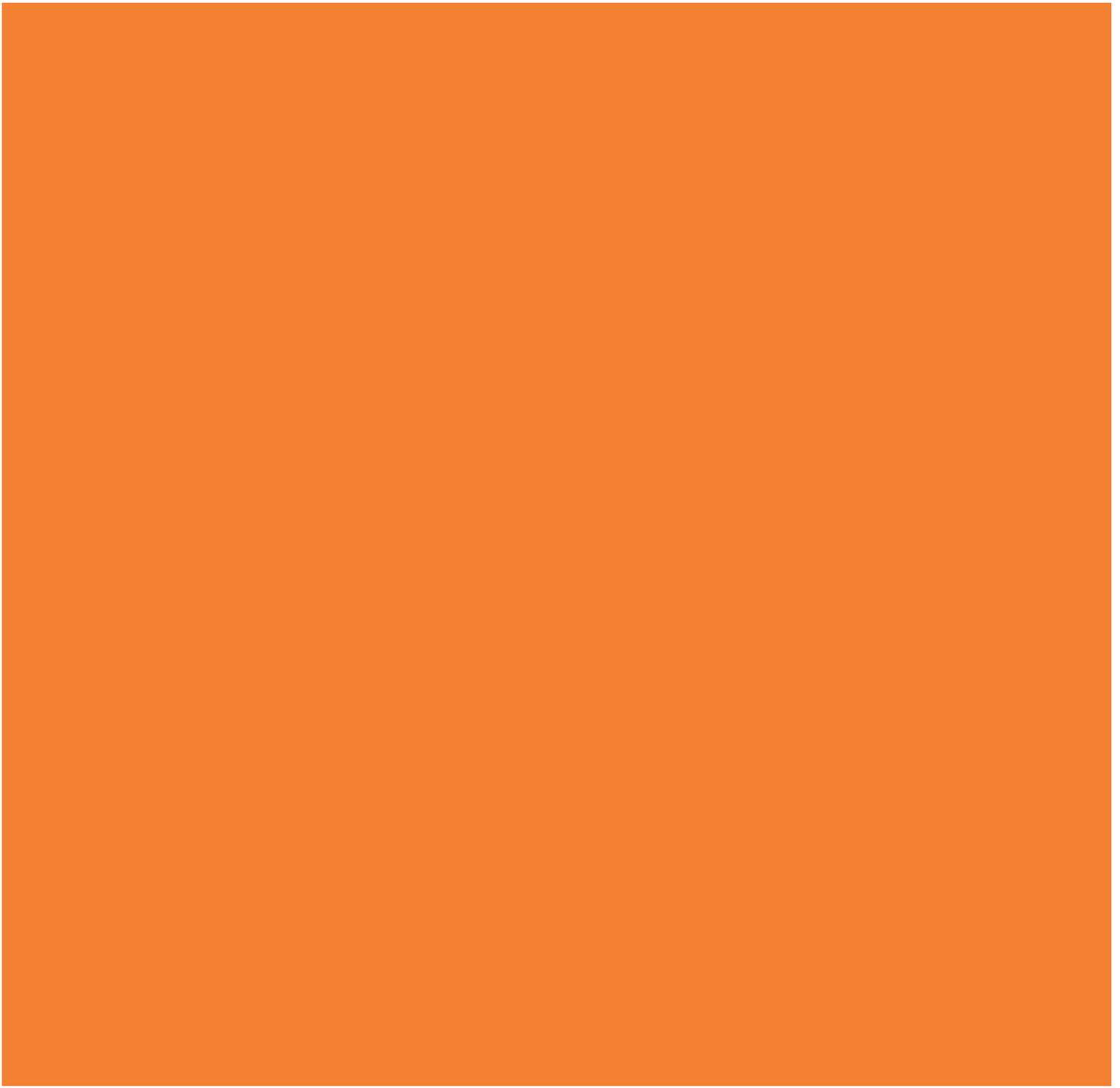


PROYECTOS

2018-19



EN LA INVESTIGACIÓN NOS VA LA VIDA





Cris
contra el cáncer

PROYECTOS

2018-19



El cáncer se cura.

Se cura con investigación.

ÍNDICE

CÁNCER DE ADULTOS

- 4** Unidad CRIS de Tumores Hematológicos
- 7** Unidad CRIS de Inmuno-Oncología
- 11** Cáncer de Próstata
- 13** Cáncer de Mama
- 17** Cáncer de Ovario

CÁNCER INFANTIL

- 20** Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil
- 25** Leucemia MLL
- 28** Sarcoma de Ewing
- 30** Proyecto de Cáncer Cerebral en niños (UK)
- 32** Únete a CRIS



Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigadores que dirigen el proyecto:
Dr. Joaquín Martínez

Centro en el que se desarrolla: Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Contexto:

Los tumores hematológicos, o de las células de la sangre, representan cánceres en gran medida incurables hoy en día. Son el 4º grupo de tumores en España, con casi 30.000 casos nuevos anuales, de los cuales sólo el 50% son curables. Se pueden controlar en gran parte, pero en muchos casos se producen recaídas de manera bastante impredecible. Por ello es imprescindible la investigación en este campo.

Descripción del Proyecto:

Se trata de un servicio que combina la investigación clínica con pacientes y la investigación de laboratorio dentro del servicio asistencial de tumores hematológicos del hospital HI2O. El servicio presta tratamiento a pacientes ingresados, a pacientes asistenciales-ambulatorios, y por otro lado tienen lugar los ensayos clínicos. El funcionamiento de esta unidad permite la investigación de primera mano en estos tumores, que en gran medida son incurables hoy en día.



Avances conseguidos en el último año:

La *Unidad HUNET-CRIS* ha sido acreditada por la Comunidad de Madrid para ensayos de Fase I. Actualmente se están llevando a cabo **130** ensayos clínicos, y está funcionando a pleno rendimiento. Tanto es así que el espacio de tratamiento va a ampliarse de 3 a 8 puestos de tratamiento, con lo que la capacidad de tratar pacientes aumentará notablemente. Desde 2013, cuando se inauguró, más de 400 pacientes han sido tratados en esta unidad. Los innovadores tratamientos utilizados han mostrado ser seguros, ya que el porcentaje de

toxicidades derivadas de ellos ha sido muy bajo, y no ha habido ninguna muerte derivada de los tratamientos.

Una de las claves de la *Unidad HUNET-CRIS* es el hecho de que se mantiene siempre en la primera línea de la investigación y de los tratamientos. Actualmente se están realizando tratamientos de terapia celular de última generación. Entre ellos encontramos terapias con células NK en mieloma y leucemia mieloide, y también las revolucionarias terapias **CAR** (Ver ilustración) en mieloma múltiple y en leucemia mieloide aguda.

Avances en Linfoma:

Uno de los logros más importantes conseguidos por la Unidad HUNET-CRIS en el tratamiento de linfoma, es la utilización de **CAR**. Como vemos en la ilustración anterior, consiste en añadir a las células inmunitarias del paciente ciertas moléculas, que actúan como detectores de las células que están causando el tumor. Estas moléculas se denominan **CAR** (Chimeric Antigen Receptor). El ensayo utilizará linfocitos T extraídos del paciente, células normalmente especializadas en destruir células tumorales pero que en los pacientes se muestran incapaces de rechazarlas. Estas células serán extraídas, purificadas y modificadas por ingeniería genética para presentar en su superficie estas moléculas de reconocimiento de las células patológicas. La molécula que actuará como detector de células tumorales en este ensayo será un anticuerpo contra **CD19**, que identificará y se unirá específicamente al marcador CD19 en la célula tumoral diana. De esta manera, el linfocito T puede identificar y unirse a la célula tumoral y actuar de manera normal, destruyéndola. Este ensayo es parte de un **macro-ensayo clínico** a nivel mundial y brinda una excepcional oportunidad a los pacientes en los que los tratamientos convencionales se muestren ineficaces.

Uno de los problemas más acuciantes en Leucemia Mieloide crónica es el seguimiento y la rápida detección de la reaparición de células tumorales. Cuanto antes se detecten, antes y mejor se puede actuar. En este contexto, el grupo ha publicado en la revista *Haematológica* un nuevo método de detección extremadamente sensible de la enfermedad mínima residual a partir de muestras de sangre del paciente.

