



Jóvenes investigadores

Introducción

La Sociedad Española de Oncología Médica ha financiado dieciocho becas para jóvenes investigadores entre los años 2004 y el 2009, por un total de 154.000 €. 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.

Por tipo de tumor, la investigación en cáncer colorrectal es el área más destacada con un total de cinco (27%) proyectos. Se otorgaron tres proyectos para el cáncer de mama (16%), dos para ancianos (10%), uno para cáncer de páncreas, uno para cáncer de próstata, uno para cáncer de ovario, uno para cáncer de endometrio, uno para tumores germinales, uno para gliomas, uno para cáncer hereditario y otro para investigación en varios tumores (figura 1).

Áreas de investigación

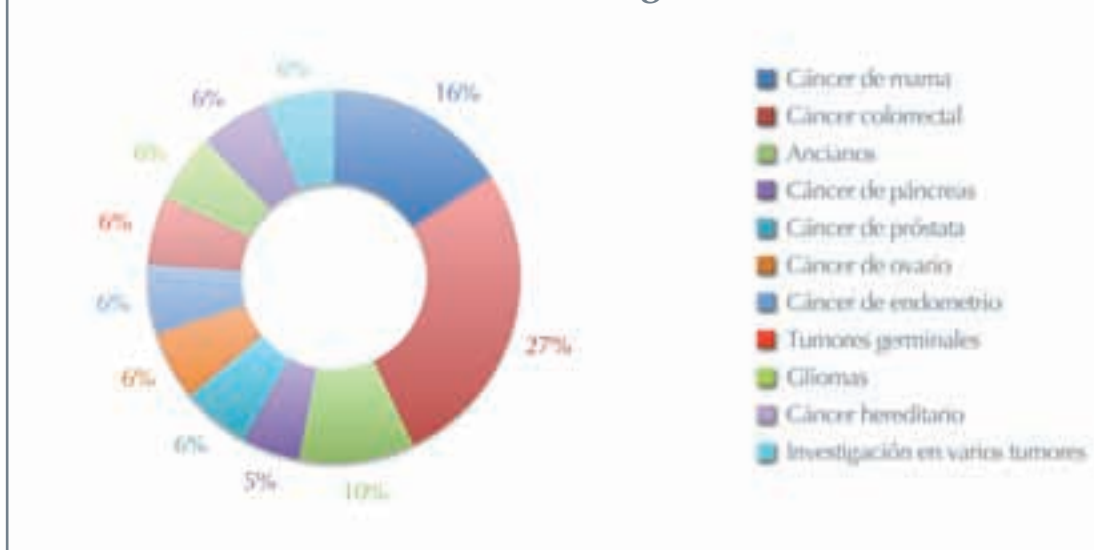


Figura 1. Distribución de las becas por áreas de investigación

Por Comunidades Autónomas, destacan Valencia con cinco proyectos becados, Cataluña con cuatro, tres proyectos para investigadores que trabajan en el extranjero, dos en Galicia, uno en Andalucía, uno en Castilla La Mancha, uno en Castilla y León, y otro en Madrid (figura 2).

