A en los CRAd generados comparado con Add24RGD y Ad Wild TypeRGD.
- La potencia oncolítica in vivo se evaluó en tumores subcutáneos de ratones atímicos, mostrando una eficacia similar a AdWTRGD estadísticamente significativa respecto al control.
- Se analizó la hepatotoxicidad en ratones determinando el nivel de ALT y otros parámetros, demostrando una toxicidad menor que AdWTRGD.

En conclusión, los CRAd generados son similares a AdWTRGD en actividad oncolítica pero con menor hepatotoxicidad.

Líneas de investigación satélites

ICOVIR-2 fue ligeramente modificado al incluir una pequeña secuencia (secuencia consenso de Kozak) que aumenta la traducción proteica de la proteína E1a. Este virus derivado de ICOVIR-2 se denominó ICOVIR-5. Con ICOVIR-5 se realizaron estudios de toxicidad y de eficacia antitumoral en ratones y hámsteres que se publicaron en distintos artículos.

Con estos datos de toxicidad y eficacia se presentó una solicitud de producto en fase de investigación para ICOVIR-5 a la Agencia Española del Medicamento, así como la solicitud de liberación de organismos genéticamente modificados al Ministerio de Medioambiente.

Con la clasificación de ICOVIR-5 como PEI-09-024, la Agencia Española ha aprobado varios ensayos clínicos con este virus (EudraCT 2008-005694-35: Ensayo clínico fase I de administración endovenosa del adenovirus condicionalmente replicativo ICOVIR5 en pacientes con melanoma; EudraCT 2008-008688-80: Ensayo clínico fase I del tratamiento de tumores infantiles del sistema nervioso central refractarios o recurrentes con ICOVIR5; EudraCT 2008-000364-16: Ensayo Clínico abierto de fase I para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con células mesenquimales autólogas infectadas con un nuevo adenovirus oncolítico en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o recidivantes).

Comunicaciones a congresos

- M Majem, M Cascalló, N Bayó, R Mesía, G Capellà, A Montes, M García, JR Germà, R. Alemany. Adenovirus oncolíticos condicionalmente replicativos: una nueva estrategia en viroterapia antitumoral. Congreso Nacional SEOM 2003 (poster).
- Comunicación oral en el "11th Annual Congress of the European Society of Gene Therapy" Edimburgh, UK. 2003.
- Comunicación oral en "II Reunión de la Sociedad Española de Terapia Génica". Barcelona. España. 2003.

Publicaciones

- *Majem M, Cascallo M, Bayo-Puxan N, Mesía R, Germá JR, Alemany R. Control of E1A under an E2F-1 promoter insulated with the myotonic dystrophy locus insulator reduces the toxicity of oncolytic adenovirus Ad-Delta24RGD. Cancer Gene Ther 2006;13(7):696-705. Epub 2006 Feb 24.*
- *Alonso MM, Manel Cascallo M, Gómez-Manzano C, Jiang H, Bekele NB, Pérez-Giménez A, Lang FF, Piao Y, Alemany R and Fueyo J. ICOVIR-5 shows E2F1-addiction and potent anti-glioma effect in vivo. Cancer Research 2007;67 8255-8263.*
- *Cascallo M, Alonso MM, Rojas JJ, Pérez-Giménez A, Fueyo J and Alemany R. Systemic Toxicity–Efficacy Profile of ICOVIR-5, a Potent and Selective Oncolytic Adenovirus Based on the pRB Pathway. Molecular Therapy. 2007;15(9):1607-1615.*
- *M M Alonso, Gómez-Manzano C, Jiang H, Bekele NB, Piao Y, Yung WKA, Alemany R and Fueyo J. Combination of the oncolytic adenovirus ICOVIR-5 with chemotherapy provides enhanced anti-glioma effect in vivo." Cancer Gene Therapy 2007;14(8):756-761.*

Estudio de los mecanismos de resistencia de los gliomas a la temozolomida y de su modulación con tamoxifeno

IP: Dr. Gaspar Reynès

Este proyecto contaba con financiación adicional de la industria farmacéutica, pero esta financiación no se aportó y finalmente el proyecto no pudo realizarse por problemas ajenos al investigador y a SEOM. Poco después, se concedió al Dr. Gaspar Reynès otra beca y el importe de la primera se dedujo del de la segunda.

Estudio de factores pronósticos y predictivos de respuesta epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos y moleculares (p53 y ki-67) en el cáncer epidermoide faringolaríngeo estadio III – IV, dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinar con QT, RT y/o cirugía

IP: Dr. Javier Martínez Trufero

Objetivos

El estudio estaba focalizado en el estudio de la p53 y el Ki67 como principales factores pronósticos en el cáncer epidermoide faringolaríngeo estadio III – IV.

Resultados más destacados

Se analizaron de forma retrospectiva las muestras de 99 pacientes afectados de carcinoma epidermoide faringo-laríngeo tratados de forma homogénea con QT de inducción seguida de QT-RT concomitante. Se estudiaron múltiples factores pronósticos y predictivos de respuesta. En el estudio de p53 y el Ki67 como principales factores pronósticos no se detectó ningún dato interesante ya que no mostró ningún valor clínicamente relevante. Sin embargo, en el análisis de los factores pronósticos clínicos estudiados se obtuvieron datos especialmente relevantes relativos a la comorbilidad como factor pronóstico.