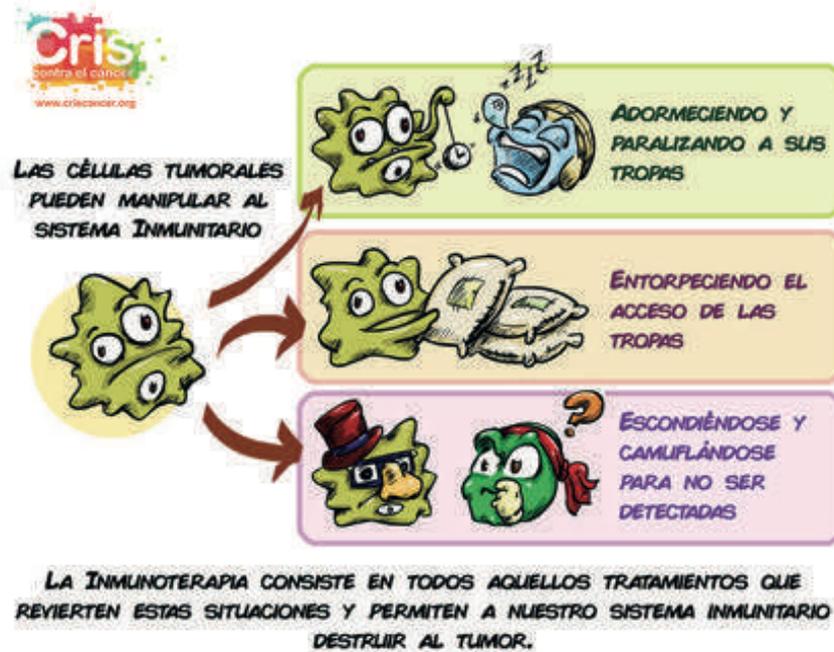
Avances en Mieloma:

Uno de los grandes pasos de la *Unidad HUNET-CRIS*, es el desarrollo de los primeros tratamientos basados

en combinaciones de cuatro fármacos que persiguen por primera vez un objetivo curativo, ya que hasta ahora la mayoría de los tratamientos están dirigidos a la cronificación de la enfermedad. Además, como hemos comentado anteriormente, la Unidad HUNET-CRIS constituirá uno de los dos únicos centros de España que participen en un prometedor ensayo clínico internacional en el que se combatirá el mieloma mediante tratamientos basados en **CAR-T**.

Otra de las líneas innovadoras de la *Unidad HUNET-CRIS* es la utilización de **anticuerpos**, una forma de tratamiento de inmunoterapia, en mieloma. Los anticuerpos funcionan como misiles teledirigidos, que se unen a un objetivo (en este caso alguna molécula de la célula tumoral) y lo inactivan, lo alteran, o lo marcan para que otra célula lo destruya. Uno de los tratamientos más revolucionarios consiste en utilizar anticuerpos dobles, llamados biespecíficos, que se unen por un extremo a una célula tumoral y por la otra a los linfocitos T. Los linfocitos T son células especializadas en destruir células tumorales, así que, al quedar adheridas a la célula tumoral, la pueden eliminar con más eficiencia.

Además, durante el último año el laboratorio del Dr. Joaquín Martínez ha obtenido resultados muy relevantes sobre la importancia del metabolismo de las mitocondrias y su relación con mieloma. Las **mitocondrias** son las generadoras de energía dentro de una célula. Pueden crear diferentes tipos de energía según las circunstancias. La forma de energía que se genera puede afectar al comportamiento de la célula, así que esto tiene enorme importancia en el desarrollo del cáncer. Los resultados obtenidos, que se publicarán durante este año, además pueden desembocar en la aparición de tratamientos sumamente innovadores.



Unidad CRIS de Inmuno-oncología

Investigadores que dirigen el proyecto:

Dr. Luis Paz-Ares, Dr. Luis Álvarez-Vallina.

Centro en el que se desarrolla:

Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Contexto:

Durante los últimos años la concepción de cómo se desarrolla el cáncer ha cambiado radicalmente. Los tumores han dejado de considerarse entes aislados que crecen ajenos a su entorno, y se ha demostrado que las células tumorales mantienen una estrecha relación, comunicación y manipulación de su entorno.

Entre los componentes del entorno del tumor, el sistema inmunitario juega un papel fundamental. En condiciones normales, nuestras células inmunitarias (las tropas celulares) son capaces de identificar y destruir con altísima eficacia a cualquier célula tumoral. Sin em-

bargo, en ocasiones los tumores son capaces de apagar, confundir o eludir la respuesta inmunológica contra estas células alteradas.

Durante los últimos años se ha demostrado que se puede manipular ciertos interruptores del sistema inmunitario para reactivar y/o redirigir las respuestas inmunitarias contra el tumor. Esto permite no sólo a eliminar los tumores, sino desarrollar una respuesta duradera y prevenir futuras recaídas. Esta manipulación terapéutica del sistema inmunitario se denomina inmunoterapia, y su implementación en cáncer ha revolucionado la manera de entender y tratar estas patologías.

Este tipo de tratamientos constituyen terapias extremadamente precisas y avanzadas, y están mostrando resultados muy prometedores, tanto como terapia única como combinados con radioterapia o quimioterapia. Sin embargo, los diferentes tratamientos de inmunoterapia aún no son efectivos para todos los pacientes, por lo que es urgente que se desarrollen:

1

Métodos para diagnosticar y predecir qué pacientes responderán correctamente a las terapias inmunológicas actuales.

2

Nuevas aproximaciones terapéuticas y estrategias que amplíen el rango de acción de las terapias inmunológicas, para llegar al máximo de pacientes posible.



Descripción del Proyecto:

La nueva Unidad CRIS de Inmuno-Oncología es pionera en España, y enfoca las terapias inmunológicas desde varias estrategias y disciplinas, para desarrollarlas de la manera más óptima y eficiente. Para ello cuenta con tres de los Investigadores más importantes de España en este campo. Las tres ramas de la Unidad son:

- Inmunoterapia en Cáncer de Pulmón y Tumores Sólidos: Dirigido por el **Dr. Luis Paz Ares**, Jefe de Oncología Médica del Hospital 12 de Octubre, que además dirigirá la Unidad CRIS de Inmunoterapia.
- Inmunoematología y Terapia Celular: Dirigido por el **Dr. Joaquín Martínez**, jefe de Hematología del Hospital 12 de Octubre.
- Inmunoingeniería para Inmunoterapia: Dirigido por el **Dr. Luis Álvarez Vallina**, Jefe de la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA) del Hospital 12 de Octubre, y del laboratorio de Inmunoterapia e Ingeniería Celular de la Aarhus University de Dinamarca.

Estos tres proyectos colaborarán estrechamente en el desarrollo de nuevas e innovadoras terapias, de nuevos métodos diagnósticos y pronósticos, y su rápida implementación en ensayos clínicos.



Inmunoterapia en cáncer de Pulmón y Tumores Sólidos:

El grupo del Dr. Luis Paz Ares se encuentra repartido entre el Hospital 12 de Octubre y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Su objetivo principal consiste en identificar aquellas particularidades de los pacientes que permitan **predecir la respuesta a inmunoterapia**, desarrollar terapias personalizadas y desarrollar nuevos **ensayos clínicos**.

Inmuno-hematología y Terapia Celular:

Este grupo multidisciplinar dirigido por el Dr. Joaquín Martínez-López desarrolla su trabajo entre la Unidad de Investigación en Hematología Traslacional en el Hospital 12 de Octubre y el Centro Nacional de Investigaciones

Oncológicas (CNIO). Los principales focos de investigación de este grupo se centran en las **terapias celulares de última generación** y en el **diseño y desarrollo de ensayos clínicos**.

Inmunoingeniería e Inmunoterapia:

El grupo del Dr. Luis Álvarez-Vallina tiene una enorme experiencia en el desarrollo de terapias basadas en la ingeniería genética. Algunos de sus trabajos de hecho fueron las piedras angulares de las actuales terapias CAR. La fundamental participación del Dr. Álvarez-Vallina en esta Unidad permitirá la generación, desarrollo e introducción inmediata de las terapias más innovadoras y revolucionarias en ensayos clínicos en tumores sólidos y hematológicos.

