

Definición de mecanismos clave de la multiresistencia de tumores de cabeza y cuello a los tratamientos quimio- y radioterapéuticos. Identificación de nuevos antitumorales Individualizados

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

- Ángel Carracedo
Coordinador

Institut de Recerca Hospital Vall d'Hebron

- Matilde Lleonart.
Jefe de Grupo

Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC

- Amancio Carnero.
Jefe de Grupo

Definición de mecanismos clave de la multiresistencia de tumores de cabeza y cuello a los tratamientos quimio- y radioterapéuticos. Identificación de nuevos antitumorales Individualizados



JEFE/S GRUPO Y EQUIPOS:

Grupo A

1. Dr. Ángel Carracedo, Investigador principal
2. Científico Clínico, Genética: Dra Clara Ruiz Ponte
3. Patólogo: Dr. Jose Cameselle Teijeiro
4. Científico Clínico, Genética: Dr Francisco Barros Angueira
5. Cirujano maxilofacial: Dr. Abel García
6. Responsable de Unidad Secuenciación: Beatriz Sobrino
7. Responsable Unidad de *Screening*: Eduardo Domínguez
8. Investigador Postdoctoral a reclutar
9. Estudiante de doctorado: Miriam Álvarez

Grupo B

1. Dra. Matilde E. Lleonart, Investigadora Principal
2. Científico Clínico: Dr. Josep Castellvi Vives
3. Científico Clínico: Dr. Vicente Peg
4. Estudiante de doctorado: Andrea Feliciano Aguirre
5. Estudiante de doctorado: Yoelsis García Mayea
6. Científico Clínico: Dr. Juan Lorente
7. Científico Clínico: Dr. Sergi Benavente
8. Investigadora Senior: Inmaculada Ponsa Arjona
9. Investigador Postdoctoral a reclutar

Grupo C

1. Dr. Amancio Carnero, Investigador Principal
2. Estudiante de doctorado: Marco Pérez,
3. Investigador Postdoctoral: Sandra Muñoz Galván
4. Juan José Marín López: Investigador Postdoctoral
5. Oncóloga FEA: Purificación Estévez García
6. Estudiante de doctorado: Blanca Felipe Abrio
7. Investigador Postdoctoral a reclutar



Coordinador científico: Angel Carracedo



FINANCIACIÓN:

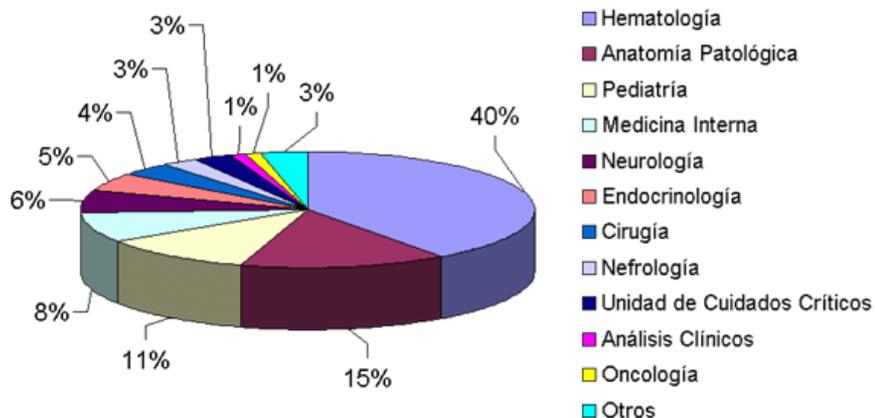


**CONVOCATORIA 2016 GRUPOS COORDINADOS ESTABLES DE
INVESTIGACIÓN**

MODALIDAD B

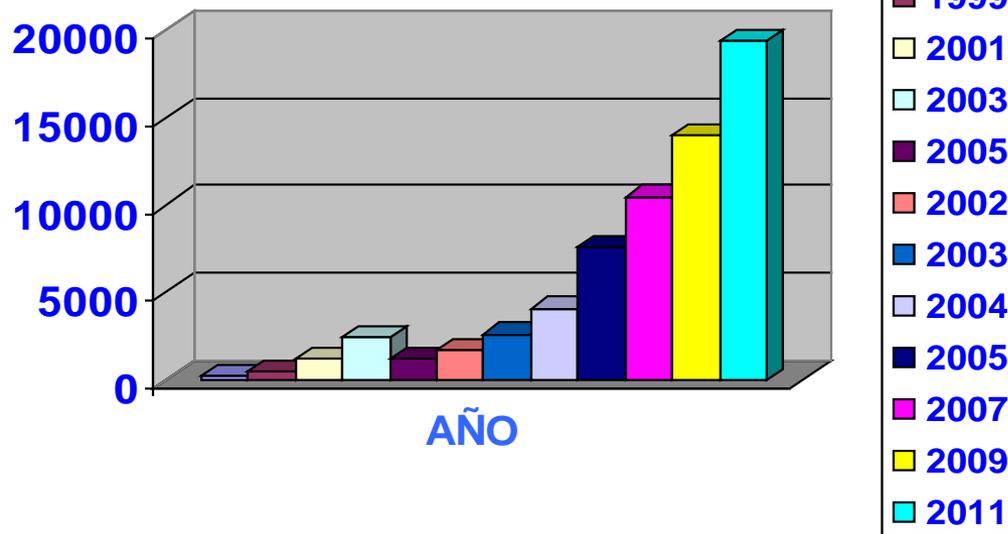
**PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADO POR AL MENOS DOS
GRUPOS INVESTIGADORES**

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica



Servicio de mayor volumen del país

Pruebas solicitadas







Investigador Principal: [Clara Ruiz Ponte](#)

1. Síndromes raros de predisposición hereditaria al Cáncer

Gastrointestinal: Poliposis adenomatosa familiar, Poliposis mixta, Poliposis serrada, Poliposis juvenil, Síndrome de Lynch, Síndrome de Lynch-like, CMMRD, Cáncer de colon familiar tipo X, Síndrome de Cowden, Síndrome de Peutz-Jeghers y Cáncer gástrico hereditario de tipo difuso. Estrategias de análisis genético-molecular para la identificación de variantes genéticas causales en genes de susceptibilidad. Validación de nuevos genes candidatos. Translación al diagnóstico genético. Criterios clínicos y métodos diagnósticos en familias CMMRD

2. Genómica del cáncer colorrectal (CCR) y las poliposis colónicas no filiadas.

identificación de nuevos genes de susceptibilidad a las poliposis colónicas no filiadas y al cáncer colorrectal en pacientes jóvenes
Aproximaciones GWAS y estudios fine-mapping



Investigador Principal: [Ana Vega Gliemmo](#)

1. **Cáncer de mama** Identificación de genes de baja penetrancia en cáncer de mama esporádico y familiar.
 2. Bases Genéticas de los síndromes con predisposición hereditaria al cáncer de mama.
 3. Clasificación de variantes UV de los genes BRCA1 y BRCA2.
 4. Bases genéticas en PHTS.
 5. Cáncer de Próstata
2. **Radiotoxicidad:** Búsqueda de biomarcadores



Investigador Principal: [Manuela Gago Domínguez](#)

1. Epidemiología Genética y Molecular del Cáncer:

BREOGAN, Network OncoArray, Validación de nuevos genes candidatos identificados mediante secuenciación, Estudio de susceptibilidad de variantes genéticas.

2. Biomarcadores de Susceptibilidad al Cáncer (Screening and Diagnosis):

Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo y apoptosis en el desarrollo de padecer cáncer de mama.

3. Interacciones Gen X Ambiente GXA

4. Identificación de Determinantes específicos de Riesgo y Pronóstico por Subtipos de Tumores

Estudios de estratificación.

5. Investigación ligada a la Supervivencia

Efecto de las variantes genéticas en línea germinal en la supervivencia.