Distribución por CCAA

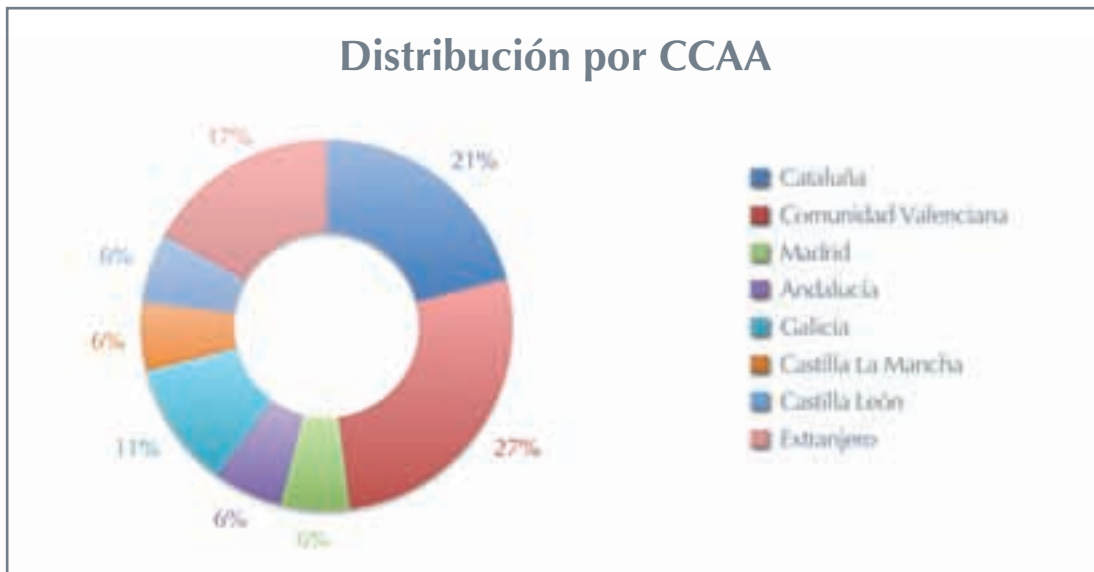


Figura 2. Distribución de los proyectos por Comunidades Autónomas

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. Jóvenes investigadores

Año	Investigador	Hospital	Título del proyecto	Importe (€)
2004/2005	Dra. M ^a José Safont Aguilera	Hospital de la Ribera de Alzira. Valencia	Valor pronóstico del grado de expresión del componente catalítico de la telomerasa (hTERT) en cáncer colorrectal. Comparación entre la expresión tisular y sanguínea.	6.000
2004/2005	Dr. Antonio Jimeno Largo	Johns Hopkins University. Baltimore	Evaluación de la eficacia de un anticuerpo monoclonal (5E1) dirigido contra sonic hedgehog, en un modelo in vivo de cáncer de páncreas.	6.000
2004/2005	Dr. Ignacio Gil Bazo	Memorial Sloan - Kettering Cancer Center. Nueva York	Implicación de los genes ID en el desarrollo angiogénico de adenocarcinomas de próstata hormono – independientes en ratones tramp.	6.000
2004/2005	Dra. Ana Lucia Yuste	Hospital General Universitario de Alicante	Identificación de metástasis ocultas en ganglios linfáticos mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real en pacientes con cáncer colorrectal.	6.000
2005/2006	Dra. Cristina Caballero Díaz	Hospital General Universitario de Valencia	Estudio prospectivo de la estabilidad en el tiempo de los ácidos nucleicos circulantes en sangre en función del almacenaje en pacientes neoplásicos.	10.000
2005/2006	Dra. Begoña Graña Suárez	Complejo Hospitalario Univ de Santiago	Estudio del impacto psicosocial del consejo genético en una unidad de referencia hospitalaria en cáncer familiar y hereditario en España.	10.000
2005/2006	Dra. Rosa Nadal	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona	RHO GTPasas: Papel en la Carcinogénesis Ovárica y en la Resistencia a Agentes Antimicrotúbulo.	10.000
2005/2006	Miguel Quintela Fandiño	Princess Margaret Hospital	Análisis de la resistencia diferencial a agentes quimioterápicos convencionales y dirigidos entre las Stem Cells tumorales y población celular tumoral no-Stem en cáncer de mama. Impacto del estado de activación de las vías de señalización de las MAP-Kinasas y PI3-K.	10.000
2006/2007	Dr. Iván Díaz Padilla	Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid	Análisis de la expresión de ERCC1 en tumores de células germinales testiculares y su correlación con variables clínicopatológicas.	10.000
2006/2007	Dra. María Martínez García	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Estudio de la Relación entre capacidad invasiva y angiogénesis en gliomas de alto grado. Efecto de terapias anti-angiogénicas.	10.000
2006/2007	Dra. Natividad Martínez Banaclocha	Hospital General Universitario de Elche. Alicante	Valoración de la adhesión a las recomendaciones en familias con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) estudiadas en las unidades de consejo genético de la comunidad valenciana.	10.000
2006/2007	Dra. M ^a José Molina Garrido	Hospital General Universitario de Elche. Alicante	Fragilidad como parámetro predictor de institucionalización, demencia o fallecimiento en pacientes mayores de 65 años tratamiento quimioterápico adyuvante.	10.000
2006/2007	Dra. Elena Castro Marcos	Hospital Clínico Univ. de Salamanca	Estudio del gen BRCA1 en Cáncer de mama esporádico subtipo “Basal-Like.	10.000
2008/2009	Dra. Estela Pineda Losada	Hospital Clinic i Provincial. Barcelona	Caracterización del papel de matrilysin (MMP-7) en la resistencia in vitro en cáncer de colon a Bevacizumab.	10.000
2008/2009	Dra. Ariadna Tibau Martorell	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona	Marcadores biológicos predictivos de respuesta a la quimioterapia primaria con antraciclinas y taxanos en cáncer de mama.	10.000
2008/2009	Dra. María José Molina Garrido	Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca	La pérdida de la reserva orgánica como detector de fragilidad en ancianos con cáncer tratados con quimioterapia.	10.000
2008/2009	Dra. María José Ortíz Morales	Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba	Expresión de las distintas isoformas del factor endotelial de crecimiento vascular y de los receptores neuropilina 1 y vegfr 2 en tumor primario y en metástasis ganglionares, pulmonares y hepáticas en cáncer colorrectal: implicaciones para la terapia antiangiogénica.	10.000
2008/2009	Dr. Urbano Anido Herranz	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	Programa trascricional de invasión tumoral por factores de transcripción PEA3 en cáncer de endometrio.	10.000