En conjunto, se trata de una Unidad multidisciplinar única en España, que abordará el tratamiento de cánceres de todo tipo mediante diversas estrategias inmunológicas, generará innovadores ensayos clínicos y se mantendrá siempre a la vanguardia de los nuevos tratamientos.

Resultados:**Grupo de Tumores Sólidos:**

El laboratorio de Tumores Sólidos tiene actualmente en desarrollo 13 ensayos clínicos de Fase I y 12 de Fase II en los que se ensayan nuevas terapias inmunológicas y sus combinaciones. También se están desarrollando 4 ensayos clínicos de Fase III en pulmón y 9 en otros tipos de tumor sólido.

Una de las claves para conseguir generalizar el uso de la inmunoterapia y obtener sus máximos beneficios consiste en conocer: 1) qué pacientes se pueden beneficiar 2) saberlo de manera anticipada y 3) lograr que funcione en aquellos pacientes en los que a priori no lo haría. Con este objetivo, el laboratorio ha obteni-

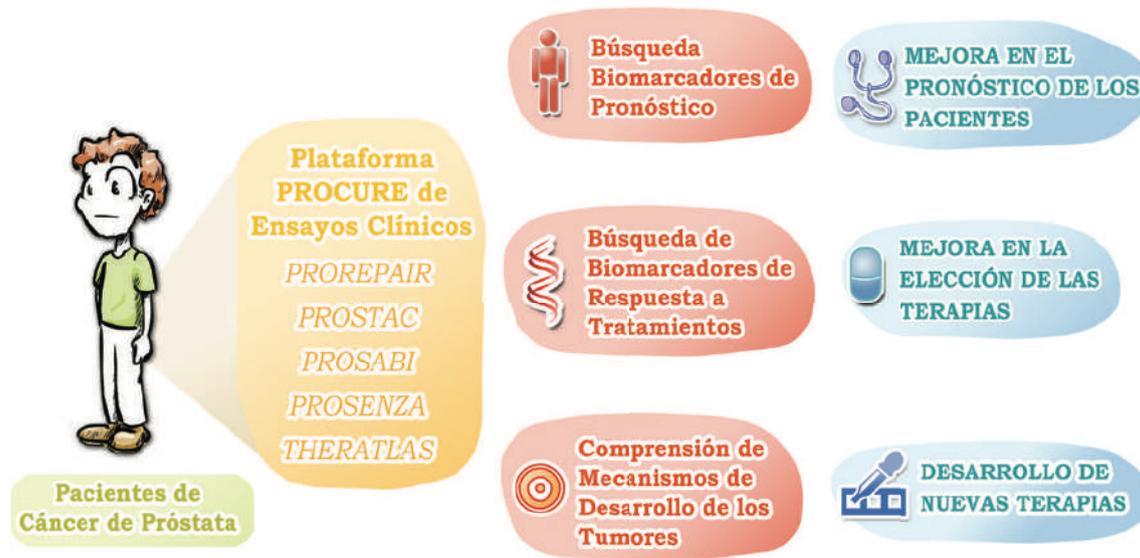
do material de 200 pacientes de cáncer de pulmón no microcítico y está realizando profundos análisis genéticos e inmunológicos. Los resultados de estos análisis proporcionarán datos fundamentales en el pronóstico y seguimiento de los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de la inmunoterapia.

Grupo de Inmunoingeniería:

Los anticuerpos son unas moléculas que actúan como misiles teledirigidos, identifican y se unen con altísima eficiencia y especificidad a la molécula contra la que han sido diseñados. Unos anticuerpos especiales son los llamados Anticuerpos Biespecíficos. Estos se unen no a una molécula, sino a dos diferentes, como vemos en la imagen:



Esto significa que pueden diseñarse para unirse y atraer entre sí a las células tumorales y a los linfocitos T, haciendo mucho más efectiva la respuesta inmunológica. El grupo del Dr. Álvarez Vallina está trabajando intensamente en lograr nuevos anticuerpos de este tipo, más seguros, con efecto más duradero y más eficientes. Actualmente han obtenido uno muy prometedor y están desarrollando los siguientes pasos para poder utilizar estos anticuerpos en pacientes.



Cáncer de Próstata

Investigadores que dirigen el proyecto:

Dr. David Olmos y Dra. Elena Castro

Centro en el que se desarrolla:

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) e IBIMA (Instituto de biomedicina de Málaga)

Contexto:

El cáncer de próstata es el más frecuente en varones en el mundo occidental, y su incidencia aumenta año tras año, ya es la tercera causa de muerte por cáncer masculino, tras el de pulmón y el colorectal, con 5.400 muertes anuales en España.

Pese a que en un número elevado de casos es curable con cirugía y radioterapia, algunos pacientes con formas más agresivas no son diagnosticados correctamente y son tratados con terapias menos potentes de lo que deberían ser. Es necesario por un lado mejorar las herramientas y criterios de diagnóstico para poder escoger los tratamientos más adecuados para cada paciente, y por otro encontrar nuevas formas de tratamiento que permitan curar los tipos de tumor más agresivos.

Descripción del Proyecto:

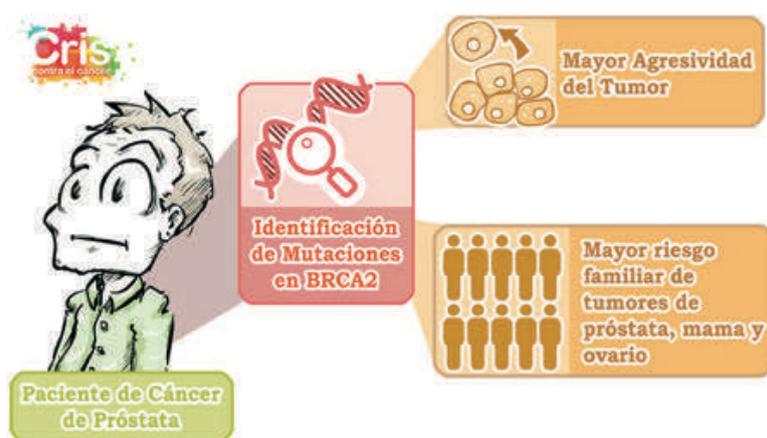
La Unidad de Investigación Clínica de Cáncer de Próstata, encabezada por el Dr. David Olmos, trabaja en el desarrollo de nuevos tratamientos para tratar el cáncer de próstata, especialmente en sus formas más agresivas. El grupo tiene en marcha gran cantidad de ensayos clínicos, varios de ellos multicéntricos (que abarcan varios hospitales de la geografía española) y otros más pequeños, enmarcados dentro de una plataforma denominada **PROCURE**.

Además de los estudios y proyectos que se enmarcan o derivan directamente de esta plataforma, tienen una serie de proyectos de investigación tanto clínica como preclínica.

Avances conseguidos en el último año:

Los resultados del ensayo *PROREPAIR B* siguen revelando información importante sobre las mutaciones en los genes implicados en la reparación del ADN. En este contexto, continúan realizando importantes avances en el seguimiento y tratamiento de los pacientes que tienen mutado uno de estos genes, denominado **BRCA2**. Este gen está siendo clave en la comprensión y tratamiento del cáncer de próstata resistente a las terapias convencionales. En el estudio *PROREPAIR B* se analizan las muestras de un gran número de pacientes (419) antes, durante y después de recibir sus tratamientos. A continuación, se buscan mutaciones en las proteínas que reparan el ADN, y se intenta correlacionar con cómo responden los pacientes a los diferentes tratamientos.

El laboratorio de cáncer de próstata ya había demostrado previamente que los pacientes de cáncer de próstata con mutaciones heredadas en el gen **BRCA2** (uno de estos genes de reparación) tienen tumores más agresivos y peor pronóstico. Además, en el congreso de la American Society for Clinical Oncology (ASCO) de 2018, se presentaron datos que indicaban que en pacientes con BRCA2 mutado puede ser importante la secuencia de tratamiento inicial, por ejemplo el hecho de iniciar el tratamiento de la



enfermedad avanzada con abiraterona o enzalutamida (que son tipos de terapia hormonal) y luego continuar con taxanos (un tipo de quimioterapia) parece más eficaz que la combinación inversa. Este estudio muestra la importancia de los estudios genéticos en pacientes a la hora de decidir sus tratamientos, y tiene una gran importancia en la práctica clínica.

