



Adjudicaciones

2016

Resumen de las adjudicaciones de GCE, CI, PS, y AIOs

Tabla de contenido

Contenido

Grupos Coordinados Estables _____	1
Cancer Infantil _____	5
Proyectos Singulares _____	7
Ayudas al Investigador en Oncología _____	9

Grupos Coordinados Estables

Xose Ramón García Bustelo

IPs: Dr. Balbino Alarcón Sánchez, Dra. María Dolores Caballero Barrigón, Dra. Ana Oaknin Benzaken.

Centros: Fundación para la investigación del cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS) (Salamanca), Fundación Severo Ochoa (Madrid), Fundació Institut d'Investigació Oncologica de Vall-Hebron (Barcelona).

Utilidad clínico-traslacional de una nueva vía tumoral

Dianas terapéuticas basadas en compuesto solubles que inhiban la acción del oncogen RRAS2 en tumores hematopoyéticos y ováricos.

La secuenciación del genoma de miles de tumores humanos realizada durante estos últimos años ha revelado la presencia de mutaciones en un alto número de genes. Sin embargo, se cree que solo una fracción minoritaria de éstos juega un papel significativo en el proceso tumorigénico. Debido a ello, unos de los retos más importantes que tiene la investigación oncológica en estos momentos es la de identificar aquellos genes cuya alteración genética dé lugar a efectos tumorigénicos con el fin de poder diagnosticar y tratar a pacientes oncológicos de manera más efectivas y específica. Recientemente se ha identificado un nuevo oncogén, denominado RRAS2, que parece actuar como "impulsor" autónomo del desarrollo de una amplia variedad de tumores. También han descubierto que la eliminación de la proteína R-RAS2 silvestre afecta negativamente el crecimiento y la metástasis de tumores epidemiológicamente relevantes como son, por ejemplo, los de mama y células hematopoyéticas. Los objetivos generales que ha establecido este grupo se centran en la identificación y caracterización de este gen en diferentes tipos de tumores. De esta forma, también se quiere establecer la relevancia clínica de este gen y así poder diseñar estrategias terapéuticas eficientes, mediante ensayos clínicos, que permitan un mejor tratamiento de los tumores con la mutación de este gen. Tomados conjuntamente, los resultados obtenidos en este proyecto permitirán conocer mejor la función de este oncogén en cáncer y, al mismo tiempo, desarrollar nuevas herramientas con las que diagnosticar y tratar mejor a pacientes oncológicos.

Anna Bigas

IPs: Dr. Josep María Ribera, Dra. Nuria López Bigas

Centros: Fundacio Institut Mar D'Investigacions Mediques-IMIM (Barcelona), Instituto de investigación Josep Carreras (Barcelona), Universitat Pompeu Fabra (Barcelona).

Estudio de los mecanismos de resistencia en leucemia linfoblástica aguda adulta y pediátrica.

Este estudio tiene como objetivo investigar los mecanismos que subyacen a las recaídas en Leucemia Linfocítica Aguda con el objetivo de generar una herramienta que permita un tratamiento personalizado, adecuado a cada paciente.

Los mecanismos de resistencia en respuesta a las terapias tumorales han sido objeto de estudio durante mucho tiempo, sin embargo no han generado alternativas terapéuticas para algunos subgrupos de pacientes. Los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) pertenecen a uno de estos subgrupos con una tasa de supervivencia baja (alrededor del 50%). En este proyecto, se propone secuenciar de forma masiva un mínimo de 20 muestras de LLA-T adulta al diagnóstico, remisión y recaída para identificar las alteraciones genómicas involucradas en la resistencia a las terapias actuales y la recaída del paciente. Los resultados obtenidos se validarán en distintos modelos animales, así como en muestras de pacientes, y se realizará un análisis para identificar compuestos aprobados o en investigación dirigidos específicamente a los mecanismos moleculares de interés que también serán validados en los modelos animales mas adecuados. Finalmente, se realizará un análisis más dirigido sobre leucemias pediátricas para tratar de identificar posibles grupos de alto riesgo que puedan beneficiarse de los nuevos tratamientos propuestos. En definitiva, este proyecto pretende descubrir nuevas alteraciones genómicas responsables del proceso de recaída en la LLA-Ty así poder diseñar terapias alternativas y personalizadas.

Mariano Barbacid

IPs: Alfredo Carrato, Bruno Sainz.

