

Dossier científico

IX Simposio: Avances y resultados en investigación en cáncer hematológico

Organiza: Fundación Científica de la aecc, con la colaboración de la Junta Provincial de la aecc en Valladolid.

Agradecimientos: a la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Delegación de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Valladolid, Asociación Internacional de Estudiantes de Medicina y la Academia de Alumnos Internos.

Sociedades médicas invitadas: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Fecha y hora: 29 de Abril de 2015, 11:00 - 13:00

Lugar: Anfiteatro Ramón López Prieto, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

- I. Objetivos del IX Simposio**
- II. Introducción a los tumores hematológicos**
- III. Los proyectos de investigación participantes**

I. Objetivos del Simposio

La Asociación Española Contra el Cáncer a través de la Fundación Científica aecc y gracias al esfuerzo de miles de personas, se ha convertido en la entidad social y privada que más fondos destina a investigar el cáncer en España, gestionando durante 2014 un total de 161 ayudas en desarrollo en 46 centros de investigación por un total comprometido de 29 millones de euros desde el año 2009. Además, la aecc, ha logrado incrementar los fondos destinados a investigar la enfermedad a través de un modelo de financiación privada que prioriza la calidad de los proyectos y la cercanía de los estudios al paciente, además de promover la estabilidad laboral de los investigadores y el seguimiento exhaustivo de los fondos aportados. Con el esfuerzo que cada año realiza la aecc, se está contribuyendo a consolidar una estructura científica en nuestro país que permitirá a nuestros investigadores y sus proyectos mantenerse en la élite de la investigación oncológica internacional.

En el Simposio anual de la Fundación Científica de la aecc se reúnen los proyectos con resultados destacados financiados por la aecc. El primer objetivo que perseguimos es transmitir los principales logros de los trabajos de investigación de estos proyectos, hacerlos públicos, comprensibles y cercanos a todas las personas interesadas, especialmente a estudiantes y personal relacionado con el mundo de la investigación y la clínica. El segundo gran objetivo es dar a conocer en qué se transforman los fondos a investigación asignados por la Fundación aecc: en resultados concretos que afectan a la realidad y la vida del paciente.

La aecc tiene actualmente comprometidos 4,4 millones de € en cáncer hematológico en ayudas vivas, suman un total de 1,8 millones de € los proyectos que se presentan en este simposio.

II. Introducción a los tumores hematológicos¹

Leucemia

Entre la población es más comúnmente conocido como el cáncer de la sangre. Las personas con leucemia presentan un aumento notable en los niveles de glóbulos blancos o leucocitos (las células presentes en la sangre que son las encargadas de defendernos de las infecciones). En las leucemias no existe tumoración, se afectan la sangre y la médula ósea (zona interna de los huesos, donde se originan las células sanguíneas).

Las leucemias se pueden clasificar en función del tipo de célula alterada en:

- **Leucemia mieloide**
- **Leucemia linfoide**

Asimismo, se clasifican según el estado de maduración de las células leucémicas, pudiendo ser:

- **Leucemias agudas: formada por células inmaduras.**
- **Leucemias crónicas:** las células están en el último paso de la maduración.

Cada año se diagnostica leucemia a unas 5.000 personas en España. En cuanto a los niños, la leucemia es el cáncer infantil más frecuente, con una incidencia del 30% de los cánceres pediátricos.

Linfomas

Se denomina así al cáncer del sistema linfático. El sistema linfático es una red de ganglios y vasos finos que existe en todo el cuerpo, su función es combatir las infecciones. El linfoma afecta a un grupo de glóbulos blancos llamados linfocitos. Los dos tipos principales de linfomas son la **enfermedad de Hodgkin** y el **linfoma no Hodgkin**.

La incidencia del linfoma de Hodgkin en nuestro país es de 30 nuevos casos por millón de habitantes y año. Tiene una distribución bimodal, afectando bien a personas jóvenes, de entre 15 y 35 años, bien a mayores de 55 años. En la población joven es más frecuente entre las mujeres y entre los segundos afecta predominantemente a los hombres. Aunque de forma mucho menos frecuente, es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños y supone alrededor del 5% de los cánceres infantiles.

La incidencia general de los Linfomas No Hodgkin en nuestro país oscila entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y año. Aunque de forma mucho menos frecuente, es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños.