En esta misma línea de investigación, el grupo de investigación ha demostrado que familiares de pacientes de cáncer de próstata con mutaciones en BRCA2 pueden ser más susceptibles de desarrollar un cáncer, especialmente de próstata, mama u ovario. Por esta razón, deberían acceder a programas de prevención del cáncer familiar. Este hallazgo se ha publicado en el *Journal of Clinical Oncology*.

La relevancia del trabajo de la Unidad CRIS de Cáncer de Próstata ha sido ratificada por la obtención de numerosos galardones y premios durante 2018. Uno de los más relevantes es un premio del Department Of Defense de los Estados Unidos (DoD impact Award) para desarrollar un proyecto colaborativo en cáncer

de próstata. Se trata de un tipo de programa al que muy rara vez acceden investigadores de fuera de los Estados Unidos.

En la investigación del cáncer de próstata, el proyecto PROSENZA se realiza con el apoyo de la Obra Social "la Caixa".



Cáncer de Mama

Investigadores que dirigen el proyecto:

Dr. Alberto Ocaña y Dr. Atanasio Pandiella

Centros en los que se desarrolla:

Complejo Hospitalario Universitario Albacete (CHUA) y Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca (CIC)

Contexto:

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. En nuestro país, se estima que una de cada diez mujeres puede padecerlo en algún momento de su vida. Aunque una gran mayoría de los tumores de mama se acaban curando, aún hoy en día cerca de un 20% de las pacientes no lo superan. La resistencia a los tratamientos o la ausencia de terapias específicas contra determinados tipos de cáncer de mama son la principal causa de que ciertos tumores no se puedan eliminar completamente.

Descripción del Proyecto:

Las investigaciones sobre cáncer de mama en las que trabajan en colaboración Atanasio Pandiella y Alberto Ocaña, se pueden agrupar en **tres proyectos**. En ellos se abordan nuevas alternativas terapéuticas para los tipos de cáncer de mama más agresivos:

- *Tumores de Mama Triple Negativos*: El cáncer de mama triple negativo se llama así porque las células tumorales no presentan ciertas moléculas que definen a otros tipos de cáncer de mama. Son tumores con mal pronóstico y hoy por hoy no hay ninguna terapia específica. Por tanto, es urgente la investigación en este campo para poder desarrollar terapias efectivas contra este tipo de tumores.



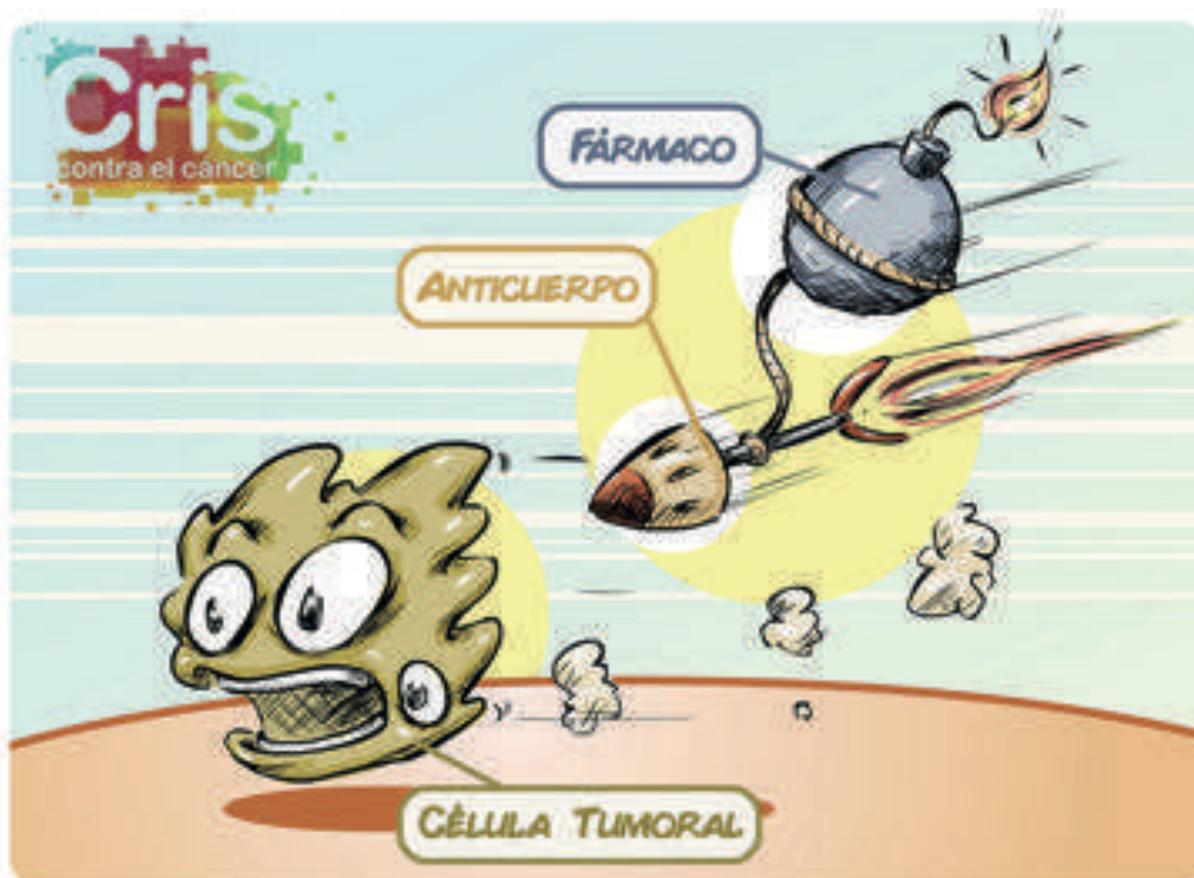
■ *Tumores de Mama HER2+*: son tumores muy agresivos cuyas células presentan gran cantidad de una proteína llamada HER2, que es la principal causa de su transformación. Aunque existen tratamientos contra este tipo de tumores, un número

importante de pacientes desarrolla resistencia a ellos. Este proyecto está enfocado a establecer los mecanismos mediante los cuales las células tumorales escapan a las terapias.



- *Proyecto de Inmunoterapia en Tumores de Mama Triple Negativos:* Este innovador proyecto consiste en utilizar las últimas herramientas de análisis molecular y genético para identificar elementos en la superficie de las células de tumor triple negativo, y las distinguan de las células sanas. Una vez se determinan estas moléculas características, se

generarán anticuerpos contra ellas, que a modo de misil teledirigido transportarán un fármaco específico contra la célula tumoral. Otro tipo de estudios intentará hacer que las células del sistema inmune puedan reconocer como extrañas a las células tumorales, para así atacarlas.



Anticuerpos dirigidos a células tumorales, acoplados a fármacos



Avances conseguidos en el último año:

En Tumores de Mama Triple Negativos:

El análisis de gran cantidad de tumores triple negativos ha señalado varios mecanismos de la célula que están alterados en este tipo de tumores. Una de estas funciones es la regulación del ciclo celular (es decir, cuándo, cómo y bajo qué circunstancias se multiplica una célula). A raíz de estos hallazgos los investigadores han ensayado en su laboratorio con gran éxito *una combinación de fármacos dirigidos contra algunas de estas proteínas* junto a otros compuestos muy novedosos, denominados inhibidores de BET. Los buenos datos de esta investigación, publicados en la revista *Oncotarget*, sientan las bases de una posible terapia específica que sea efectiva contra este tipo de tumores tan complicados de tratar.

Tumores de Mama Her2+:

Nuestros investigadores siguen trabajando en descubrir porqué las células de cáncer de mama del subtipo HER2+ se vuelven resistentes a los fármacos específicos para este tipo de patologías. Estos estudios están generando gran cantidad de resultados y dando lugar a varias publicaciones.

Dos de las publicaciones más relevantes están relacionadas con un **nuevo fármaco denominado T-DMI**. Este tratamiento es muy potente, pero no siempre funciona. Nuestros investigadores han identificado ya dos mecanismos diferentes mediante los cuales las células tumorales se pueden volver resistentes a estos fárma-

cos. Uno de los mecanismos tiene que ver con cómo la **célula tumoral capta y digiere el fármaco** (publicado en *Cancer Research*), mientras que el otro tiene que ver con el **control de la multiplicación celular** (Publicado en *Clinical Cancer Research*). Esto puede permitir usar terapias que neutralicen esos mecanismos de resistencia y de esta manera favorecer la terapia basada en T-DMI.