Centros: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (Madrid), Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Universidad Autónoma de Madrid.

Una estrategia multifactorial para vencer al cáncer de páncreas

Uso del reciente conocimiento sobre el desarrollo del adenocarcinoma de páncreas, en herramientas de diagnóstico y en modelos animales para identificar estrategias útiles que beneficien a los pacientes, a nivel de diagnóstico y terapéuticos.

El adenocarcinoma pancreático (PDAC) es la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Aunque su incidencia no es la más alta, la morbilidad y la elevada tasa de mortalidad hace que sea una de las formas más letales de cáncer, ya que sólo el 7,2 por ciento de los pacientes sobreviven más allá de 5 años después del diagnóstico inicial. Una característica del cáncer de páncreas, y al mismo tiempo un hecho de gravedad, es la gran capacidad de este tumor para diseminarse (metástasis) a otros órganos como el hígado, disminuyendo significativamente las posibilidades de curación. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar nuevos marcadores que puedan detectar el cáncer de páncreas en sus primeras etapas, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El objetivo final de este proyecto es utilizar todos los recientes avances en el conocimiento sobre el desarrollo del adenocarcinoma de páncreas, en herramientas de diagnóstico y en modelos animales para identificar estrategias útiles que beneficien a los pacientes, a nivel de diagnóstico y terapéuticos. El éxito final de esta propuesta se medirá por la identificación de moléculas diana que puedan ser inhibidas farmacológicamente, lo que resultaría en la modulación de las mismas en células tumorales y en células del microambiente tumoral, o de otras moléculas y factores por los que se establece comunicación entre las células cancerosas. También se pretende identificar nuevas dianas moleculares con potencial de diagnóstico o pronóstico.

Ángel Carracedo

IPs: Matilde Leonart, Amancio Carnero.

Centro: Fundacion Pública Galega de Medicina Genómica (Santiago de Compostela), Hospital Vall d' Hebron (Barcelona), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC (Sevilla)

Definición de mecanismos clave de la resistencia de tumores de cabeza y cuello a los tratamientos quimio- y radioterapéuticos.

Nuevo enfoque terapéutico innovador y más eficaz contra células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos tanto convencionales como de nueva generación (desde nuevos antitumorales a agentes anti-miR).

La caracterización de los cambios genómicos que conducen a la enfermedad cancerosa de un paciente individual se está convirtiendo en un procedimiento de rutina crucial para las decisiones sobre las estrategias de tratamiento para los pacientes con cáncer. Los cánceres de cabeza y cuello, cuya gran mayoría son de carácter escamoso (HNSCC), son tumores que ocurren en un porcentaje cercano al 8-10% de todos los cánceres diagnosticados por año en la población mundial en general. El empleo de técnicas modernas de estudio de mutaciones revela que la mayoría de los pacientes no poseen ninguna mutación a nivel molecular conocida para la cual exista tratamiento terapéutico. Se ha demostrado que la expresión aberrante de algunas secuencias de ARN regulan las células madre del cáncer (CSCs –Cancer Stem Cells). Se cree que las CSCs son responsables de la iniciación del tumor, resistencia a la terapia, progresión tumoral, recaída y metástasis. Se han identificado CSCs en tumores sólidos tales como pulmón, mama o colon y los tipos de tumores para los que se ha descrito la presencia de estas células está incrementando con frecuencia. El objetivo principal de este proyecto es identificar vías moleculares cuya inhibición podría prevenir la adquisición de resistencia a los agentes quimioterapéuticos en pacientes con tumores HNSCC. Con este estudio se espera poder identificar nuevas dianas candidatas clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con HNSCC, mediante un enfoque terapéutico innovador y más eficaz contra las CSCs tumorigénicas resistentes a agentes quimioterapéuticos tanto convencionales como de nueva generación.

Cancer Infantil

Antonio Pérez

Centro: Fundación Investigación Biomédica Hospital Universitario la Paz (Madrid)

CAR-NKG2D: la llave maestra para el cáncer infantil.

Las células tumorales son reconocidas y eliminadas de nuestro organismo por un sistema de vigilancia llamado sistema inmune. En este control son fundamentales las alarmas que se ponen en marcha a través de una "llave maestra" denominada NKG2D. Nuestro grupo ha publicado cómo esta llave maestra es capaz de abrir y eliminar la mayoría de los cánceres infantiles. A pesar de que muchas células del sistema inmune poseen esta llave, las células cancerosas pueden hacer que no funcione bien. Proponemos dotar a las células del sistema de vigilancia de una llave maestra "artificial", CAR-NKG2D, específica, segura y resistente a los mecanismos de escape inducidos por las células tumorales.