6. Quimioprevención del Cáncer: Ensayos clínicos

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADO POR AL MENOS DOS GRUPOS INVESTIGADORES



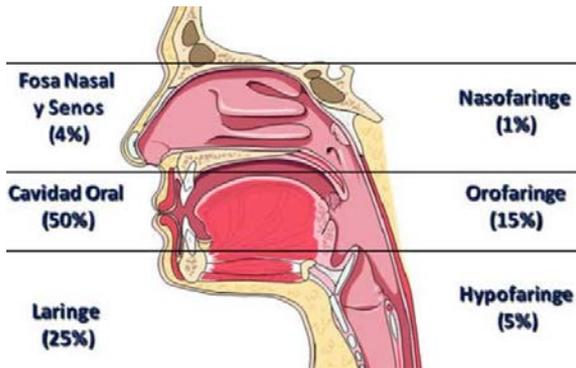
Fecha Inicio: Octubre 2016

Fecha fin: Septiembre 2021

Presupuesto: 1.200.000 €

Objetivo principal: Identificar vías moleculares cuya inhibición podría prevenir la adquisición de resistencia a los agentes quimioterapéuticos en pacientes con tumores HNSCC. Con especial énfasis estudiaremos tumores de laringe y faringe que son los más agresivos dentro de los HNSCC.

CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO



- Gran mayoría de carácter escamoso (HNSCC)
 - 8-10% de todos los cánceres diagnosticados por año
 - Mala respuesta a tratamiento y elevada mortalidad
 - Gran heterogeneidad
 - Estratificación y terapias personalizadas
-
- Salvo los pacientes con mutaciones en EGFR el resto de pacientes HNSCC no poseen ninguna mutación a nivel molecular conocida para la cual exista tratamiento terapéutico
 - Mutaciones de *EGFR* y *H/N-Ras* definen dos poblaciones distintas
 - de pacientes de HNSCC con características diferentes. Teóricamente, los pacientes con mutaciones en el receptor de *EFGR* deberían poder ser tratados eficazmente mediante inhibidores de TRKs como cetuximab (un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor, y por tanto la señal proliferativa) pero recidivan rápidamente