Comunicaciones a congresos

- Hernández Montero E, Martínez Trufero J, Azúa Romeo J, Ortiz A, Antón Torres A. Factores pronósticos en el cáncer faringo-laríngeo estadios III y IV dentro de un protocolo combinado quimioterapia, radioterapia y cirugía. 56 Congreso Nacional de la SEORL del 30/09 al 3/10 de 2005 en Granada.

Publicaciones

- Hernández Montero E, Martínez Trufero J, Azúa Romeo J, and Clau Terré F. Comorbidity and prognosis in advanced hypopharyngeal-laryngeal cancer under combined therapy. *Tumori* 2008; 94: 24-29.

Estudio molecular de las alteraciones del gen RUNX3 en carcinoma gástrico. Valor pronóstico de dichas alteraciones

IP: Dr. Javier Gallego

Objetivos

Analizar los niveles de expresión génica de RUNX3 por RT-PCR cuantitativa a tiempo real; así como la pérdida de heterocigosidad mediante marcadores de microsatélites, y correlacionarlos con diferentes parámetros de tipo clínico, patológico y de seguimiento para establecer su valor pronóstico.

Resultados más destacados

- Los resultados de expresión del gen RUNX3, analizada por PCR cuantitativa en tiempo real, en muestras de carcinoma gástrico reflejan, que más de la mitad de los casos analizados, concretamente el 52% (28/54), presentan unos niveles de expresión alterados cuando se comparan con sus respectivas mucosas normales.
- De estos 28 casos, que en nuestra serie muestran alteración en los niveles de expresión del gen RUNX3, el 67.8% (19/28) suponen una pérdida consistente de expresión en el tejido tumoral con respecto al normal. El restante 32.2% de los casos alterados (9/28) lo son por exhibir un incremento de expresión del tumor con respecto al normal.
- Alrededor de un 30% de los casos presentan pérdida de heterocigosidad en el locus RUNX3.
- No se evidencia asociación entre LOH y niveles de expresión génica.
- No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables siguientes: sexo, edad, estadio, localización tumoral, grado de diferenciación, tipo histológico, intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. No obstante, es probable que aumentando la casuística se desvele algún tipo de asociación entre las variables consideradas.

Los resultados obtenidos en el presente estudio plantean nuevas cuestiones que deberían ser resueltas para un mejor entendimiento de la implicación del gen RUNX3 en el carcinoma gástrico como son:

- Cuál es la repercusión funcional de las frecuentes alteraciones en los niveles de expresión génica de pequeña magnitud.
- Qué significado a nivel funcional tienen los incrementos de expresión génica detectados en un porcentaje considerable de los casos.
- Qué mecanismos son responsables de la no correlación entre LOH y los niveles de expresión génica.

Comunicaciones a congresos

- Garrigos N, García-Bautista M, Molina MJ, Pellín L, Castillejo A, Gómez A, Lacueva FJ, Costa D, Cansado P, Pérez M, Rufete C, Gallego J, Carrato A, Soto JL. Análisis cuantitativo de la expresión de mRNA del gen RUNX3 en carcinoma gástrico. V Congreso Nacional FESEO. Valencia 17-19 Noviembre 2004. Revista de Oncología vol 6 sup. 1 Nov 2004. pag 104.

Estudio de la implicación del Receptor de la Vitamina D3 (VDR) y del gen Snail en Cáncer de Colon: Bases para una aplicación terapéutica

IP: Dr. Mariano Provencio

Objetivos

El objetivo principal es analizar el comportamiento del gen del receptor de la 1,25-vitD3 (VDR) y su regulación por otros genes en cáncer de colon.

Los objetivos concretos son:

- Definir la expresión y relación entre Snail, E-cadherina y VDR en cáncer de colon humano.
- Analizar la expresión de presumibles represores de E-cadherina (ZEB1 y ZEB2) en cáncer de colon.
- Estudiar la relación, expresión de VDR y la activación oncogénica de K-ras.
- Snail, E-cadherina, VDR y ZEB1 son genes cuyos productos codificados regulan el proceso de la transición epitelio-mesenquima. Proponemos investigar su expresión en tejido, histológicamente normal, adyacente al tumor.
- Establecer un estudio de correlación pronóstica entre el estado de expresión de VDR y las características clinicopatológicas y evolutivas de los enfermos.

Resultados más destacados

- Se llevó a cabo un estudio preliminar de la expresión e interrelaciones de los genes del estudio en 9 líneas celulares de cáncer de colon, así como en una pequeña casuística de adenocarcinomas de colon humanos.
- Se revisaron 37 adenocarcinomas de colon y su correspondiente tejido normal criopreservado, disponibles en nuestro banco de tumores, mediante revisión histológica, para valoración del estado de conservación de los tejidos, y el grado de contaminación con células no tumorales. Esta serie se deberá completar con el reclutamiento de 83 nuevos casos, sometidos a los mismos criterios de evaluación, hasta reunir los 120 casos en dos años.
- Los resultados obtenidos en este análisis mostraron una alta correlación entre la expresión de los niveles de SNAIL, VDR y E-cadherina. En este sentido, cuando SNAIL se expresa, E-cadherina y VDR aparecen con niveles de expresión bajos, y cuando SNAIL no está sobreexpresado, los niveles de ARN de E-cadherina y VDR están normales o sobreexpresados. No encontramos ninguna correlación entre los diferentes niveles de expresión de ZEB-1 y el estado de expresión del resto de los genes diana estudiados.
- Cuando se analizó la relación de SNAIL con VDR y E-cadherina dependiendo de los diferentes niveles de ZEB-1, observamos que entre los casos con sobreexpresión de ZEB-1, se perdía la relación entre la sobreexpresión de SNAIL y la baja expresión de E-cadherina. En los casos con niveles normales de ZEB-1, la relación entre SNAIL y E-cadherina se mantenía de forma significativa, igual que ocurriría con niveles disminuidos de ZEB-1. Cuando el estudio se realizó entre SNAIL y VDR, considerando los niveles de ZEB-1, la relación entre SNAIL y VDR no varió independientemente de los niveles de expresión de ZEB-1.