Mielomas

El **mieloma múltiple** constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente. El mieloma múltiple es un tipo de cáncer en el que se desarrollan múltiples tumores en la médula ósea o tejidos mieloides. Este cáncer suele empezar con el crecimiento incontrolado de una sola célula, que es una célula plasmática secretora de anticuerpos, secretándose a la sangre del paciente grandes cantidades de una única especie de anticuerpo. El anticuerpo, que se acumula en la sangre, recibe el nombre de proteína del mieloma.

¹ Fuente: elaboración propia aecc a partir de datos de Fundación Josep Carreras

Suele afectar predominantemente a personas de edad avanzada, siendo la media de edad 65 años. Sólo el 15% de los pacientes tiene menos de 50 años y el 2% menos de 40 años. En España, su incidencia anual en adultos es de 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de la sangre.

IV. Los proyectos de investigación participantes

Ayudas a equipos: Grupos Coordinados

Coordinador: Dr. Miguel Ángel Piris GE 2010

Centro coordinador: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Ayuda a Grupos Coordinados 2010-2015

Las neoplasias hematológicas representan un área donde inversiones en la integración entre el conocimiento molecular y la terapia pueden proporcionar una prueba de concepto, posteriormente aplicable a tumores sólidos.

Múltiples datos clínicos y moleculares muestran una alta variabilidad clínica, fenotípica y molecular dentro de cada tipo de linfoma/leucemia. En neoplasias hematopoyéticas, la integración entre los estudios moleculares de alta complejidad con aquellos encaminados a la generación de drogas dirigidas contra dianas escogidas puede facilitar el reconocimiento de rutas y genes esenciales para la supervivencia de las células neoplásicas, haciendo posible la identificación de marcadores moleculares que orienten la terapia.

Basándose en el análisis integrado de datos obtenidos mediante diversas técnicas de estudio molecular a gran escala, este proyecto pretende obtener información acerca de los mecanismos moleculares de la patogénesis en neoplasias hematológicas, incluyendo mecanismos comunes y eventos específicos de cada tipo de tumor. Esto contribuirá a una más precisa clasificación de las mismas, a la identificación de nuevas dianas terapéuticas que serán validadas in vitro y en muestras primarias de pacientes, así como al desarrollo y aplicación de nuevas drogas.

Resultados:

Durante esta ayuda se han podido estudiar varios miles de muestras de pacientes con neoplasias hematológicas, además de desarrollar diversos modelos experimentales que han permitido aprender acerca de marcadores moleculares específicos susceptibles de ser usados como dianas terapéuticas en diversos tipos de linfomas y leucemias, como por ejemplo linfoma de células T periférico, Linfoma de células T cutáneo, linfoma difuso de célula grande, leucemia linfoide crónica y otros.

El resultado de estas investigaciones es trasladado a los pacientes a través del uso de anticuerpos monoclonales diagnósticos o ensayos clínicos, como por ejemplo en Linfoma cutáneo de células T. Marcadores surgidos de este proyecto son usados de forma rutinaria a lo largo de todo el mundo para el diagnóstico de neoplasias hematológicas y han contribuido a abrir el camino de terapia inmunomoduladora.

Proyectos de Cáncer Infantil

Coordinador: Dr. Pablo Menéndez

Centro de desarrollo- Institut de recerca contra la leucèmia Josep Carreras, Barcelona

Cáncer Infantil 2011

El proyecto financiado se basa en un tipo de leucemia, concretamente, una leucemia linfoblástica aguda que afecta a niños menores de seis meses y que, lamentablemente, “tiene un pronóstico fatal: en cinco años, el 72% de los afectados fallece, por lo que el índice de supervivencia es muy bajo, del 28%”.

El trabajo se orienta al desarrollo de modelos celulares encaminados a descifrar y analizar el comportamiento de esta leucemia y posibles vías terapéuticas, debido a que los modelos desarrollados en ratón no reproducen la latencia ni el fenotipo de la enfermedad. En palabras de Menéndez, “es necesario que contemos con un modelo de esta enfermedad para poder estudiarla en el laboratorio, imitarla, y, por tanto, desarrollar aproximaciones terapéuticas”.

