



Nombre Investigador beneficiario: Eleonora Lapi

Año financiación 2013-2016 – importe 135000 Euros

Nombre del Investigador Principal: Francisco X. Real

Centro de investigación: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Cargo actual - Post-doctoral researcher, Laboratorio de Carcinogenesis Epitelial, Centro Nacional de Investigaciones Oncológica (CNIO), Madrid, Spain

Título del proyecto y resumen del proyecto

Caracterización de nuevos genes implicados en el desarrollo y la progresión del cáncer de vejiga, para entender mejor este tumor y desarrollar tratamientos mejores para los pacientes.

El cáncer de vejiga es un problema de salud importante. España tiene una de las incidencias más altas a nivel mundial, lo que supone una carga económica tremenda para el sistema sanitario. Además, el progreso en el manejo clínico de este tipo de tumor ha sido mínimo en los últimos 20 años.

Es esencial conocer mejor los mecanismos subyacentes al carcinoma de células uroteliales (CCU) para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes.

El objetivo de este proyecto es identificar nuevos genes implicados en el desarrollo y en la progresión del CCU y caracterizar su mecanismo de acción. Hemos analizado muestras de pacientes y hemos descubierto una serie de genes que estaban mutados en los tumores en comparación con el tejido normal y que podrían ser responsables de la formación de tumores.

Nos centraremos en un candidato prometedor, STAG2, una proteína implicada en la regulación de muchas funciones celulares y que recientemente se ha hallado mutada en distintos cánceres humanos.

Vamos a caracterizar las alteraciones en STAG2 y los mecanismos que las causan en pacientes con distintos tipos de CCU; también queremos investigar si estas alteraciones se asocian al pronóstico y a la respuesta al tratamiento. Además, estudiaremos los mecanismos a través de los cuales la inactivación de STAG2 contribuye al desarrollo y a la progresión de los tumores.

Utilizaremos este conocimiento para mejorar la clasificación molecular del CCU, desarrollar herramientas moleculares más útiles y completas para diagnosticar precozmente las recidivas, predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento y posiblemente para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

1) En 3-4 ideas o mensajes resume los objetivos del proyecto

El objetivo de este proyecto es identificar, usando secuenciación de exomas de muestras de pacientes, nuevos genes implicados en CCU y caracterizar su mecanismo de acción, para mejorar la taxonomía molecular del CCU, desarrollar el diagnóstico precoz de las recidivas, predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Nos centraremos en un candidato prometedor, STAG2, un componente del complejo de cohesinas implicado en ciclo celular, reparación del ADN y regulación transcripcional, y que se ha hallado mutado en una proporción de casos de CCU.

Los objetivos serán determinar:

1. las mutaciones en STAG2, la expresión de RNAm y proteína en muestras de pacientes de todo el espectro de CCU;
2. si las alteraciones en STAG2 se asocian al pronóstico y a la respuesta al tratamiento;
3. los mecanismos que explican la pérdida de expresión de STAG2 en CCU;
4. los mecanismos a través de los cuales la inactivación de STAG2 contribuye al desarrollo y progresión tumorales.

2) Entidades que participan en el proyecto de forma coordinada con la institución principal.

Empezamos a secuenciar exomas de muestras de pacientes junto al Grupo de Epidemiología Genética y Molecular (GMEG, N. Malats) del CNIO, el Grupo de Biología Computacional Estructural del CNIO (A. Valencia), el Hospital del Mar (Lloreta J. y J. Lorente), y el CNAG (I. Gut, Director del Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelona, España). Estas colaboraciones han llevado a la identificación de nuevos candidatos interesantes y a la propuesta de este proyecto de investigación.

Un objetivo importante es también crear una Red Europea de Investigación del Cáncer de Vejiga, que incluirá los principales grupos de investigación europeos que realizan ensayos clínicos de forma coordinada. Para mejorar la preparación de esta propuesta, el Dr. Yves Allory – uropatólogo del Hospital Henri Mondor de Créteil (Francia) – está actualmente realizando una estancia investigadora en el CNIO.

a. Cómo se lleva a cabo y ventajas de la coordinación entre distintos centros.