- Respecto a SNAIL y sus diferentes estados de expresión, no encontramos ninguna correlación entre estos y los parámetros clínicos, únicamente se observó una tendencia a la significación ($p=0.07$), entre sobreexpresión de SNAIL y la invasión vascular. Cuando comparamos la expresión de ZEB-1 con los datos clínicos, encontramos una significación estadística, $p=0.041$, entre la baja expresión de ZEB-1 y la presencia de pólipos en la pieza extirpada. En el análisis de la expresión de VDR, encontramos una relación estadísticamente significativa, $p=0.008$, entre los niveles bajos de expresión de VDR y los tumores pobremente diferenciados, y por ultimo en el caso de E-cadherina, cuando esta se encontraba disminuida, se observaban relaciones significativas con la invasión vascular, la presencia de ganglios linfáticos afectados y tumores pobremente diferenciados, todos ellos datos de mal pronóstico de los tumores.

Estos resultados deberían considerarse como preliminares ya que pueden verse alterados cuando se realice el estudio estadístico con los resultados moleculares de la serie completa.

Publicaciones

- *García JM, Rodríguez R, Silva J, Muñoz C, Domínguez G, Silva JM, Carcereny E, Provencio M, España P, Bonilla F. High intratumoral heterogeneity in microsatellite alterations in BRCA1 and PTEN regions in sporadic colon cancer. Ann Surg Oncol 2003; 10:876-881.*
- *García JM, Rodríguez R, Diminguez G, Silva J, Provencio M, Silva J, Colmenarejo A, Millán I, Muñoz C, Salas C, Coca S, España P, Bonilla F. Prognostic significance of the allelic loss of BRCA1 gene in stage B colorectal cancer. Gut 2003; 52: 1756-1763.*
- *Peña C, García JM, Domínguez G, Silva J, García V, Carcereny E, Vargas J, Provencio M, España P, Bonilla F. Intronic deletion affecting a negative regulatory region of TP73 is related to breast and colorectal carcinomas. Gene Chromosome Cancer.*
- *V. García, J. M. García, C. Peña, J. Silva, G. Domínguez, A. Hurtado, I. Alonso, R. Rodríguez, M. Provencio, F. Bonilla. Thymidylate Synthase mRNA expression in plasma from colon cancer patients. Prognostic potencial. Clin Cáncer Res 2006.*



SANDOZ



PROXIMIDAD
INNOVACIÓN
COMPROMISO



SANDOZ
Biopharmaceuticals



SANDOZ
Oncology Hospital



SANDOZ
Hospital

Estudio de la expresión de ubiquitina sérica como valor pronóstico en la caquexia del cáncer de pulmón no microcítico y gastrointestinal superior avanzado

IP: Dr. Carlos Camps

Objetivos

Analizar los niveles de ubiquitina en el suero de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer gástrico, esofágico y pancreático en estadios avanzados y correlacionarlos con variables clínico-patológicas.

Resultados más destacados

- Los valores de leptina y ubiquitina difieren significativamente entre pacientes y controles.
- Las cifras plasmáticas de leptina y ubiquitina no permiten estratificar la población de pacientes con distintos tiempos de progresión.
- En nuestra cohorte de pacientes con CPNM no hallamos ninguna asociación entre los valores de leptina y ubiquitina con el índice de masa corporal, la presencia de anorexia, la histología, ECOG, y la presencia de metástasis.

Comunicaciones a congresos

- A Cabrera, V Iranzo, R Sirera, A Blasco, MJ Safont, C Caballero, J Gavilá, M Gil, R Rosell, C Camps. Cuantificación sérica de ubiquitina y leptina en pacientes con cáncer. Correlación con el estado nutricional y otros parámetros clínicos. X Congreso Nacional de Oncología Médica, SEOM, Madrid, 2005. (Poster).
- J Lorca Chapa, A Cabrera, V Iranzo, M Gil, N del Pozo, S Blasco, M Berzosa, E Palomares, R Sirera, C Camps. Niveles séricos de ubiquitina y leptina y su correlación con el estado nutricional en el paciente oncológico. III Congreso Nacional de Cuidados Continuos, SEOM, Mallorca, 2008 (Comunicación oral).
- Camps C, Sirera R, Blasco A, Cabrera A, Iranzo, V, Gil, M, Cayuela D, Balaguer D, Caballero C, Berrocal A. Plasma quantification of leptin and ubiquitin in patients with advanced non-small cell lung cancer: Correlation with progression and nutritional status. 44rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago. J Clin Oncol, 2008; 26: Abstract 20618 (Proceedings).

Publicaciones

- Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, Sirera R. Anorexia-Cachexia syndrome in cancer: implications of the ubiquitin-proteasome pathway. *Supportive Care in Cancer* 2006;14(12): 1173-1183.