Jaime Font de la Mora

Centro: Fundación para la Investigación del Hospital La Fe de Valencia (Valencia)

Prueba de concepto para una innovadora terapia en neuroblastomas de alto riesgo.

El neuroblastoma es la segunda causa más frecuente de mortalidad en los niños y es el cáncer más frecuente en niños menores de cinco años de edad. Esta propuesta de investigación es relevante para los niños con este tipo de cáncer, ya que va a proporcionar la prueba de concepto para el tratamiento con una terapia dirigida que se utiliza actualmente en los adultos con cáncer de mama y ovario hereditario. La propuesta se basa en las similitudes funcionales de los genes afectados en cánceres de mama y ovario hereditarios con el gen afectado en un subtipo de neuroblastomas de alto riesgo denominado ATM. Previamente se han realizado experimentos preliminares con resultados muy positivos que avalan la viabilidad de este proyecto de investigación. Además, este estudio proporcionará evidencias de las características genéticas y biológicas que ayuden a predecir la respuesta a esta terapia, implementando de este modo una medicina de precisión al paciente correcto. La propuesta se centra en la caracterización de la pérdida completa o de mutación en el gen ATM como una característica genética que resulta en la sensibilidad de neuroblastomas a los inhibidores de PARP (receptor de la superficie del núcleo celular). La inestabilidad genómica y resistencia a la apoptosis causada por la mutación y/o pérdida de ATM y otros genes (TP73) respectivamente, pueden modificar la susceptibilidad

Comentado [NC1]: Estudio preclínico para validar una terapia ya aprobada en cáncer de mama y ovario en este tipo de cáncer neuroblastoma.

al tratamiento inhibidor de PARP en líneas celulares humanas y en modelos de roedores. Los resultados que se generen con este estudio preclínico de investigación servirán como fundamento para un futuro ensayo clínico.

Elisa Martí

Centro: Universidad de Barcelona, Barcelona

Papel del sistema NXP1/NRXN en células madre de Neuroblastomas.

El Neuroblastoma (NB) es un cáncer de origen embrionario derivado de células de la cresta neural, una población de células de existencia embrionaria transitoria. Este origen tan temprano se refleja en el hecho de que el NB es el cáncer infantil más frecuente durante el primer año de vida. La etiología del NB es desconocida y la tasa de curación del NB de alto riesgo es baja. Además la evolución clínica de estos tumores es única y enigmática; los NB diagnosticados antes del primer año de vida con frecuencia regresan espontáneamente, mientras que los diagnosticados después del primer año presentan un comportamiento agresivo y a menudo refractario a los tratamientos existentes. Múltiples datos sugieren la existencia de células madre tumorales en NB, sin embargo la huella genética de estas células sigue siendo desconocida en gran medida debido a la deficiente caracterización génica de las células embrionarias iniciadoras, la cresta neural (precursor de la médula ósea). Han identificado una proteína (Neurexophilin-1 (NXP1)) cuyos niveles de expresión son significativamente diferentes entre NB de alto/bajo riesgo, así como entre células embrionarias de la cresta neural migratorias/no-migratorias. El objetivo de esta investigación es estudiar la expresión y función de esta proteína y de sus receptores en las células madre de NB, con el fin último de diseñar estrategias terapéuticas específicas dirigidas contra las células iniciadoras del tumor.

Proyectos Singulares

Jose Ignacio Porras Sánchez

Centro: Universidad de Granada

Estudio y diseño de nuevos tratamientos de radioterapia selectiva del cáncer mediante captura de neutrones por boro basada en acelerador electrostático de baja energía.

El presente proyecto pretende el diseño integral de una estrategia mejorada de la terapia mediante captura de neutrones por boro (BNCT), factible de ser puesta en marcha de forma pionera en España. La BNCT es una terapia experimental contra el cáncer que ha ofrecido en los últimos años muy prometedores resultados. Está basada en la irradiación con neutrones de baja energía del tumor previamente dopado, mediante compuestos selectivos existentes en la actualidad, con un elemento (Boro) capaz de absorber neutrones. Por cada neutrón absorbido se emiten iones pesados de alta energía y de mayor efectividad biológica que la radiación empleada en la radioterapia actual, además con un alcance muy corto de manera que destruyen únicamente la célula tumoral, aquella donde el Boro ha sido absorbido. El objetivo es diseñar una fuente de neutrones óptima y definir la planificación del tratamiento con precisión para tratar tumores resistentes a las radioterapias convencionales.