Trastuzumab es uno de los tratamientos clásicos contra los tumores HER2+, pero también se desarrollan resistencias. Recientemente se ha enviado a publicar un trabajo en el que observan que cuando las células se vuelven resistentes a este fármaco, **tienen alterados los mecanismos que las llevaría a la muerte**. Además, se han publicado los resultados de un ensayo clínico de Fase II en que se demuestra en pacientes la efectividad de la **combinación de trastuzumab con otro fármaco, el dasatinib**.

Proyecto de Inmunoterapia en Tumores de Mama Triple Negativos:

El proyecto se ha iniciado recientemente, pero está avanzando a gran velocidad tras un profundo análisis de las proteínas y del material genético de las células de tumores triple negativo. Esto ha permitido la identificación de 3 posibles dianas a las que dirigir los anticuerpos cargados con fármacos específicamente diseñados para atacar a estas células. En estos momentos se está ya desarrollando una inmunoterapia basada en estos datos.



Cáncer de Ovario

Investigadores que dirigen el proyecto:

Dr. Alberto Ocaña y Dr. Atanasio Pandiella

Centros en los que se desarrolla: Complejo Hospitalario Universitario Albacete (CHUA) y Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca (CIC)

Contexto:

El cáncer de ovario representa el sexto tumor más frecuente dentro de la población femenina en España. Tiene una mortalidad elevada, ya que no hay métodos de detección precoz y se suele diagnosticar cuando ya se encuentra diseminado.

Descripción del Proyecto:

Los grupos de los doctores Ocaña y Pandiella colaboran en la búsqueda de nuevos tratamientos frente a estos tumores. A partir de muestras de tumores, o de información presente en bases de datos internacionales,

se realizan estudios en busca de patrones o alteraciones genéticas específicas que o bien supongan una nueva posible diana terapéutica, expliquen mecanismos de resistencia a terapias utilizadas en la clínica, caractericen a los tumores de los pacientes que responden a los tratamientos y los que no; o bien definan los mecanismos de acción de nuevos fármacos en desarrollo, para acelerar su desarrollo y optimización.

Una vez realizados los análisis bioinformáticos se comprueban y validan los resultados mediante experimentos en el laboratorio, utilizando células y animales.

Gracias a los últimos avances en las técnicas de análisis de proteínas y material genético de los tumores, se ha diseñado un nuevo **Proyecto de Inmunoterapia en Cáncer de Ovario**. Utilizando esas herramientas, los investigadores están tratando de identificar elementos en la superficie de las células tumorales de ovario que

no estén presentes en otras células. Una vez se definan estas moléculas características, se diseñarán anticuerpos (unas moléculas que actúan como misiles teledirigidos) unidos a fármacos específicos contra estas células tumorales.



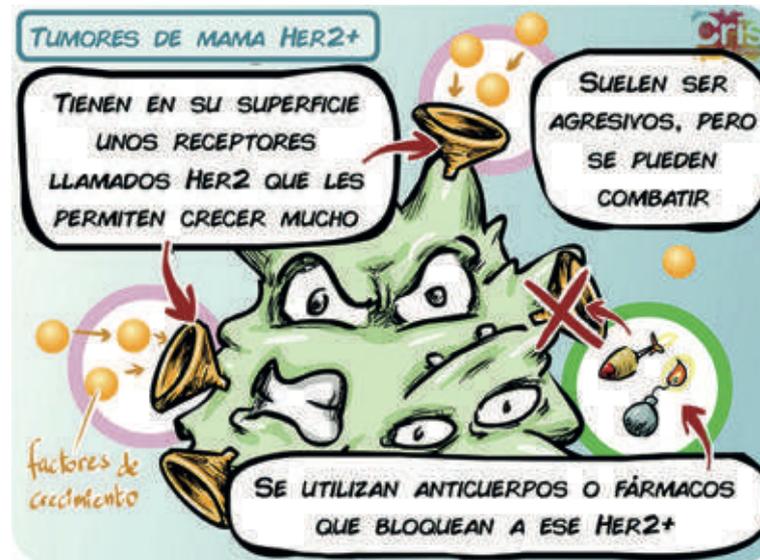
Anticuerpos dirigidos a células tumorales, acoplados a fármacos

Avances conseguidos en el último año:

En la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, estos grupos de investigación han conseguido resultados excelentes.

Por un lado, han analizado muestras de un gran número de pacientes a nivel fosfoproteómico. Esto significa que analizan gran número de proteínas que funcionan como interruptores en la célula para controlar diver-

sos mecanismos como la multiplicación, supervivencia, etc. (procesos que son clave en el cáncer). Un análisis fosfoproteómico analiza la cantidad de estos interruptores y si están encendidos o apagados. De esta manera han encontrado que en gran cantidad de tumores de ovario se encuentra aumentado y activado HER2, una proteína clave en ciertos cánceres de mama que se trata con fármacos como trastuzumab o TDMI, como vemos en la siguiente ilustración:



Los resultados, publicados en la revista *Oncotarget*, son muy importantes, porque pueden abrir todo un campo de posibles terapias en los casos de cáncer de ovario más complicados. También se han identificado otras proteínas cuya relevancia como posibles dianas para ser atacadas se está analizando en la actualidad.

El ADN es como una enorme biblioteca que contiene toda la información que necesita una célula para vivir. Esta información se puede extraer en pequeños volúmenes, llamados transcritos, que indica qué funciones celulares se ponen en marcha. Dependiendo de los transcritos, la célula puede comportarse de diferentes maneras, puede dividirse, moverse, crecer, e incluso suicidarse... Un análisis de transcritos en células de cáncer de ovario ha revelado dos nuevas potenciales dianas terapéuticas, EZH2 y UBE2, en un trabajo que el grupo ha publicado en *Cancer Medicine*. En estos momentos se está trabajando intensamente en buscar maneras de atacar estas dianas.

También se ha puesto en marcha el **Proyecto de Inmunoterapia en Cáncer de Ovario**. Ya se han detectado varias moléculas que podrían ser características de las células tumorales de ovario. Ahora mismo se está trabajando en la comprobación de la relevancia de estas moléculas, paso previo a el diseño de anticuerpos contra ellas. También se están analizando moléculas que pueden favorecer que el sistema inmune detecte a las células tumorales y las elimine al no considerarlas células normales.

Por otro lado, recientemente han iniciado la evaluación del potencial terapéutico de una nueva clase de compuestos. Estos compuestos, denominados *degradadores*, tienen el potencial de unirse a algunas proteínas clave en el desarrollo de los tumores, y marcarlos. Esta marca hace que la propia maquinaria de la célula identifique a esa proteína como algo que hay que destruir. Si las células tumorales dependen de ciertas proteínas y las podemos eliminar, esto favorecería la lucha frente a las células tumorales.



Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

Investigador que dirige el proyecto:

Dr. Antonio Pérez Martínez

Centro en el que se desarrolla:

Hospital Universitario de la Paz, Madrid

Contexto:

El cáncer es la principal causa de muerte infantil en nuestro país. Se diagnostican al año 1.400 niños con cáncer en España, de los cuales un 20% muere. Esta cifra se ha mantenido estancada durante las últimas décadas. A pesar del dramatismo de la situación, los tratamientos contra el cáncer infantil están estancados desde hace 30 años, ya que el cáncer infantil es muy diferente del cáncer en adultos. La razón es que no conocemos los mecanismos que hacen que se formen los tumores en niños, ni tampoco las razones de que su sistema inmunitario no sea capaz de combatirlos.

Por lo tanto, es imprescindible desarrollar la investigación clínica para poder comprender cómo se produce el cáncer; tratar de evitarlo y combatirlo mediante terapias más eficaces y con menos efectos secundarios. Todo ello pasa por la investigación y por el desarrollo

de ensayos clínicos. Estos ensayos constituyen el marco científico ideal, donde se preserva la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, y se exploran las pruebas de concepto alcanzadas en el laboratorio. En nuestro país aún es necesario impulsar y desarrollar ensayos clínicos en niños que ayuden en el avance de las terapias contra el cáncer infantil.