Estudio de factores pronóstico y predictivos de respuesta en pacientes con glioblastoma

IP: Dr. Gaspar Reynès

Objetivos

Determinar los niveles prequirúrgicos de varios marcadores circulantes de inflamación, angiogénesis y coagulación en una serie prospectiva de pacientes con glioblastoma, establecer sus correlaciones y analizar su posible asociación con la evolución clínica.

Resultados más destacados

Se estudiaron los marcadores de angiogénesis VEGF, soluble vascular endothelial growth factor-receptor 1 (sVEGFR-1) y trombospondina-1 (TSP-1), los marcadores de inflamación proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α) y ácido siálico (AS), y los marcadores de coagulación fibrinógeno (Fg), generación endógena de trombina (GET), fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) y FT.

Se incluyeron 47 pacientes y 60 controles sanos. La presencia de necrosis tumoral en la resonancia magnética prequirúrgica se asoció a menor supervivencia ($p < 0.01$). Todos los marcadores de inflamación, F1+2, ETG, VEGF y sVEGFR-1 estaban significativamente elevados en los pacientes.

Se encontraron correlaciones entre ETG y Fg ($r=0.44$, $p < 0.01$). El AS se correlacionaba con el Fg ($r=0.63$, $p < 0.001$); la PCR se correlacionaba con AS ($r=0.60$, $p < 0.001$), Fg ($r=0.76$, $p < 0.001$), TNF α ($r=0.56$, $p < 0.001$) e IL-6 ($r=0.65$, $p < 0.001$); La IL6 también se correlacionaba con TNF α ($r=0.40$, $p < 0.02$) y Fg ($r=0.45$, $p < 0.01$). El VEGF se correlacionaba inversamente con el sVEGFR-1 ($r = -0.35$, $p < 0.02$). No se encontraron asociaciones entre los niveles de los marcadores y la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión.

Un estudio complementario analizará los niveles de varios marcadores tisulares en muestras de tumor de los mismos pacientes.

Líneas de investigación satélites

Tras finalizar el proceso de datos del proyecto, se inició un estudio en otra serie de pacientes en los que se estudiaron varios marcadores circulantes, incluyendo células endoteliales y micropartículas, antes y después del tratamiento estándar con radioterapia y temozolomida concomitante.

Se envió una comunicación al congreso de ASCO de 2010, aceptada como póster, y está pendiente de completarse el artículo para su publicación.

- G. Reynés, V. Martínez-Sales, V. Vila, T. Fleitas, M. Martín, E. Reganon. Circulating endothelial cells, microparticles, and markers of inflammation and coagulation in glioblastoma patients before and after protracted temozolomide and radiotherapy. 2010 ASCO Annual Meeting, Chicago. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 2086).

Comunicaciones a congresos

- G Reynés Muntaner, A Parada, M Martín, V Vila, V Martínez-Sales, E. Marcadores de inflamación y angiogénesis en pacientes con glioblastoma. XI Congreso de la SEOM. Madrid 3 a 5 de Octubre de 2007.
- M Martín, A Parada, V Vila, V Martínez-Sales, E Reganon, I Galeano, R Prat, G Reynés. Niveles del factor de crecimiento vascular endotelial y de su receptor VEGFR-1 en glioblastoma: relación con la supervivencia. XI Congreso de la SEOM. Madrid 3 a 5 de Octubre de 2007.
- G Reynés, A Parada, V Martínez-Sales, V Vila, M Martín, E Reganon. Inflammatory and angiogenic markers in patients with glioblastoma. The European Association for Neurooncology. 8th Meeting. Barcelona, 12 a 14 de Septiembre de 2008.
- G Reynés, A Parada, V Martínez-Sales, V Vila, M Martín, E Reganon, I Galeano, R Prat, Peris M, Cardenas E. Vascular endotelial growth factor and its receptor VEGFR-1 in glioblastoma. tissue levels and their relationship with survival. The European Association for Neurooncology. 8th Meeting. Barcelona, 12 a 14 de Septiembre 2008.
- Martínez-Sales V, Reynés G, Vila V, Parada A, Martín M, Fleitas T, Reganon E. Marcadores de coagulación, inflamación y angiogénesis en pacientes con glioblastoma. L Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Murcia, 23 a 25 de Octubre de 2008.

Publicaciones

- Reynés G, Vila V, Martín M, Parada A, Fleitas T, Reganon E, Martínez-Sales V. Circulating markers of angiogenesis, inflammation, and coagulation in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2011; 102:35-41.

Micro-RNAs (miRNAs) para la clasificación de enfermos con cáncer de colon

IP: Profesor Eduardo Díaz-Rubio

Objetivos

El proyecto forma parte de una línea cuya finalidad principal es contribuir a la integración de tecnologías genómicas de análisis "high-throughput" en la práctica hospitalaria para personalizar la toma de decisiones clínicas. El objetivo de este proyecto es la identificación, en cáncer colorrectal, de factores pronóstico para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer localizado y factores predictivos de respuesta y toxicidad en enfermedad avanzada.

Resultados más destacados

- Identificación de 4 subtipos de tumores de colon con distintas características clínico-biológicas y que se establecen desde estadios iniciales de la enfermedad.
- Componentes estromales, histología mucinosa, inestabilidad de microsatélites, mutaciones en BRAF y % de β -catenina nuclear se asocian a esta clasificación pero es independiente de los estadios histopatológicos.
- El componente estromal tiene importancia en la clasificación y la agresividad tumoral.
- Los perfiles de expresión de miRNAs clasifican los tumores en grupos similares.