Más en concreto, el grupo de investigación trabaja en la generación de dos modelos celulares para esta enfermedad de la que “sabemos que se genera en el útero de la madre y que el feto desarrolla la leucemia porque se muta el gen MLL debido a la ingesta de la madre de agentes genotóxicos (aquellos que dañan el ADN y pueden provocar mutaciones)”. Para los investigadores es fundamental conocer qué debe evitar la madre para que la enfermedad no llegue al niño.

El proyecto cuenta con la colaboración de distintos centros del país: el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, el Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid, el CNIO y el Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA).

Resultados:

Se ha identificado como MLL-AF4, la mutación típica de lactantes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) pro-B, no es oncogénica por sí sola en células madre de diferentes tejidos: médula ósea o cordón umbilical. Esta mutación en combinación con FLT3 y K-RAS tampoco facilita el proceso leucémico mediado por MLL-AF4. Sin embargo, MLL-AF4 coopera con K-RAS para promover una leucocitosis muy alta y enfermedad extramedular. Estos datos son clave para entender porque entre los pacientes con LLA pro-B MLL-AF4+, aquellos con K-RAS mutado presentan una supervivencia peor como soportan los resultados del Dr. Menéndez. Muy importante, aunque aún preliminar, datos aún en marcha sugieren que AF4-MLL (el recíproco de la translocación 4;11) transforma progenitores de cordón umbilical aunque la latencia es muy larga, apoyando la necesidad de mutaciones secundarias. Destaca como el grupo del Dr. Menéndez ha sido capaz de generar por primera vez una iPSC a partir de células B maduras y progenitores B generando un avance en el campo y una prueba de concepto de que las células B (con reordenamiento de Ig) se pueden reprogramar, aunque con una frecuencia muy baja. Sin embargo, las células leucémicas de pacientes de LLA pro-B MLL-AF4+, y líneas celulares tumorales procedentes de los pacientes no son reprogramables debido no solo al tipo celular, sino también a la firma genética y a los patrones epigenéticos que portan estas células leucémicas. Estos estudios aún siguen en marcha.

Coordinador: Dra. Anna Bigas

Centro de desarrollo: Instituto Mar d' Investigacions Mèdiques y la colaboración de la Fundación del Hospital Sant Joan de Déu.

Cáncer Infantil 2012

Las leucemias diagnosticadas en niños menores de 1 año de edad (denominadas leucemias infantiles en el proyecto) presentan una serie de características clínicas diferentes al resto de leucemias pediátricas. Son leucemias muy agresivas, con un pronóstico muy desfavorable, con un 20-30% de supervivencia libre de enfermedad, comparado con otras leucemias pediátricas que presentan un 70-80% de curación. Se ha demostrado que las leucemias infantiles se pueden originar durante la etapa embrionaria, cuando las células del sistema hematopoyético se están formando.

Nuestra hipótesis de trabajo es que las leucemias que provienen de células embrionarias, contienen células más inmaduras, con más capacidad de proliferación y resistencia a los tratamientos que las células adultas. Esto también implicaría que las señales moleculares utilizadas por dichas células fueran distintas. Con estas premisas, la identificación de estas señales permitiría la generación de nuevos fármacos más efectivos y específicos contra esta enfermedad.

Nuestro grupo de investigadores básicos y clínicos propone investigar:

- 1) Si las células sanguíneas de origen embrionario tienen una capacidad leucémica mayor que las células adultas en modelos animales y
- 2) Si las señales que distinguen a las células leucémicas embrionarias y adultas son distintas y pueden ser utilizadas con fines terapéuticos.

Resultados:

Este proyecto consta de dos partes, un estudio que se realiza en animales para buscar nuevas formas de estudiar estas leucemias y otra que directamente estudia las muestras leucémicas de pacientes que se recogen en el Hospital Sant Joan de Déu, el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y el Hospital Niño Jesús de Madrid.

Los casos de leucemia aguda en lactantes analizados reproducen las características clínicas descritas en la literatura, con una evolución más agresiva de las leucemias linfoblásticas en lactantes respecto a niños mayores. Se están llevando a cabo análisis del espectro mutacional de las distintas LL en lactantes para determinar si existen correlaciones con los tratamientos y supervivencia de los mismos.