Marina Pollán Santamaría

Centro: Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) (Madrid)

Estilos de vida saludables y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama (Health-EpiGEICAM)

Uno de cada 6 pacientes oncológicos en España es una mujer con un cáncer de mama. Estas pacientes tienen elevada supervivencia, pero la enfermedad afecta a su calidad de vida. Las guías internacionales proponen adoptar las recomendaciones generales sobre estilos de vida saludables. El proyecto EpiGEICAM, realizado gracias a una ayuda AECC, demostró que las recomendaciones de estilo de vida saludable disminuyen el riesgo de cáncer de mama. Nuestro objetivo ahora es investigar en estas pacientes el grado de cumplimiento de dichas recomendaciones cinco años después del diagnóstico, los cambios en el estado de salud autopercebida y el impacto que estas recomendaciones tienen sobre la salud, la reaparición del tumor y la supervivencia de estas mujeres.

Borja Sánchez

Centro: Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (Asturias).

Identificación de péptidos bioactivos contra cáncer colorrectal a partir de microbiomas intestinal.

El auge de la metagenómica (análisis entre los genes y el ambiente que les rodea) ha llevado a la publicación de billones de secuencias de microbiotas (ecosistema de las bacterias) intestinales durante los últimos años. Este proyecto busca utilizar esta información genética para identificar y caracterizar nuevos péptidos (componentes de las proteínas) con bioactividad frente al Cáncer Colo-Rectal (CCR) aprovechándola de dos formas distintas. En primer lugar, se extraerán mediante útiles bioinformáticos los péptidos contenidos en los proteomas (conjunto de proteínas) de los metagenomas publicados en repositorios públicos. Este set de péptidos se confrontará con distintas bases de datos de péptidos bioactivos, para determinar la probabilidad de bioactividad antiproliferativa (frenan la división celular). En segundo lugar, esta misma aproximación bioinformática permitirá identificar péptidos diferenciales en las bacterias asociadas a cáncer colorrectal, principalmente *Escherichia coli* productora de colibactina y *Fusobacterium nucleatum*. Estas proteínas permitirán desarrollar anticuerpos y un protocolo para su detección no invasiva a partir de una muestra de heces.

Ayudas al Investigador en Oncología

Marta Kulis

Centro: Universidad de Barcelona.

Caracterización of enhancers oncogénicos desregulados (epi)genéticamente en la leucemia linfática crónica (LLC)

Recientemente, varios estudios han analizado el genoma y el epigenoma de la LLC, una de las leucemias más frecuentes en el mundo occidental. El hallazgo más novedoso ha sido la identificación de alteraciones epigenéticas en regiones no codificantes, también llamadas enhancers, por su capacidad de regular a los genes. El objetivo principal de este proyecto es el de definir que enhancers tienen capacidad oncogénica en LLC y su impacto clínico y funcional en la enfermedad.

Jelena Urosevic

Instituto de Investigación Biomédica (IRB), Barcelona

Estudio del papel de las fosfatasa en los procesos metastáticos asociados al cáncer colorectal

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más comunes en los países occidentales, siendo la segunda causa más frecuente de muerte relacionada con esta enfermedad. En la mayoría de los pacientes la muerte se produce debido a las metástasis originadas por el tumor primario, en órganos distantes tales como el hígado o el pulmón. La finalidad concreta de este proyecto es identificar dentro de una familia de proteínas denominada fosfatasa, aquellas que podrían estar regulando el proceso metastático asociado al cáncer colorrectal, en concreto en los tumores metastáticos con la mutación en el oncogén denominado KRAS, debido a que para este tipo de tumores todavía no existen terapias específicas aplicables en clínica. En consecuencia, los resultados de este proyecto nos proporcionarían un mejor entendimiento de los procesos metastáticos asociados al cáncer colorrectal, así como la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Antonio García

Centro: Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona

Modulación epigenética de la diferenciación a osteoblasto y osteoclasto en la lesión ósea asociada a mieloma múltiple.