Los resultados de este estudio han sido la base de un nuevo proyecto cuyo título es: "Determinación del valor pronóstico de la clasificación molecular del cáncer de colon en pacientes metastásicos tratados con quimioterapia de primera línea. Identificación de predictores de respuesta al tratamiento" que contribuirá a conocer las diferencias de comportamiento natural y de sensibilidad a diferentes citostáticos ayudando a la individualización terapéutica, circunstancia de gran relevancia para la práctica clínica diaria.

Comunicaciones a congresos

- Pérez-Villamil B; Romera-López A; Hernandez-Prieto S; López-Campos G; Calles A; López-Asenjo JA; Sanz-Ortega J; Fernández-Pérez C; Sastre J; Alfonso R; Caldes T; Martín-Sánchez F & Díaz-Rubio E. "Colon cancer molecular subtypes associated to stroma, mucinous type, microsatellite instability and different survival in an external clinical cohort" (enviado; en revisión).
- Pérez-Villamil B, Romera-López A, Hernández S, López-Campos G, Calles A, Alfonso R, Sastre J, Sanz J, López-Asenjo J, Caldes T, Martín-Sánchez F y Díaz-Rubio E. Molecular Classification in colorectal cancer by transcriptional profiling. Jornada Científica Colomics "Avances En Cáncer De Colon" 14 abril 2008 CNIO Madrid. Seleccionada para comunicación oral.
- Pérez-Villamil B; Romera-López A; Hernandez-Prieto S; López-Campos G; Calles A; López-Asenjo JA; Sanz-Ortega J; Fernández-Pérez C; Sastre J; Alfonso R; Caldes T; Martín-Sánchez F & Díaz-Rubio E. "Identification of molecular subgroups in colon cancer associated to stroma, mucinous type, MSI and different survival in external patient set" XII Congreso Nacional ASEICA, Madrid mayo 6-8 2009. Clinical & Translational Oncology 11:65. May 2009. Seleccionado como comunicación oral.
- Pérez-Villamil B; Romera-López A; Hernandez-Prieto S; López-Campos G; Calles A; López-Asenjo JA; Sanz-Ortega J; Fernández-Pérez C; Sastre J; Alfonso R; Caldes T; Martín-Sánchez F & Díaz-Rubio E. "Analysis of micro-RNAs expression profiles in colon cancer" XII Congreso Nacional ASEICA, Madrid mayo 6-8 2009. Clinical & Translational Oncology 11:71. May 2009.
- B.Pérez-Villamil; A.Romera-López; S.Hernández; G.López-Campos; A.Calles; J.Sastre; J.López-Asenjo; T.Caldés; F.Martín-Sánchez & E.Díaz-Rubio "Identificación de subtipos moleculares en cáncer de colon. Correlación con parámetros clínico-biológicos y validación con una población de pacientes externa". XII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (PL4, pag.5, libro de Comunicaciones). Barcelona 21-23 de octubre 2009. Comunicación seleccionada para su presentación en la Sesión Plenaria.
- Pérez-Villamil B; Romera-López A; Hernandez-Prieto S; López-Campos G; Sastre J; Sanz-Ortega J; Caldes T; Martín-Sánchez F & Díaz-Rubio E "Clasificación molecular en cáncer de colon mediante perfiles de expresión de mRNAs y de miRNAs". III Workshop "Understanding Cancer Stem Cells. Colon & Páncreas." La Coruña 1-2 de Octubre de 2010.

Publicaciones

- López-Campos G, Romera-López A, Martín-Sánchez F, Díaz-Rubio E, López-Alonso V, Pérez-Villamil B. MicroRNA Microarray Data Analysis in Colon Cancer: Effects of Normalization. Lecture Notes in Computer Biosciences 2011; 6692:260–267.

Estudio de la prevalencia y riesgo asociado de las mutaciones heterocigóticas en el Gen ATM en familias con cáncer de mama no relacionado con los genes BRCA1 y BRCA2

IP: Dr. Joan Brunet i Vidal

Objetivos

Conocer si mutaciones en el gen ATM podrían explicar algunas familias con síndrome de cáncer de mama hereditario no relacionado con los genes BRCA1 y BRCA2.

Resultados más destacados

El estudio se realizó en más de 300 familias pertenecientes a unidades de consejo genético de Cataluña y Galicia. Se identificaron las mutaciones reportadas en el gen ATM en familias españolas con el Síndrome Ataxia Telangiectasia y se estudiaron en las 300 familias y en 600 controles. Se identificó una mutación patogénica en una familia. Los resultados muestran que mutaciones en el gen ATM podrían explicar algunos casos de cáncer de mama hereditario y que la metodología usada en el estudio permite la identificación de un bajo número de casos.

Conclusiones

La Beca SEOM permitió desarrollar un proyecto multicéntrico y aportar datos, por primera vez en población española, sobre el gen ATM en familias con cáncer de mama hereditario no relacionado con los genes BRCA1 y BRCA2.