Ayudas a Investigadores

Dra. Elena Díaz Rodríguez

Centro de desarrollo: Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Ayuda a Investigadores en Oncología modalidad A 2010

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la presencia de un alto grado de alteraciones en el número de cromosomas inducidas por la alteración de factores implicados en el control de la división celular. El proyecto consiste en un análisis del estado de las proteínas implicadas en la división durante los distintos estadios del mieloma. Al comparar los resultados de pacientes con MM con personas sanas se han encontrado diferencias en la expresión de tres proteínas implicadas en el control y estado de activación de la división celular.

Resultados:

El objetivo general de nuestro trabajo es el de identificar nuevas dianas que puedan utilizarse para el tratamiento del cáncer en general y del mieloma múltiple en particular. En este sentido durante los últimos años hemos explorado el correcto control de la división celular como posible causa de la inestabilidad génica típica de esta dolencia, y hemos encontrado defectos en la regulación de esta vía. Además hemos estudiado una vía de señalización celular (mTOR), que está alterada en pacientes con mieloma y demostramos la importancia de bloquear completamente esta vía para frenar el crecimiento de las células. Finalmente hemos investigado cereblon (CRBN), la proteína a la que se unen algunos de los fármacos utilizados con éxito en el tratamiento del mieloma. Hemos demostrando que esta es una proteína muy importante para la unión de estos fármacos además de para el mantenimiento de las células. Además hay mecanismos por los que estos fármacos dejan de actuar que pueden ser dependientes o independientes de CRBN.

Dra. Rocío González Urdinguio AIOA2011

Centro de desarrollo: Universidad de Oviedo

Ayuda a Investigadores en Oncología modalidad A 2011

Las alteraciones epigenéticas son una de las principales causas moleculares del cáncer. Estas alteraciones incluyen las modificaciones químicas producidas en unas proteínas llamadas histonas que se encuentran en contacto directo con el ADN e intervienen en la regulación de todos los procesos relacionados con él, actuando de forma similar a los semáforos y señales que regulan el tráfico. En 2005, un trabajo encabezado por el Dr. Mario F. Fraga identificó dos alteraciones epigenéticas en los patrones de modificación de la histona H4 en tumores hematopoyéticos y de colon. Tratando de entender las razones por las cuales se producen estas alteraciones en cáncer, el grupo de Mario F. Fraga ha encontrado recientemente que una de ellas está asociada con la diferenciación celular y con el establecimiento de linajes celulares específicos. Asimismo, datos preliminares apuntan a que estas alteraciones podrían ser más acusadas en el caso del cáncer infantil. Estas observaciones han provocado que planteemos el estudio detallado de las alteraciones epigenéticas de las histonas en leucemias linfoides y mieloides infantiles con el propósito último de valorar su tratamiento con fármacos epigenéticos específicos para estas modificaciones. En resumen, este proyecto ayudará a entender las alteraciones epigenéticas en el cáncer infantil y podría proporcionar dianas para su tratamiento con nuevos fármacos antitumorales.

Resultados

Las células tumorales presentan numerosas alteraciones epigenéticas. En este proyecto planteamos el estudio detallado de una alteración epigenética concreta de la histona H4 en leucemias, que constituyen el 30% de los casos de cáncer que se detectan en niños. Proponemos que las alteraciones de los niveles de esta marca pueden tener un papel principal en estos tumores y que estos cambios pueden determinar su respuesta a la terapia con una clase de fármacos epigenéticos específicos para estas modificaciones que están siendo evaluados para el tratamiento de ciertos tumores hematológicos.

Hemos realizado análisis moleculares, incluyendo estudios de ultra-secuenciación de células sanguíneas con tecnologías de última generación, y hemos encontrado una relación de la marca específica de esta histona con genes y funciones génicas asociadas a procesos de diferenciación de células sanguíneas concretas. A nivel práctico nuestros resultados apoyan el

uso de fármacos epigenéticos dirigidos a la marca que estudiamos en tumores hematopoyéticos y abre una vía de estudio de otros tipos de fármacos que potencien su efectividad dependiendo de la célula sanguínea que origine el tumor.