Descripción del Proyecto:

Coordinada por Antonio Pérez Martínez, esta unidad pretende dar un paso al frente en el tratamiento de los cánceres infantiles y crear un equipo de trabajo multidisciplinar e integrado que combine la investigación puntera, los ensayos clínicos y las terapias más avanzadas. Médicos, investigadores, enfermería, genetistas, inmunólogos, bioinformáticos, gestores de calidad y de datos, etc, se unirán para tratar de forma cada vez más personalizada los casos más difíciles de cáncer infantil.

Su objetivo es mejorar las terapias actuales de los cánceres infantiles. Esta Unidad permitirá la investigación in situ, el desarrollo de terapias innovadoras mediante ensayos clínicos, y una práctica clínica cada vez más personalizada y única para cada paciente.



Estructura de la Unidad CRIS de Terapias Avanzadas:

La Unidad de Terapias Avanzadas es una estructura de trabajo interdisciplinar, formada por profesionales de distintos ámbitos. La **Fundación CRIS** ha financiado la construcción de su ubicación física en la 8ª Planta del hospital Materno-Infantil del Hospital Universitario de la Paz, en Madrid. Este espacio consta de:

- 10 habitaciones
- 4 habitaciones de aislamiento de última generación para trasplantes de progenitores hematopoyéticos.
- Zona de ensayos clínicos.
- Zona de preparación de tratamientos.
- Laboratorio especializado.
- Zona de trabajo para investigadores, clínicos y monitores de ensayos clínicos.
- El coste del proyecto ha sido de 1,000,000 €

La verdadera fuerza de la Unidad de Terapias Avanzadas consiste en el trabajo coordinado de **profesionales de múltiples disciplinas**, que se coordinan para acelerar al máximo la transformación de los nuevos conocimientos científicos a tratamientos innovadores para niños sin otras opciones terapéuticas. La **Fundación CRIS** financia a estas personas, la verdadera estructura de la Unidad de Terapias Avanzadas, por una aportación de 1,000,000€ a tres años.

Profesionales financiados por CRIS:

- Pediatra onco-hematólogo
- Genetista
- Bioinformático
- Técnico de laboratorio genética molecular
- Técnico de laboratorio de terapia celular
- Gestor de proyectos y ensayos clínicos
- Experta en aspectos regulatorios de medicamentos de terapias avanzadas
- Medical writer
- Investigadores Pre- y Posdoctorales

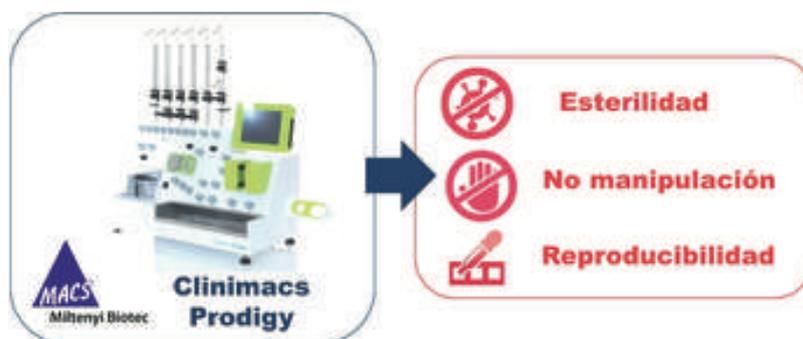


Una de las señas de identidad de los tratamientos que se están desarrollando en la Unidad de Terapias Avanzadas son las **terapias celulares de última generación**. En ellas se suministran al paciente tropas del sistema inmunitario fortalecidas y especializadas en destruir tumores. Estas terapias, sin embargo, requieren de una manipulación de células muy precisa y delicada, que y deben realizarse bajo unos altísimos estándares de calidad en entornos que combinan la manipulación manual con sofisticadas automatizaciones.

El **Clinimacs Prodigy** (Miltenyi Biotec) es una tecnología que permite la introducción directa de células de un donante, su aislamiento, mejora, activación,

multiplicación y especialización, y su introducción de nuevo en el paciente, sin apenas contacto directo alguno entre las células y el investigador. Este tipo de tecnología proporciona no sólo unos buenos tratamientos, sino que, al ser un sistema reproducible y robusto, permite la entrada en grandes ensayos clínicos colaborativos nacionales e internacionales, al facilitar el cumplimiento de todos los estándares de calidad que se exigen en la fabricación de estos medicamentos.

La **Fundación CRIS** ha financiado la adquisición por 200,000€ de uno de los primeros Clinimacs Prodigy por un hospital público, para su incorporación a los proyectos de la Unidad de Terapias Avanzadas en Cáncer Infantil del Hospital Universitario de la Paz.



Proyectos y Ensayos Clínicos que se llevan a cabo:



Proyecto Gabi:

En este ensayo clínico se utilizará una innovadora terapia basada en la tecnología celular CAR (llamadas células T de memoria NKG2D-CAR). El objetivo es buscar una alternativa terapéutica para niños con tumores sólidos o hematológicos que se encuentren en recaída o no tengan otras alternativas de tratamiento.



Proyecto de Sarcomas Infantiles:

En este proyecto se aplicará un tratamiento muy novedoso en pacientes infantiles con sarcoma que no responden a otros tratamientos. El ensayo clínico consiste en la utilización de células Natural Killer (activadas y expandidas), auténticas especialistas en la destrucción de tumores, como refuerzos para atacar a las células tumorales.



Proyecto de Cáncer Cerebral (Meduloblastoma):

Este ensayo consiste en utilizar la innovadora terapia CAR-NKG2D en niños con meduloblastoma en recaída o con metástasis, unos pacientes para los que en la actualidad las alternativas terapéuticas son escasas hoy en día.



Proyecto de Neuroblastoma:

Este ensayo clínico utiliza terapia CAR-NKG2D en niños con neuroblastoma en recaída o con metástasis, unos pacientes con alternativas terapéuticas escasas hoy en día.



Fellowship en Investigación Clínica en Hematooncología Pediátrica, Trasplante Hematopoyético y Terapia celular:

La escasez de profesionales formados en profundidad en cáncer infantil en España es alarmante. Para combatir esta situación en este programa de 3 años se formarán los nuevos especialistas en hemato-oncología pediátrica del futuro. Esta especialización proporcionará un profundo conocimiento teórico y práctico en aspectos clínicos, pero también en investigación, en un programa que es pionero en España.



Proyecto FastTrack:

Este innovador proyecto utilizará los últimos avances en secuenciación genómica y de bioinformática para identificar las alteraciones en el genoma de los tumores de niños con recaída, y a partir de esa información aplicar terapias y tratamientos dirigidos y personalizados a cada paciente.



Proyecto Hecanin:

Hoy en día uno de los principales problemas del cáncer infantil es que no hay factores de riesgo conocidos que permitan prevenirlo. El proyecto Hecanin consiste en utilizar los últimos avances en secuenciación genómica para buscar alteraciones que permitan predecir el cáncer infantil y diseñar estrategias prospectivas y de prevención.

Resultados:

La Unidad se puso en marcha en octubre de 2018, y desde el principio está funcionando a pleno rendimiento. Desde su apertura se han tratado niños con patologías muy diversas, como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia de fenotipo mixto, aplasia, tumores sólidos, inmunodeficiencias primarias o linfoma de Hodgkin. Ya se está aplicando terapias celulares e inmunoterapia de manera regular.