Valor pronóstico del grado de expresión del componente catalítico de la telomerasa reversa (hTERT) en cáncer colorrectal avanzado (III y IV). Comparación con la expresión tisular y sanguínea

IP: Dra. María José Safont

Objetivos

Analizar el valor pronóstico del grado de expresión del componente catalítico de la telomerasa (hTERT) en 55 muestras serológicas y tisulares de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) EIIB-IV. Además también se comparó el grado de expresión de telomerasa en tejido y sangre periférica, estableciéndose su relación con diversos parámetros clínicos.

Resultados más destacados

- Existe una buena correlación entre la concentración tisular de hTERT en sangre y tejido en pacientes con CCR. La determinación sanguínea podría ser por tanto un buen marcador subrogado de la expresión tisular.
- En la serie de pacientes con CCR intervenidos quirúrgicamente la determinación sanguínea y tisular de la expresión de telomerasa no ha demostrado tener valor pronóstico en CCR metastásico.

Comunicaciones a congresos

- R. Sirera Pérez, M.J. Safont, M. Gil, D. Cayuela, M. Bruna, J. Lorca, N. del Pozo, S. Blasco, D. Balaguer, C. Camps. Valor pronóstico del grado de expresión del componente catalítico de la telomerasa (hTERT) en cáncer colorrectal. Comparación entre la expresión tisular y sanguínea. XI Congreso Nacional de Oncología Médica, SEOM, Madrid, 2007.
- Sirera R., Camps C., Blasco A., Cabrera A., Safont M.J., Iranzo V., et al. Prognostic role of serum levels of hTERT, VEGF, and EGFR in metastatic colorectal cancer. 44rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago. J Clin Oncol 2008;26: Abstract 15075.

Publicaciones

- Safont M.J., Gil M., Sirera R., Jantus-Lewintre E., Sanmartín E., Gallach S., et al. The prognostic value of hTERT expression levels in advanced-stage colorectal cancer patients: a comparison between tissue and serum expression. *Clin Transl Oncol* 2011; 13(6):396-400.

Estudio prospectivo de la estabilidad en el tiempo de los ácidos nucleicos circulantes en sangre en función del almacenaje en pacientes neoplásicos

IP: Dra. Cristina Caballero

Objetivos

Valorar los cambios producidos en los niveles de ácidos nucleicos en muestras almacenadas durante tiempo y analizar la variabilidad obtenida en las medidas cuantitativas sucesivas, en relación al tiempo de almacenaje, temperatura de almacenaje, tipo de muestra (suero, plasma, ADN extraído) y la influencia de la congelación/descongelación sucesivas. Análisis de los marcadores moleculares que presentan una mayor estabilidad al almacenaje.

Estudio del impacto psicosocial del consejo genético en una unidad de referencia hospitalaria en cáncer familiar y hereditario en España

IP: Dra. Begoña Graña

Comunicaciones a congresos

- B. Graña, M. Calvo, Y. Vidal, C. Ruiz, A. Vega, J. García, U. Anido, K. Areses, S. Aguin, R. López. Análisis del Impacto psicológico del consejo genético en una cohorte de pacientes derivados a una unidad de referencia hospitalaria en cáncer familiar y hereditario. Clin Trans Oncol 2007; (9) (Suppl 2) 51.
- B. Graña-Suárez, K. Areses-Manrique, A. Blanco, U. Anido-Herranz, A. Fernández-Marmiesse, J. García-González, C. Ruiz-Ponte, M. González-Rodríguez, J. Cueva-Bañuelos, A. Vega-Gliemmo. Breast cancer family referrals to a genetic counselling cancer clinic in Galicia. Ann Oncol 2006; 17(Suppl 9):ix274–ix275.