Comunicaciones a congresos

- B. Graña, E. Darder, T. Ramón y Cajal, A. Lasa, I. Blanco, C. Lázaro, A. Torres, J. Balmaña, S. Gutiérrez-Enríquez, J. Brunet. Análisis de mutaciones en línea germinal en ATM en familias afectas del síndrome de Cáncer de Mama Hereditario sin mutaciones en BRCA1 y BRCA2. XII Congreso SEOM, Barcelona, 2009. Comunicación Oral.
- B. Graña, E. Darder, T. Ramón y Cajal, I. Blanco, A. Torres, J. Balmaña, C. Lázaro, L. Fachal, S. Gutiérrez, J. Brunet. ATM mutation analysis in families affected with hereditary breast cancer wild-type for BRCA1 and BRCA2 mutations. EMBO Workshop Tumour Suppressors, Barcelona, 2010. Comunicación Oral.
- B. Graña, L. Fachal, E. Darder, T. Ramón y Cajal, I. Blanco, A. Torres, J. Balmaña, C. Lázaro, S. Gutiérrez, A. Vega, J. Brunet. ATM mutation analysis in families affected with hereditary breast cancer without BRCA1/2 mutations. Familial Cancer International Conference, Madrid, 2010.

Publicaciones

- Graña B, Fachal L, Darder E, Balmaña J, Ramón Y Cajal T, Blanco I, Torres A, Lázaro C, Díez O, Alonso C, Santamariña M, Velasco A, Teulé A, Lasa A, Blanco A, Izquierdo A, Borràs J, Gutiérrez-Enríquez S, Vega A, Brunet J. Germline mutational analysis in BRCA1/BRCA2 negative hereditary breast cancer families by MALDI-TOF mass spectrometry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul;128(2):573-9. Epub 2011 Mar 29.

Predicción de la respuesta a docetaxel o doxorubicina en cáncer primario de mama mediante modelos unigénicos y poligénicos

IP: Dr. Miguel Martín

Objetivos

Identificar predictores de respuesta a taxanos y antraciclinas en cáncer de mama para lo que los investigadores diseñaron un estudio neoadyuvante aleatorizado fase II que comparó dichos fármacos administrados en monoterapia.

Resultados más destacados

- Entre las 204 pacientes evaluables, una baja expresión de topo2a y negatividad de ER fueron predictores de respuesta a doxorubicina, mientras que negatividad de ER y gran tamaño tumoral lo fueron de docetaxel.
- Los predictores de resistencia a quimioterapia (clase III de Symmans) fueron estado triple negativo por IHQ/FISH para doxorubicina y elevado TNM para docetaxel. Las pacientes triple negativas tratadas con doxorubicina tuvieron un porcentaje significativamente más alto de tumores resistentes a quimioterapia y mayor carga tumoral final con respecto a las tratadas con docetaxel. Asimismo, la tasa de buenas respuestas patológicas en el subgrupo triple negativo fue superior con docetaxel que con doxorubicina (29% frente a 10%) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Docetaxel fue claramente superior a doxorubicina en el tipo Basal-like (tasa significativamente más alta de buenas respuestas patológicas, menor carga tumoral residual), pero no en los demás subtipos.
- El significado de la amplificación y sobreexpresión de topo2a es incierto. En nuestro estudio no existió correlación entre ambos, probablemente porque existe una regulación postranscripcional de la expresión de topo2a. La máxima expresión de topo2a se encuentra en los tumores más proliferativos (basal, her2.enriched y luminal B).

Conclusiones

Los factores que fueron predictores de sensibilidad a la doxorubicina fueron negatividad de ER y baja expresión de topo2a, mientras que los predictores de respuesta a docetaxel fueron negatividad ER y gran tamaño tumoral. La sobreexpresión de topo2a probablemente indica una elevada actividad proliferativa. Docetaxel fue claramente superior a doxorubicina en tumores basales y triple negativos. De hecho, el único predictor independiente de resistencia a doxorubicina fue el estatus triple negativo.

Comunicaciones a congresos

Este estudio fue presentado oralmente en la reunión de ASCO de 2010 y en el Congreso de la SEOM del mismo año.

Publicaciones

- A Romero, M Martín, MCU Cheang, JA López García-Asenjo, B Oliva, X He, M de la Hoya, JA García Sáenz, M Arroyo Fernández, E Díaz Rubio, CM Perou, and T Caldés Llopis. Assessment of Topoisomerase II α Status in Breast Cancer by Quantitative PCR, Gene Expression Microarrays, Immunohistochemistry, and Fluorescence in Situ Hybridization. *Am J Pathol* 2011, 178:1453–1460; DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.042.
- M. Martín, A. Romero, MCU Cheang • JA López García-Asenjo, JA García-Saenz, B Oliva, JM Román, X He, A Casado, J de la Torre, V Furio, J Puente, T Caldés, JA Vidart, S López-Tarruella, E Díaz-Rubio, CM Perou. Genomic predictors of response to doxorubicin versus docetaxel in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128:127–136 DOI 10.1007/s10549-011-1461-y.

Cuantificación y caracterización de los progenitores hematopoyéticos y endoteliales circulantes. Determinación del valor clínico en cáncer colorrectal

IP: Dra. M^a José Safont

Objetivos

Evaluar si la determinación en sangre de progenitores hematopoyéticos y endoteliales, así como de células endoteliales circulantes pueden ser marcadores de uso clínico en cáncer colorrectal.