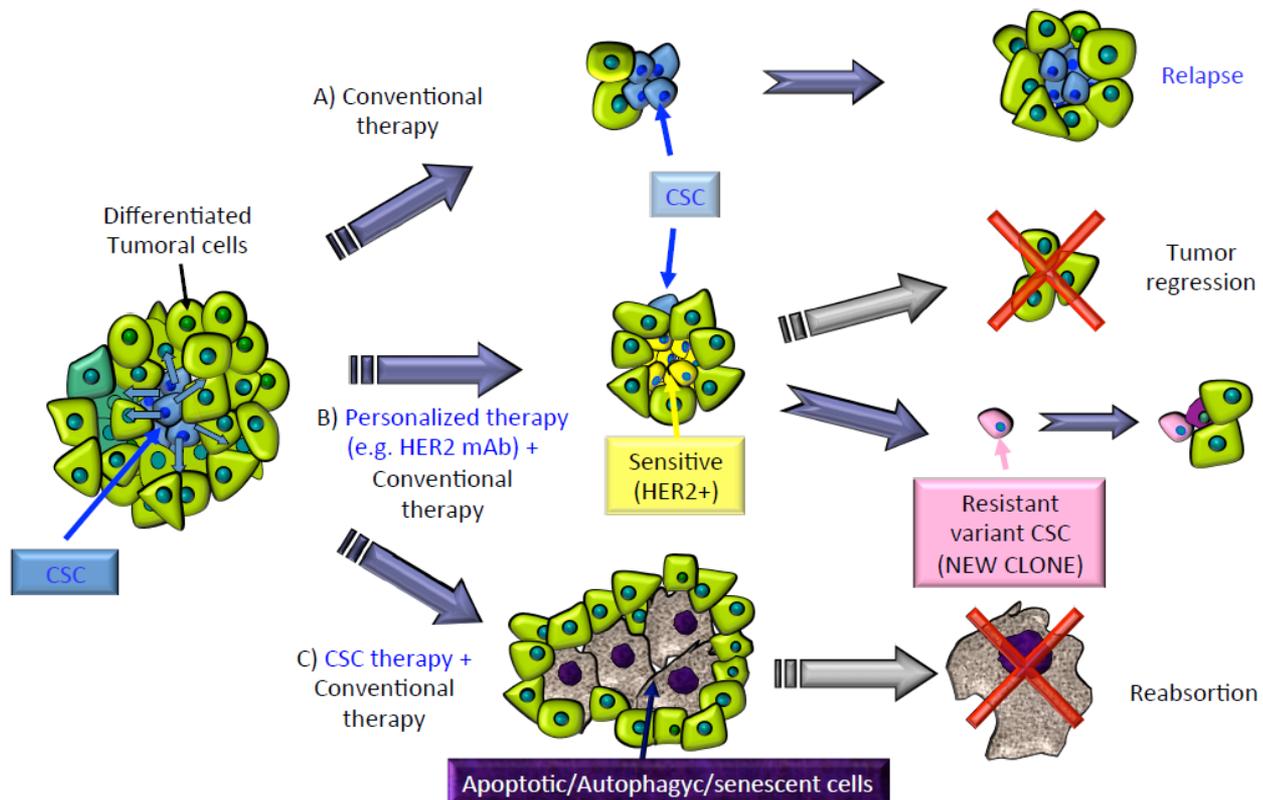
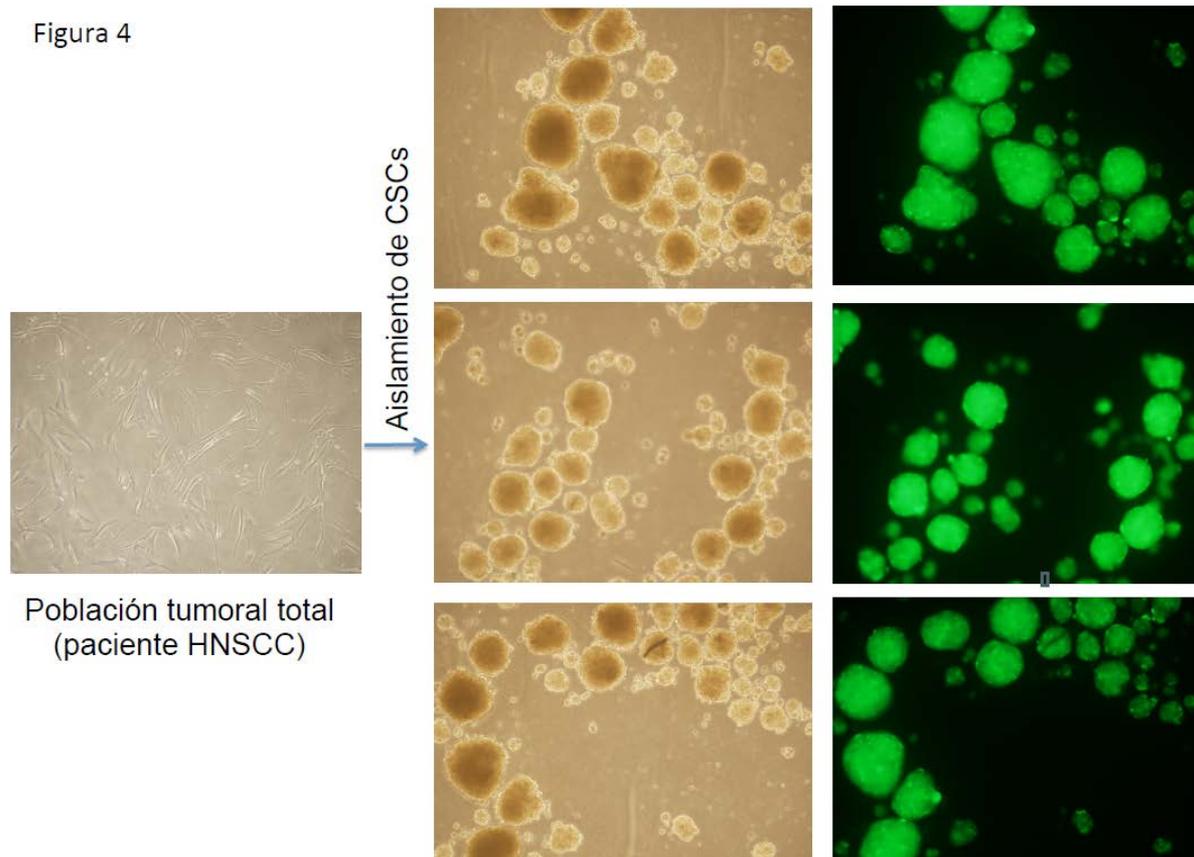