En cuanto a los proyectos que se están llevando a cabo en la Unidad:

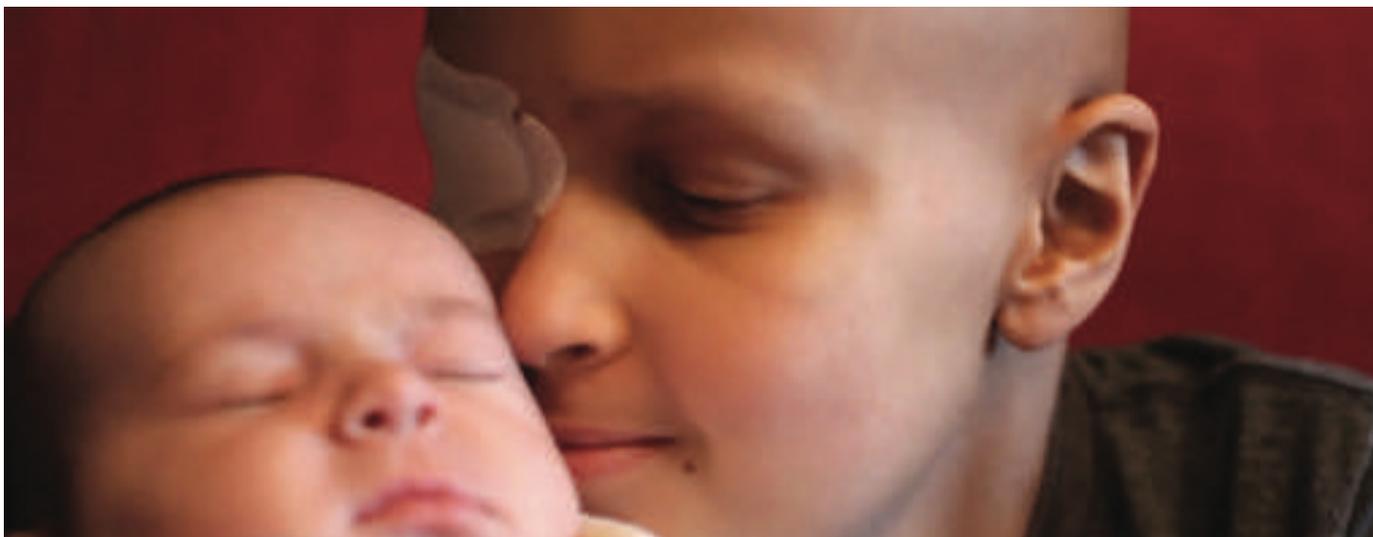
Proyecto Fast-Track: Se está analizando de manera sistemática muestras de un gran número de pacientes anteriores para recabar el máximo de información posible sobre potenciales dianas terapéuticas en pacientes futuros. También se están secuenciando ya a los nuevos pacientes, y en un tercio de ellos se ha identificado dianas terapéuticas.

Proyecto Hercanin: Actualmente ya se han analizado y estudiado muestras germinales de casi 30 niños con

cáncer, y en varios de ellos se han detectado mutaciones que pueden significar un riesgo de desarrollar estas patologías. Si se confirman estas alteraciones, se pondrán en conocimiento de las familias y se las asesorará, por si existe riesgo de que los familiares u otros hermanos sean portadores de la alteración y poder poner en marcha programas de prevención.

Proyecto de Sarcomas Infantiles: Durante 2018 se ha recibido la autorización para la realización de un ensayo clínico por parte de la Agencia Española del Medicamento, y se pondrá en marcha tan pronto como se concluya la construcción de una sala especializada donde crecer y multiplicar las células utilizadas en este ensayo.

Proyecto Gabi: Este ensayo requiere gran cantidad de validaciones y autorizaciones, por la complejidad del proceso de generación de las GAbY – Cells. Este tipo de células se ha administrado ya en algún caso como uso compasivo, y en breve se concluirán los trámites para poder iniciar el ensayo clínico propiamente dicho.





Leucemia MLL

Investigador que dirige el proyecto:

Dra. Mireia Camós

Centro en el que se desarrolla:

Hospital San Joan de Déu de Barcelona

Contexto:

Las leucemias MLL (Mixed Lineage Leukemia) son un tipo de leucemia muy agresiva en niños. Si bien durante los últimos años se han producido mejoras en la identificación de sus diferentes tipos y se ha avanzado en la elección de tratamientos, lo cierto es que muchos pacientes padecen una forma de alto riesgo y fallecen a causa de la enfermedad.

Aunque estas leucemias pueden presentarse a cualquier edad, las formas de esta enfermedad que aparecen a edades más tempranas, como durante la lactancia, son muy agresivas. Durante los últimos años, el laboratorio de la Dra. Mireia Camós ha trabajado en identificar un patrón de alteraciones característico de las células cancerígenas en estos tumores, que permita orientar la búsqueda de nuevas terapias.

Descripción del Proyecto:

Análisis Genético y Epigenético de Leucemias MLL:

El objetivo de este proyecto es buscar nuevas alternativas de tratamiento para las leucemias MLL. Durante el desarrollo del proyecto se pretende analizar muestras de pacientes de MLL, tanto obtenidas por el propio hospital Sant Joan de Déu como a través de colaboración con otros hospitales. Se realizarán análisis de las mutaciones genéticas y epigenéticas (otro tipo de alteraciones que afectan al comportamiento de la célula que se dan a un nivel diferente de las genéticas y pueden ser reversibles). Todo esto permitirá comprobar cuáles son las alteraciones que causan esta mayor agresividad y profundizar en la mejora de los tratamientos.

Nuevas técnicas para la detección precoz y mejor seguimiento de la Enfermedad Residual Mínima:

El objetivo del proyecto consiste en desarrollar y validar nuevas maneras de diagnosticar y realizar un seguimiento las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas más agresivas.

- Para ello se utilizarán innovadoras técnicas de secuenciación masiva para detectar las alteraciones genéticas que están presentes en estas leucemias; estas técnicas se combinarán con las actuales para detectar incluso los casos que hoy por hoy no se detectan con las técnicas convencionales.
- Estas técnicas novedosas permiten además conocer exactamente qué alteraciones y en qué genes tiene cada paciente, lo que facilita diseñar técni-

cas diagnósticas personalizadas, conocer mejor el pronóstico, y ajustar las terapias a cada niño.

De esta manera se podrá adaptar los tratamientos a cada paciente en función de las características genéticas de su enfermedad, ajustando o personalizando las terapias, con una mejora en su eficiencia y una disminución drástica en la aparición de efectos secundarios.

Además, se podrá seguir de manera más efectiva el desarrollo de la enfermedad, conocer en todo momento y de manera menos costosa la cantidad de células malignas presentes en la sangre del paciente. Así se podrá actuar de manera muy temprana y dirigida en caso de aparición de recaídas, lo que tiene una gran repercusión en las posibilidades de curación del niño.





Avances conseguidos en el último año:

Análisis Genético y Epigenético de Leucemias MLL:

Los resultados obtenidos han identificado algunas alteraciones en mecanismos epigenéticos, los que tienen que ver con cómo la célula lee e interpreta el ADN. Ciertas proteínas que se encargan de este proceso (llamadas histonas deacetilasas), se relacionan con subtipos genéticos específicos como las leucemias MLL y, de forma más importante, se relacionan directamente con mayor agresividad y un peor pronóstico. Estos resultados tienen gran trascendencia, porque confirman el potencial de las histona-deacetilasas (ver dibujo) como dianas terapéuticas y el uso de fármacos existentes (inhibidores de histona deacetilasas) como tratamientos específicos dirigidos para estos pacientes. Los resultados del estudio se han publicado en la prestigiosa

revista científica British Journal of Haematology. Estos hallazgos han sido divulgados además en numerosos congresos científicos internacionales, como el Biennial Childhood Leukemia and Lymphoma Symposium y el congreso anual de la European Hematology Association.

Nuevas técnicas para la detección precoz y mejor seguimiento de la Enfermedad Residual Mínima:

Este proyecto se ha iniciado en 2018 con la recopilación de gran parte de las muestras que se analizarán mediante técnicas de última generación. Pese a que se acaba de iniciar este trabajo, está arrojando resultados preliminares notables, lo que pronostica un prometedor futuro para este estudio.



Sarcoma de Ewing

Investigador que dirige el proyecto:

Dr. Enrique de Álava Casado

Centro en el que se desarrolla: Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y Universidad de Valencia

Contexto:

El laboratorio de Enrique de Álava trabaja en el diagnóstico molecular del Sarcoma de Ewing, un tipo de tumor óseo muy agresivo que afecta principalmente a niños y adolescentes, especialmente durante la pubertad. Tiene mucha capacidad de diseminarse, y representa el 60% de los tumores de huesos en niños menores de 15 años. Cuando el Sarcoma de Ewing es diseminado, la supervivencia de los niños es de menos del 20% y las terapias no han mejorado durante los últimos años.