Resultados más destacados

- *Los pacientes con CCR exhiben un aumento en plasma de los factores angiogénicos VEGF y PlGF, no estando afectados los valores de sus receptores solubles.*
- *Los pacientes con CCR tienen valores de MMP-9 más elevados que los individuos sanos.*
- *El número de células endoteliales circulantes no parece ser un parámetro de interés, dada la similitud de valores encontrados entre la población sana y la oncológica.*

Optimización del cribado molecular del síndrome de Lynch mediante técnicas de inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica

IP: Dra. Judith Balmaña

Resultados

El resultado de este trabajo ha validado una de las técnicas de análisis de inestabilidad de microsatélites para la práctica clínica asistencial.

Comunicaciones a congresos

Los resultados preliminares fueron presentados en forma de comunicación oral en el I Simposium SEOM en Octubre de 2010, por el Dr Javier Hernández en la sesión de Cáncer Hereditario y el manuscrito está en preparación.

Estudio transnacional del papel de Id1 como factor mediador de resistencia a taxanos en pacientes con tumores de pulmón, próstata y vejiga. Cofactores moleculares implicados y diseño de estrategias para revertir la resistencia

IP: Dr. Ignacio Gil-Bazo

Objetivos

Investigar los niveles de Id1 y su impacto pronóstico en diversos tipos tumorales.

Resultados más destacados

Se 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Conclusiones

- 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).
- 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.

Publicaciones

- Ponz-Sarvisé M, Nguewa PA, Pajares MJ, Agorretta J, Lozano MD, Redrado M, Pio R, Behrens C, Wistuba II, García-Franco CE, García-Foncillas J, Montuenga LM, Calvo A, Gil-Bazo I. Inhibitor of differentiation-1 as a novel prognostic factor in NSCLC patients with adenocarcinoma histology and its potential contribution to therapy resistance. *Clin Cancer Res Published OnlineFirst May 3, 2011.*

Determinación de características fenotípicas y de expresión génica que marcan riesgo de invasión en células tumorales y del estroma mamario de pacientes con carcinoma ductal in situ de mama

IP: Dr. Ander Urruticoechea Ribate

Objetivos

- La caracterización, mediante estudio inmunohistoquímico con tecnología de tissue-microarray (TMA), del perfil de expresión proteico que permita distinguir CDIS con bajo y alto riesgo de asociación a carcinoma infiltrante.
- La identificación de aquellos genes cuya expresión caracteriza los pacientes con tejido mamario “permisivo” o “resistente” a la invasión ante el evento de un CDIS mediante el estudio diferencial de la expresión génica en el tejido no tumoral de pacientes con CDIS puro, CDIS asociado a invasión y en mama de pacientes sin lesiones proliferativas (mama normal).

Resultados más destacados

- Se han identificado 250 casos de CDIS tratados en nuestro centro y realizado un TMA de IHQ sobre los mismos. Dado que el seguimiento medio es $< 5\hat{a}$ y la tasa de recaídas invasivas es muy baja, se ha decidido ampliar el periodo de seguimiento en alrededor de $2\hat{a}$, cosa que ocurrirá durante este curso académico. En este sentido, no se han correlacionado aún los marcadores de IHQ con el riesgo de recidiva.
- Se cuenta con un banco de 50 muestras de mama normal pero la recogida de muestras de estroma mamario asociado a CDSI y a CDIS + carcinoma invasivo se ha prolongado en el tiempo con lo que no se ha completado este objetivo.

Comunicaciones científicas y publicaciones

- R. Ortega Martínez, M. Poveda Ayora, T. Soler Monsó, A. Gumà Martínez, L. Prieto Álvarez, A. Urruticoechea Ribate. Carcinoma ductal in situ. Correlación del tamaño histológico con su presentación en mamografía. Repercusión en el margen de resección quirúrgico. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española Radiología (SERAM), Sevilla, 23-26 mayo 2008.

Hacia un modelo predictivo del riesgo de cáncer de mama asociado a mutaciones en BRCA1 o BRCA2 incluyendo modificadores genéticos

IP: Dr. Joan Brunet i Vidal

Objetivos

Identificación de variantes en genes que actúen como modificadores del riesgo de padecer un cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

Resultados más destacados

El estudio se está realizando en muestras procedentes de múltiples unidades de consejo genético españolas y también en colaboración con un gran número de centros internacionales. Actualmente se están analizando los datos de los análisis de múltiples variantes en un grupo elevado de portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, y se prevén los resultados definitivos en los próximos 6 meses. El proyecto se está desarrollando muy satisfactoriamente gracias a la interacción entre clínicos, biólogos, expertos en bioinformática, y con un fuerte liderazgo del Dr Miguel Ángel Pujana.