El mieloma múltiple (MM) es una hemopatía maligna caracterizada por la proliferación anormal de células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea. Una de las características que definen la enfermedad es la presencia de lesiones óseas (dolor intenso, compresión vertebral, fracturas patológicas) en más de un 80% de los pacientes, y que se deben a un desequilibrio en el balance entre formación y resorción ósea, determinada por dos tipos celulares, los osteoblastos (OB) y los osteoclastos (OC), encargados de la degradación de formar y degradar el hueso respectivamente. Las células neoplásicas alteran el equilibrio en la remodelación ósea a través de diversos procesos como el contacto célula-célula, la secreción de diferentes factores o modulación genética que favorecen la actividad de los OC, e impidiendo la formación y función de los OB. En este proyecto pretendemos investigar los cambios epigenéticos (en especial, la metilación del DNA y modificaciones de histonas) que tienen lugar en la diferenciación a OB y OC en presencia de células de MM, permitiendo determinar los elementos de regulación en dichos procesos de diferenciación y la identificación de elementos diferenciales asociados a la presencia de células de MM. De esta forma se pretende una optimización de dianas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad ósea asociada a mieloma.

Carles Barceló

Centro: Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Barcelona

Estudio de cómo las alteraciones genéticas influyen en las células madre de cáncer de colon

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. La mayoría de tumores colorrectales se inician como lesiones benignas que se conocen como pólipos. Con el tiempo, si no se extirpan, una pequeña proporción de estos pólipos acumula una serie de alteraciones genéticas que propician que estas lesiones se malignicen y la enfermedad progrese. La investigación propuesta en este proyecto pretende aclarar el funcionamiento de las células madre formadoras de tumor en cáncer de colon en combinación de varios modelos in vitro e in vivo. Con todo ello se pretenden identificar nuevos mecanismos de las células

madre tumorales bajo el control específico de determinados oncogenes que nos permitan diseñar terapias para interferir en el proceso de generación tumoral.

Alberto Martín

Centro: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Búsqueda de nuevos marcadores pronóstico y oportunidades terapéuticas asociadas con la inestabilidad cromosómica

Con este proyecto se pretenden abrir nuevos caminos en el conocimiento de la conexión entre el cáncer y la inestabilidad cromosómica, una propiedad presente en más del 90% de los cánceres humanos que se caracteriza por la presencia de alteraciones en el número y estructura de sus cromosomas. Tres son los principales objetivos de este proyecto de investigación: (i) obtener mejores procedimientos de pronóstico de los cánceres humanos; (ii) entender los mecanismos moleculares por los que genes asociados con cáncer e inestabilidad cromosómica participan en el desarrollo y la progresión tumoral, y (iii) buscar nuevas aproximaciones terapéuticas anti-tumorales que al estar basadas en una propiedad común a la mayoría de los cánceres humanos podrán ser aplicadas de forma universal.

Ana Ortega

Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

Papel de mTORC1 en la patogénesis del Linfoma Folicular

El Linfoma folicular es el segundo tipo de linfoma nodal maligno más frecuente en Europa Occidental. La incidencia anual de esta enfermedad ha incrementado durante las últimas décadas hasta llegar de 5 a 7 casos por 100 000 habitantes. El Linfoma folicular se desencadena por una translocación genética que activa la proteína que impide la muerte celular además de otras mutaciones y a pesar de los últimos avances terapéuticos este tipo de cáncer permanece incurable. Los últimos estudios de secuenciación del genoma de pacientes con linfoma folicular han descrito que las mutaciones y alteraciones más frecuentes afectan a factores epigenéticos y a rutas de señalización importantes. Recientemente se ha visto, además, que diferentes componentes de la ruta de mTORC1 también se encuentran mutados con cierta frecuencia y se han visto que estas mutaciones activan de manera incontrolada a mTORC1. Sin embargo, las

consecuencias biológicas y la contribución de estas mutaciones en RagC no se han estudiado y es el objetivo del proyecto.

María de la Paz Gavilán

Centro: Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla.

Estudio de la orientación del huso mitótico en modelos de cáncer de colon. Papel de la vía de señalización wnt

Para el adecuado desarrollo y mantenimiento de órganos y tejidos, es crítico que las células resultantes de la división celular mantengan la posición y organización correctas. Además, una división celular mal orientada está relacionada con una serie de enfermedades entre las que se incluye el cáncer. La vía de señalización de Wnt/beta-catenina juega un papel esencial en la proliferación y diferenciación celular, y su desregulación es un factor clave en el desarrollo de ciertos tumores, especialmente el cáncer colorrectal. En este proyecto, se pretende caracterizar el papel de esta vía de señalización en el control de la división celular simétrica y asimétrica de las células intestinales, principalmente en la orientación del huso mitótico y en la contribución del centrosoma a tal proceso. Para ello, se combinarán tanto sistemas modelo simples como líneas celulares establecidas de cáncer de colon, como sistemas más complejos tales como organoides de colon, estructuras tridimensionales generadas a partir de células troncales normales y tumorales aisladas de criptas de colon de pacientes con carcinomas de colon.