Otras ayudas a investigación en tumores hematológicos concedidas por Fundación aecc

Coordinador: Dr. Jesús San Miguel

Centro de desarrollo: Clínica Universidad de Navarra

Ayuda a Grupos Coordinados 2012

El mieloma es una de las neoplasias en las que se ha logrado un mayor progreso terapéutico, llegándose a duplicar la mediana de supervivencia de 3 a 6 años en la última década. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos, aunque una pequeña fracción de pacientes permanece en remisión más de 10 años (potencialmente curados). Ello se debe a la resistencia tanto intrínseca como adquirida de la célula tumoral a los diferentes fármacos que hace que persistan clones resistentes derivados de la célula *madre* mielomatosa. Por ello su identificación y monitorización a lo largo del tratamiento sería de gran valor.

Asimismo, disponer de modelos preclínicos que ayuden a entender los mecanismos de resistencia farmacológica contribuirá al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos. Por último en el contexto de la heterogeneidad evolutiva del mieloma un área de especial preocupación clínica es el desarrollo de enfermedad extramedular, debido al mal pronóstico que se deriva de una gran resistencia terapéutica.

El grupo español de mieloma (GEM) está realizando dos grandes ensayos multicéntricos en más de 80 hospitales de nuestro país, uno para enfermos mayores de 65 años y otro para menores de 65 años donde se prevé que se incluyan más de 600 pacientes, por lo que representan una plataforma única para dar respuesta a alguna de las preguntas anteriores.

Resultados:

Los resultados de la primera ayuda que la Fundación aecc concedió en 2002 al Dr. San Miguel, donde gracias al estudio de marcadores moleculares y terapias dirigidas en líneas celulares de pacientes con mieloma múltiple, se desarrollaron las bases para 3 ensayos clínicos internacionales y que han permitido establecer nuevos tratamientos efectivos y más personalizados en el mieloma múltiple.

Dra. Mónica López AIO A 2011

La Leucemia Linfática Crónica es el tipo de leucemia más frecuente en adultos en el mundo occidental y, a pesar de la aparición de nuevos tratamientos, permanece a día de hoy incurable por lo que el desarrollo de nuevas terapias es urgente. Durante este proyecto, se analizarán nuevos fármacos dirigidos específicamente a regular las alteraciones identificadas a partir del genoma de la LLC. Los resultados de los primeros casos secuenciados de este tipo de leucemia apuntan a que determinadas vías de supervivencia estarían activadas de manera aberrante en las células tumorales de LLC, que al ser más dependientes de estas vías serían también más sensibles a su inhibición que las células normales. También se analizará el efecto del microambiente tumoral en el potencial terapéutico de estos compuestos, ya que se sabe que

la interacción de las células tumorales con las acompañantes del tejido que las rodea es responsable de muchas de las resistencias al tratamiento y recaídas del tumor.

Dra. Belén Blanco AIO A 2011

Para muchos de estos pacientes de cáncer hematológicos el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, o trasplante de médula ósea. Desafortunadamente, tras el trasplante es frecuente el desarrollo de un grave efecto secundario, que es la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Por ello, los resultados del trasplante se ven limitados a largo plazo por el desarrollo de la EICH y, a pesar del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, la EICH constituye la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes. Por tanto, es esencial el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas a prevenir el desarrollo esta complicación.

Las principales células responsables del desarrollo de la EICH son los linfocitos T del donante, que reconocen como extrañas las células del receptor y se activan frente a ellas, destruyéndolas. Para que las células T se activen y realicen su función es clave la activación de ciertas proteínas localizadas en el interior de la célula, como PI3K y mTOR. Por ello, nuestro objetivo es inhibir la activación los linfocitos T del donante frente a los tejidos sanos del receptor y, por tanto, controlar el desarrollo de la EICH, mediante el uso de nuevos fármacos diseñados para bloquear la activación de estas proteínas.

Dra. María Rodríguez PAO 2012

Estancia en el Hospital Marqués de Valdecilla. Pretende participar en el diagnóstico de linfomas: El estar en un centro de referencia que recibe numerosos casos de linfomas al año permite refinar el conocimiento morfológico y aprender a utilizar nuevas herramientas de biología molecular para mejorar la calidad diagnóstica. Un buen diagnóstico permite que el paciente reciba el tratamiento más apropiado para su enfermedad en cada momento.

Desarrollar un proyecto de investigación que permita reproducir en animales la enfermedad del paciente con el fin de aprender más de ella y poder interferir en su desarrollo o evolución.

Crear un vínculo entre HMV y la Fundación Jiménez Díaz que permita de forma fluida la resolución de dudas diagnósticas y el desarrollo de futuros proyectos de carácter científico o