Publicaciones

- Bonifaci N., Palafox M., Pellegrini P., Osorio A., Benítez J., Peterlongo P., Manoukian S., Peissel B., Zaffaroni D., Roversi G., Barile M., Viel A., Mariette F., Bernard L., Radice P., Kaufman B., Laitman Y., Milgrom R., Friedman E., Sáez M.E., Climent F., Soler M.T., Díez O., Balmaña J., Lasa A., Ramón Y Cajal T., Miramar M.D., de la Hoya M., Pérez-Segura P., Caldés T., Moreno V., Urruticoechea A., Brunet J., Lázaro C., Blanco I., MA Pujana*. González-Suárez E. Evidence for a link between TNFRSF11A and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Oct;129(3):947-954. Epub 2011 May 4.
- Martrat G., Maxwell C.A., Tominaga E., Porta M., Bonifaci N., Gómez-Baldo L., Bogliolo M., Lázaro C., Blanco I., Brunet J., Aguilar H., Fernández-Rodríguez J., Antoniou A.C., Ceron J., Tominaga K., Surralles J., MA Pujana. Exploring the link between MORF4L1 and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011 Apr 5;13(2):R40. [Epub ahead of print].
- N. Bonifaci, B. Górski, B. Masojć, D. Wokołarczyk, A. Jakubowska, T. Dębniak, A. Berenguer, J. Serra Musach, Brunet J., J. Dopazo, S.A. Narod, J. Lubinski, C. Lázaro, C. Cybulski and MA Pujana Exploring the link between germline and somatic genetic alterations in breast carcinogenesis. *PLoS One.* 2010 Nov 22;5(11):e14078.
- C.A. Maxwell, J. Benítez, L. Gómez-Baldó, A. Osorio, N. Bonifaci, R. Ramires, S. V. Costes, E. Guinó, H. Chen, G. J. Evans, P. Mohan, I. Català, A. Petit, H. Aguilar, A. Villanueva, A. Aytes, J. Serra-Musach, J. Brunet, J. Castellsagué, G. Martrat, A. Urruticoechea, I. Blanco, L. Tihomirova, D. E. Goldgar, S. B. Gruber, C. Lázaro, S. E. Dunn, G. Capellá, L. McGuffog, K. L. Nathanson, A. C. Antoniou, G. Chenevix-Trench, M. C. Fleisch, V. Moreno, M. A. Pujana. Interplay between BRCA1 and RHAMM Regulates Epithelial Apicobasal Polarization and May Influence Risk of Breast Cancer. *PLoS Biology* 2011 (in press). *Therapy* 2007;14(8):756-761.

Valor pronóstico de la inestabilidad de microsatélites, mutación de BRAF y porcentaje tumor-estroma en Cáncer de colon estadio II

IP: Dr. Ramón Salazar

Objetivos

Analizar el valor pronóstico de los factores clínico-patológicos usados en la práctica clínica habitual para la toma de decisiones de tratamiento en el grupo de pacientes con cáncer de colon estadio II así como evaluar también el impacto pronóstico de la presencia de inestabilidad de microsatélites y mutaciones en el gen BRAF (mutación V600E).

Resultados más destacados

Actualmente estamos en la fase final de nuestro trabajo en el laboratorio. Los resultados preliminares muestran una tasa de mutación en BRAF del 17% así como presencia de inestabilidad de microsatélites en el 13.4% de nuestra cohorte.

Por otro lado, disponemos ya de resultados sobre qué factores clínico-patológicos tienen impacto en el pronóstico, entre ellos la profundidad de la invasión de la pared colónica (pT4) y la presencia de invasión vascular, incrementando el riesgo recaída y de muerte. Además hemos podido establecer grupos pronóstico con estos dos factores clínico-patológicos observando que aquellos pacientes con cáncer de colon pT4 e invasión vascular tienen un riesgo de muerte por cáncer 5 veces mayor que aquellos pacientes con un cáncer de colon pT3 sin invasión vascular.

Líneas de investigación satélites

Paralelamente, dado que hemos tenido la oportunidad de trabajar con una serie de casos de pacientes de cáncer de colon amplia hemos iniciado nuevos proyectos. Uno de ellos ha sido motivo de póster (ref. 0446) en la última edición del World Congress on Gastrointestinal Cancer. En este trabajo nos centramos en el subgrupo de pacientes con cáncer de colon estadio II – III que recayeron tras la cirugía radical del tumor primario, y analizamos el valor de diferentes factores clínico-patológicos en el pronóstico. Nuestros datos muestran principalmente que el tiempo hasta la recaída tiene impacto en la supervivencia, especialmente en el grupo de pacientes con cáncer de colon estadio III.

Además, durante este tiempo hemos realizado una revisión exhaustiva de los factores moleculares más relevantes asociados a pronóstico en cáncer de colon no metastásico en la última década, entre los que se encuentran la inestabilidad de microsatélites y las mutaciones de BRAF, las firmas genéticas o la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 18q. Actualmente dicha revisión está pendiente de aceptación en una revista científica internacional.

Farmacogenómica aplicada a los inhibidores de aromatasa /anastrozol en combinación o no con antiestrógenos puros (fulvestant), impacto en eficacia y perfil de toxicidad

IP: Dr. Miguel Martín

Se está observando la evolución de las pacientes.

Identificación de perfiles moleculares de expresión de microRNAs en cáncer de mama y su evaluación como herramienta en diagnóstico clínico y en el diseño de terapias individualizadas

IP: Dra. Nuria Ribelles

Objetivos

Analizar retrospectivamente los perfiles de expresión de miRNAs en muestras de cáncer de mama (CM) no metastásico y metastásico (a 1.5 y 5 años del diagnóstico inicial), analizar su asociación con los distintos subtipos intrínsecos de CM y establecer su potencial valor predictivo y pronóstico en relación a la recidiva.

Resultados

Se han analizado muestras de 81 pacientes consecutivas del Hospital Virgen de la Victoria: 20 pacientes con CM no metastásico y 40 con CM metastásico (20 recidivadas 1-2 años tras el diagnóstico y 20 que recidivaron a los 4,5-5 años). Los miRNAs identificados se están validando en un set independiente de 21 muestras con las mismas características.

Los resultados derivados de este estudio, podrían permitir la identificación de un subgrupo de pacientes con alto riesgo de sufrir recaída y, por tanto, susceptibles de recibir un tratamiento preventivo específico.