Guillem Argiles (AIOC)

Centro: Fundación Privada Instituto de Investigación Oncológica Vall d'Hebron-VHIO, Barcelona.

Consolidación de una plataforma transnacional de organoides tumorales derivados de pacientes con cáncer colorectal metastásico, para identificar mecanismos de resistencia al tratamiento y diseñar combinaciones terapéuticas específicas para cada paciente que permitan revertir las resistencias adquiridas.

En los últimos años han aflorado a la práctica clínica decenas de nuevos y mejores tratamientos para los pacientes con cáncer. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con cánceres metastásicos acabarán presentando resistencias al tratamiento, progresando y muriendo debido a su enfermedad. En el presente proyecto buscamos consolidar una metodología basada en el establecimiento de organoides derivados de pacientes con cáncer colorectal para identificar los

mecanismos responsables de la resistencia tumoral específica presentada al tratamiento por cada paciente en concreto para proponer terapias sucesivas destinadas a rescatar el beneficio clínico perdido en cada paciente. De esta forma, se persigue una mejora de los tratamientos actuales para que sean específicos de cada tipo de tumor y de cada paciente.

María Lizondo (AIOC)

Centro: Institut de Recerca del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.

Estudio de la técnica óptima de radioterapia externa para el tratamiento del cáncer de mama y su implementación en la práctica clínica.

Más de 22.000 personas son diagnosticadas cada año en España de cáncer de mama. Para combatirlo, el tratamiento habitual después de la cirugía conservadora es la radioterapia, la cual aumenta considerablemente las posibilidades de supervivencia. Actualmente existen técnicas radioterápicas avanzadas como la IMRT y VMAT que permiten conformar mejor la dosis en el tejido tumoral respecto técnicas convencionales reduciendo las dosis altas en el tejido sano. Todo esto es de especial interés en tratamientos a la mama izquierda, donde el corazón se encuentra muy próximo a la lesión. En contrapartida respecto a la técnica tradicional (3D conformada), aumentan las dosis bajas en el tejido sano así como la toxicidad en piel en algunos casos. La mama posee además movimiento respiratorio, que afecta a la posición del tumor. En la actualidad, diversos grupos de investigación han demostrado la superioridad dosimétrica de las técnicas de inspiración profunda mantenida sobre una irradiación con respiración libre. Existe además la posibilidad de sincronizar la irradiación con la respiración e irradiar únicamente en una fase del ciclo respiratorio (gating). El objetivo de este estudio es evaluar cuál es la técnica más adecuada para cada tipo de mama y cuál la mejor manera de implementarlo en la clínica.

Borja Saéz

Centro: Centro de Investigación de Medicina Aplicada (CIMA), Pamplona.

Ecosistema de las células madre leucémicas: manipulación del nicho para uso terapéutico

La producción de sangre está organizada jerárquicamente siendo la célula madre hematopoyética (HSC) la responsable de la producción de todas las células que la componen. Dichas células madre, no solo son capaces de autorregularse, sino que también dependen del microambiente donde residen (medula ósea) para llevar a cabo sus funciones. De forma similar,

las células iniciadoras de leucemias (tumores de células de la sangre), equivalentes tumorales a las HSC, dependen de su microambiente para el desarrollo tumoral y la resistencia al tratamiento. Esta propuesta pretende investigar los mecanismos por los cuales las células iniciadoras de tumores sanguíneos interactúan con el microambiente de la médula ósea. Así, predecimos que nuestro trabajo permitirá conocer como dichas células tumorales modulan el tejido circundante para favorecer la progresión de la enfermedad y su protección frente a agentes quimioterápicos. Nuestros resultados no solo permitirán la descripción de interacciones entre la leucemia y su microambiente, sino que permitirán el desarrollo de terapias encaminadas a modular dichas interacciones lo que facilitará la erradicación de dichas enfermedades.