La colaboración con los hospitales del Servicio Nacional de Salud que participan en los estudios clínicos es muy importante ya que son fuente de muestras tumorales y datos clínicos que necesitamos para poder desarrollar el proyecto. Además, colaboramos con el Grupo de Epidemiología Genética y Molecular (GMEG) y otros grupos del CNIO para realizar análisis epidemiológicos, moleculares y celulares de las muestras. La coordinación entre los distintos centros es fundamental para estudiar el problema desde diferentes ángulos y tener así un enfoque multidisciplinar orientado a la enfermedad.

3) ¿Hacia qué líneas de futuro va a dirigir esta línea de trabajo?

Un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes al carcinoma de células uroteliales (UCC) es esencial para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes. Asimismo, es importante la identificación de nuevos biomarcadores que permitan reducir el uso de la cistoscopia, la detección precoz de las recidivas y faciliten los estudios preclínicos de nuevos fármacos.

4) ¿Qué supondrían los resultados obtenidos de su investigación para los pacientes?

El cáncer de vejiga es el tumor que más costes económicos acarrea para el sistema sanitario, on a per patient basis. Además, en una escala amplia de tiempo son muy pocos los avances que se han hecho en el manejo clínico de estos pacientes: siguen necesitando cistoscopias periódicas para la detección de las recidivas; el tratamiento estándar para tumores invasivos no musculares de alto riesgo sigue siendo el mismo que hace 30 años (BCG); los tumores avanzados siguen siendo incurables con quimioterapia. La investigación llevada a cabo en los últimos 10 años ha proporcionado nuevos marcadores que mejoran el pronóstico. La investigación introducirá en un futuro estos avances en el manejo de los pacientes, con la

consecuente reducción en citoscopias, mejor supervivencia y menores costes económicos para el Servicio Nacional de Salud.

a. Datos epidemiológicos de la enfermedad

El cáncer de vejiga es el quinto tipo de tumor más común en Europa y representa el 5% de todos los cánceres diagnosticados. El 70-80% de los casos diagnosticados son tumores no músculo-invasivos que están limitados a urotelio y tejido conectivo, mientras que el restante 20-30% son músculo-invasivos. Los tumores no músculo-invasivos pueden ser de bajo o de alto grado. Se estima que hasta un 70% de los tumores no invasivos sufren recaídas, lo que pone de manifiesto el alto coste económico para el sistema de salud. Además, un 15% de estos tumores no músculo-invasivos, en su mayoría de alto grado, progresarán a invadir el músculo. Aproximadamente la mitad de los tumores músculo-invasivos metastatizan y pueden causar la muerte.

b. A que % de población afectada podrían aplicarse los resultados del proyecto en el que participa

Podemos aplicar los resultados de este proyecto a toda la población afectada por cáncer de vejiga. Los pacientes con cáncer de vejiga pueden presentar desenlaces clínicos muy diversos y, por lo tanto, es importante predecir el desenlace antes de diseñar una terapia específica. Para mejorar las herramientas actuales, todavía insuficientes para predecir el resultado, tenemos que profundizar en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer de vejiga, y este es el propósito de mi proyecto.

c. Si tuvieras que clasificar el proyecto entre las siguientes opciones, en cual lo harías y porqué: (* hacer doble clic sobre el cuadrador para seleccionar)

- Prevención
- Calidad de vida
- Tratamientos menos invasivos
- Nuevos diagnósticos
- Evolución de la enfermedad.

Descripción: _____

5) La Fundación Científica aecc, financia ayudas de investigación oncológica, gracias a las aportaciones de miles de personas anónimas.

- **¿Qué supone para financiación de la aecc al desarrollo de tu proyecto la aportación realizada?**

La contribución que la Aecc hace al desarrollo de mi proyecto es fundamental, ya que gracias a su financiación podré dedicar el 100% de mi tiempo al estudio del cáncer de vejiga en los próximos tres años.

- **¿Qué le dirías al paciente de cáncer que colabora a través de la aecc si pudieras dirigirte a ellos?**

Me gustaría mostrar mis agradecimientos a todos aquellos que colaboran con la Aecc y que apoyan la investigación oncológica. Hemos hecho grandes progresos y, gracias a la investigación, hemos duplicado el índice de supervivencia en los últimos 40 años y salvado miles de vidas. Estamos transformando los tratamientos contra el cáncer, y cada vez más personas están superando el cáncer gracias a nuestro trabajo y su apoyo.