Descripción del Proyecto:

Se ha observado que dos tipos de alteración en los cromosomas de los pacientes (pérdidas o copias de un fragmento) pueden estar asociadas con un peor pronóstico. En este proyecto se pretende validar la correlación entre pronóstico y estas alteraciones cromosómicas, y establecer una metodología más simplificada (llamada FISH) y de fácil aplicación clínica para predecir el pronóstico del paciente.

Avances conseguidos en el último año:

Durante 2018 se ha concluido el procesamiento y análisis de las muestras. En estos momentos se están realizando a nivel europeo los últimos estudios para certificar que los análisis de las modificaciones de los cromosomas pueden predecir el pronóstico del paciente. Los datos apuntan a que efectivamente las alteraciones cromosómicas descritas anteriormente tienen capacidad de predecir cómo se desarrollará la enfermedad.

Además, la metodología simplificada (FISH) se está revelando igual de útil para conocer el pronóstico que la más compleja. Este método, por tanto, se postula como una herramienta mucho más barata y rápida de evaluación de pronóstico, con una aplicación mucho más fácil en la práctica clínica.

Los resultados se harán públicos a lo largo del año, y al ser tan prometedores, podrían ser extensibles a otros tipos de cáncer infantil.





Proyecto de Cáncer Cerebral en niños (UK)

Investigador que dirige el proyecto:

Professor Chris Jones

Centro en el que se desarrolla:

Institute of Cancer Research de Londres (UK)

Contexto:

La aparición de tumores cerebrales en niños es un acontecimiento devastador; ya que hoy por hoy apenas existen tratamientos efectivos y la media de supervivencia de los niños tras la diagnosis no pasa de un año.

Por lo tanto son imprescindibles métodos para mejorar los diagnósticos e identificar qué características tiene el tumor de cada paciente, para poder ir elaborando con el tiempo terapias más especializadas y personalizadas. Los tumores cerebrales infantiles son muy diferentes de los que desarrollan los adultos, y presentan una serie de características biológicas que hacen que no se puedan tratar de la misma manera.

Descripción del Proyecto:

El Profesor Chris Jones, del **Institute of Cancer Research de Londres** (UK) trabaja en buscar mutaciones genéticas en los tumores cerebrales que sean específicas de

cada subtipo, especialmente algunas de sus variantes más agresivas, como Glioma Pediátrico de Alto Grado, . Esto ayuda a comprender mejor la cascada de sucesos que tienen lugar en una célula para que escape fuera de control en el desarrollo de la patología. De esta manera se puede mejorar el pronóstico del paciente y ayudar a los médicos a escoger una terapia más adecuada.

Uno de los proyectos más importantes de este grupo de investigación consiste en validar un test genético de los tumores cerebrales para implementarlo en toda Europa. El objetivo de este test consiste en distinguir los diferentes tipos de tumor y su agresividad, a partir del ADN de los tumores. Esto se revelaría como una herramienta de un valor incalculable, ya que daría una enorme cantidad de información a los médicos para poder tratar de la forma más adecuada posible al paciente. El equipo está muy interesado en incluir en el test la evaluación de ciertas fusiones entre genes que pueden estar asociadas a mayor agresividad y peor pronóstico.

Avances conseguidos en el último año:

Durante este último año han publicado un artículo en el que realizan un análisis de datos de más de 1000 muestras de otros trabajos. Los datos muestran que se puede clasificar los tumores cerebrales infantiles de alto grado en función de ciertas alteraciones genéticas en las células tumorales. Y lo más importante, que se puede correlacionar determinadas alteraciones genéticas con cómo evolucionan clínicamente esos tumores.

Hoy por hoy siguen diseñando un test genético para analizar los tumores cerebrales infantiles tan pronto como se diagnostiquen, lo que permitirá predecir su evolución y escoger más adecuadamente las terapias. El equipo está llevando a cabo varios grandes ensayos a nivel europeo sobre gliomas infantiles. Uno de ellos es sobre gliomatosis cerebri, una variante muy agresiva de este tipo de tumores. Se han identificado varias alteraciones genéticas en distintos grupos de pacientes, lo que permitirá su mejor tratamiento. A lo largo de 2019 se publicará este trabajo.

El segundo de ellos se basa en el análisis del mayor número de muestras de glioma infantil que se ha reunido hasta el momento (220 muestras). Los resultados se publicarán en 2019, pero ya se han presentado los datos preliminares en ISPNO 2018 (Denver), el congreso internacional más importante sobre tumores cerebrales pediátricos.

Finalmente, han realizado una importante publicación en la prestigiosa revista **Cancer Cell**, a raíz del análisis de más de 1000 muestras de glioma de alto grado y glioma pontino intrínseco difuso. Los resultados muestran que en niños cuyos tumores tienen mutaciones en ciertos sistemas de la célula, pueden ser tratados de manera efectiva con un tratamiento a priori indicado para otros tipos de patologías adultas. En este estudio, liderado por el grupo de Chris Jones y que implica 51 centros de 14 países, se hace patente la importancia de los estudios genéticos sobre el ADN de los pacientes infantiles a la hora de seleccionar las mejores terapias.



Únete a CRIS

Nuestro trabajo de salvar vidas es sólo posible gracias al compromiso constante y a la generosidad de nuestros socios y donantes. Te mostramos algunas sugerencias para lograrlo:

Hazte SOCIO de CRIS

Somos 35.000 socios, ¡Únete y seremos más fuertes! Puedes ser socio de CRIS haciendo donaciones de manera regular.

Por teléfono:

900 81 30 75

o por internet: en cricancer.org



Haz una DONACIÓN

Realizando donaciones por internet con tu tarjeta de crédito o paypal y también a través de tu banco mediante transferencia bancaria a nombre de: Fundación CRIS contra el cáncer.

IBAN:

ES46 0049 0627 99 2410719675



Haz un LEGADO

Incluir a la Fundación CRIS contra el Cáncer en el testamento es contribuir a que en el futuro se pueda llegar a curar esta enfermedad salvando miles de vidas.



Haz un RETO SOLIDARIO

El año pasado se realizaron más de 250 iniciativas y retos solidarios, grandes y pequeños: carreras, fiestas, conciertos, etc... ¡Piensa el tuyo y lánzate!



EMPRESA AMIGA

Contamos con la colaboración de 100 empresas que nos apoyan con eventos, donaciones y campañas muy diversas. ¿Quieres presentarnos la tuya?



REGALA solidaridad

Regalando una pulsera, llavero o pergamino personalizado para las bodas y celebraciones. Más de 60.000 pulseras/euros recaudados cada año gracias a la ejemplar e increíble colaboración de nuestras amigas taxistas.



COLEGIOS contra el cáncer

Más de 100 colegios están participando este curso escolar realizando iniciativas solidarias para la investigación de cáncer.
951 403 232 o
muevetecontraelcancer@criscancer.org



Cris

contra el cáncer

www.criscancer.org

La Fundación CRIS contra el cáncer nació con un objetivo soñador y ambicioso. Con una metódica estrategia, pero sobre todo con mucha ilusión y la impagable ayuda de un gran número de socios y donantes hemos conseguido mucho: hemos podido facilitar el desarrollo no sólo de grandes proyectos científicos, sino de potentes unidades en hospitales públicos de referencia, que garantizarán el desarrollo de nuevos tratamientos y ensayos clínicos con terapias de última generación y los pondrán a disposición de todo el mundo. Aun así, para conseguir nuestro objetivo necesitamos más socios y más ayuda.



 @criscancer

 facebook.com/FundacionCrisCancer

 www.instagram.com/criscontracancer

 www.youtube.com/CrisContraElCancer

Calle Princesa de Éboli, 9
local B, 28050 Madrid

+34 900 81 30 75

cris@criscancer.org

Aviso legal: CRIS News 1/2019. **Editor:** Cris Contra el Cáncer; Fundación de Investigación para vencer el Cáncer; C/Princesa de Éboli 9, local B, 28050 Madrid, Tel.: 900 81 30 75; e-mail: cris@criscancer.org **Website:** www.criscancer.org. N.º Reg Fundaciones: 1300. Fotos: Cris Contra el Cáncer. La Fundación Cris Contra el Cáncer podrá destinar los fondos obtenidos a los proyectos que considere prioritarios.