Romen Carrillo

Centro: Instituto de Tecnologías Biomédicas, Centro de Investigación Biomédica de Canarias, Universidad de La Laguna.

Pro-fármacos Inteligentes Auto-inmolativos como Nuevos Agentes Antitumorales

Los fármacos contra el cáncer pueden llegar a ser muy agresivos, con multitud de efectos secundarios. Este proyecto pretende solucionar este problema: se pretende fabricar fármacos anti-tumorales que no solo sean efectivos contra el cáncer, sino que además sean selectivos. En otras palabras, intentamos que el fármaco sea capaz de distinguir entre tejidos sanos y enfermos y que solo ataque a estos últimos (por eso los llamamos inteligentes). La manera de llevar a cabo el proyecto será utilizar pro-fármacos: estos son moléculas inocuas, sin actividad, hasta llegar al tejido enfermo, donde son capaces de transformarse en el fármaco activo. En este caso, esta activación se realizará por un proceso auto-inmolativo, es decir, que parte de la molécula se sacrifica estructuralmente para que el resto ejerza su función. Los resultados preliminares realizados con células tumorales son prometedores. Por último cabe destacar que la fabricación de estos nuevos fármacos se intenta realizar de la manera más sencilla y económica posible, para que, en caso de que el proyecto sea exitoso, conseguir un proceso industrial asequible y barato.

Susanna Leskela

Centro: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Caracterización molecular del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es el tumor ginecológico más agresivo, para el cual se requieren nuevos biomarcadores que nos permitan estratificar mejor a las pacientes en cuanto a su pronóstico y tratamiento. Existen varios subtipos de cáncer de ovario, de los cuales los carcinomas serosos de alto grado (CSAG), el carcinoma endometriode (CEO) y el carcinoma de células claras (CCC) representan el 25-30% respectivamente en estadios tempranos. Los CSAG, CEO y CCC son tumores heterogéneos desde el punto de vista morfológico y molecular, y aún no se ha podido identificar a los factores que estratifican el pronóstico de las pacientes dentro de cada uno de estos grupos. En este proyecto se pretende caracterizar a nivel molecular 200 carcinomas de ovario en estadio precoces (I y II) con más de 5 años de evolución, para identificar biomarcadores que nos permitan diferenciar el pronóstico de estas pacientes y con ello una mejor indicación del tratamiento. Además, basándonos en datos previos, se han identificado que una vía de señalización importante en otros tipos de cáncer, denominada Hippo, puede participar en el desarrollo del CCC, tipo especialmente resistente a la quimioterapia convencional.

Vicente Ribas

Centro: Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

El papel del colesterol en la inducción de cáncer de hígado.

El cáncer de hígado es un serio problema de salud pública debido a su incidencia y sobre todo a la baja esperanza de vida de los enfermos. Existen pocos fármacos para el tratamiento de la variedad de cáncer de hígado más frecuente (el carcinoma hepatocelular) y además la aparición de resistencias a la quimioterapia limita mucho las opciones de tratamiento, por lo cual existe la urgente necesidad de buscar de nuevas estrategias para tratar esta enfermedad.

Se han encontrado evidencias de que el exceso de colesterol en la mitocondria, un orgánulo celular, está implicado en el crecimiento incontrolado y la evasión a la muerte celular, características típicas de células cancerosas. El exceso de colesterol en la mitocondria es debido a la activación anormal de un gen de la mitocondria en células cancerosas. De acuerdo con estos resultados, el objetivo general es determinar cómo la activación de este gen afecta generación y progresión de cáncer de hígado. Además utilizando estas técnicas de modificación

genética se buscaran fármacos que permitan regular la actividad del gen y que sean posibles terapias para el cáncer de hígado y posiblemente para otros tipos de cáncer.

Beatriz del Valle

Centro: Universidad Autónoma de Barcelona.

La invasión tumoral mediada por fibroblastos asociados a tumores en cáncer colorrectal: Papel de la vía de transducción Wnt no canónica.

La vía de señalización de Wnt está implicada en el desarrollo y progresión de muchos tumores humanos. La búsqueda de nuevos biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas es la base para generar terapias individualizadas más efectivas. Nuestra propuesta incluye el análisis de la activación de la vía con el fin de dilucidar las bases moleculares de la misma. Si se logra entender los componentes de la progresión del tumor - lo que hacen y cómo lo hacen - podríamos ser capaces de interpretarlas para generar nuevas terapias para el paciente.