Análisis de la resistencia diferencial a agentes quimioterápicos convencionales y dirigidos entre las Stem Cells tumorales y población celular tumoral no-Stem en cáncer de mama. Impacto del estado de activación de las vías de señalización de las MAP-Kinasas y PI3-K

IP: Dr. Miguel Quintela

Como información sobre este proyecto, el Dr. Quintela ha enviado el artículo referenciado más abajo en el que describe un estudio fase I de sorafenib y erlotinib, que ha sido financiado parcialmente con la beca SEOM jóvenes investigadores del año 2005.

Objectives

The aims of this study were to further define the safety of sorafenib and erlotinib, given at their full approved monotherapy doses, and to correlate pharmacokinetic and pharmacodynamic markers with clinical outcome.

Results

In addition, a novel pharmacodynamic marker based on the real-time measurement of RAF signal transduction capacity (STC) is described. Sorafenib was administered alone for a 1-week run-in period, and then both drugs were given together continuously. RAF STC was assessed in peripheral blood monocytes prior to erlotinib initiation. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and K-RAS mutations were measured in archival tumor samples. Changes in pERK and CD31 were determined in fresh tumor biopsies obtained pretreatment, prior to erlotinib dosing, and during the administration of both drugs. In addition, positron emission tomography-computed tomography scans and pharmacokinetic assessments were done.

Eleven patients received a total of 57 cycles (median, 5; range, 1–10). Only four patients received full doses of both drugs for the entire study course, with elevation of liver enzymes being the main reason for dose reductions and delays. Among 10 patients evaluable for response, 8 experienced tumor stabilization of ≥ 4 cycles. Pharmacokinetic analysis revealed no significant interaction of erlotinib with sorafenib. Sorafenib-induced decrease in RAF-STC showed statistically significant correlation with time-to-progression in seven patients. Other pharmacodynamic markers did not correlate with clinical outcome. This drug combination resulted in promising clinical activity in solid tumor patients although significant toxicity warrants close monitoring. RAF-STC deserves further study as a predictive marker for sorafenib.

Publications

- *M. Quintela-Fandino, C. Le Tourneau, I. Duran, E.X. Chen, L. Wang, M. Tsao, Bizhan Bandarchi-Chamkhaleh, N. Pham, Trevor Do, M. MacLean, R. Nayyar, M.W. Tuschke, U. Metser, J.J. Wright, T.W. Mak, and L.L. Siu. Phase I combination of Sorafenib and Erlotinib therapy in solid tumors: safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluation from an expansion cohort. Mol Cancer Ther 2010; 9(3); 751–60.*

Estudio de la angiogénesis en gliomas de alto grado. Efecto de terapias anti-angiogénicas y marcadores de respuesta

IP: Dra. María Martínez-García

Objetivos

Identificar factores predictivos de respuesta derivados del tumor mediante un modelo de laboratorio con relevancia clínica para seleccionar a los pacientes afectados de GBM con más posibilidades de responder a bevacizumab u otros fármacos antiangiogénicos.

Resultados más destacados

La adición exógena de PDGF induce fosforilación de ERK1/2 y Akt en la mayoría de los cultivos primarios. Notablemente, VEGF inducía fosforilación de ERK1/2 en 2 de los 8 cultivos primarios, lo cual se relacionaba con incremento en la proliferación tumoral y migración. De manera interesante, hallamos que dicha activación era dependiente de la fosforilación del receptor de PDGFR-beta (no hallamos VEGFR2 en los cultivos, y mediante estudios de phosphoarray demostramos fosforilación de PDGFRbeta pero no del PDGFR alpha, VEGFR1 o 2).

Estos resultados se repetían en líneas celulares de glioblastoma. Así mismo, la adición de fármacos inhibidores de tirosina cinasa de PDGFR (imatinib y sunitinib) prevenía los eventos de transducción de señal mediados por VEGF o PDGF en determinados cultivos primarios.

Colectivamente, pensamos que estos hallazgos justifican estudios que testen la activación de PDGFRbeta como predictor de respuesta, no sólo de tratamiento anti-PDGFR sino también del bloqueo anti-VEGF en los gliomas de alto grado.