Figura 4



PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADO POR AL MENOS DOS GRUPOS INVESTIGADORES

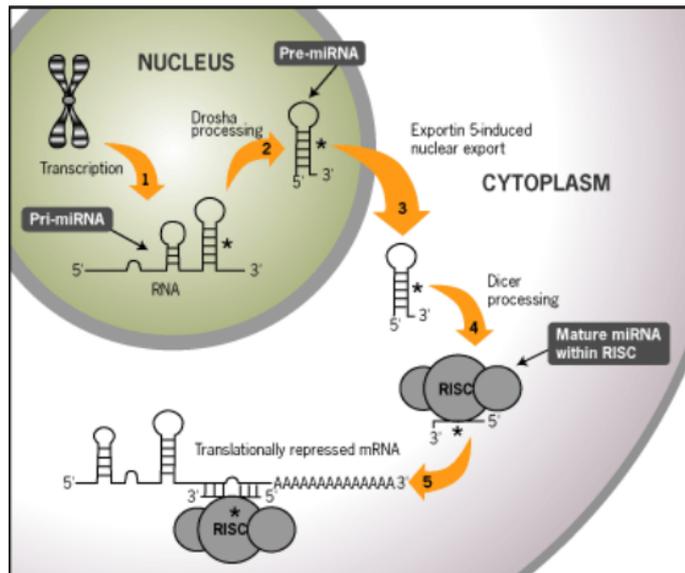


Metodología: A la vista del papel regulador clave de los miRNAs en genomas y transcriptomas; estudiaremos los miRNAs y sus alteraciones, así como sus correspondientes proteínas diana con el fin de dilucidar el mecanismo de regulación que hace que las CSCs sean resistentes a agentes quimioterapéuticos. Asimismo, utilizaremos el cribado de fármacos para determinar el agente quimioterapéutico capaz de aniquilar la población de CSC-resistentes.

Resultados esperados: Esperamos identificar nuevas dianas candidatas clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con HNSCC. Nos proponemos un enfoque terapéutico innovador y más eficaz contra las CSCs tumorigénicas resistentes a agentes quimioterapéuticos tanto convencionales como de nueva generación (desde nuevos antitumorales a agentes anti-miR).

microRNAs: trending topic de la Biología Molecular

ENTRADAS, REPORTAJES — 14 junio, 2011, by Ángeles Gómez



Las moléculas de miRNA se sintetizan en el núcleo y realizan su función en el citoplasma (fuente: <http://immunotrends.blogspot.com>).

Los microRNAs (miRNAs) son una clase de pequeñas moléculas de RNA endógenas (sintetizadas en la propia célula) con una longitud entre 19 y 22 nucleótidos, de cadena sencilla y no codificantes (no contienen información que de lugar a proteínas) que actúan como reguladores postranscripcionales, fundamentalmente inhibiendo la expresión génica. El avance en su caracterización y el incremento de su asociación con distintas patologías están convirtiendo el estudio de los microRNAs en todo un *trending topic* de la Biología Molecular.

WP1 Efecto de los tratamientos quimioterapéuticos prolongados en los miRNAs y expresión génica en CSCs



- Selección de las CSCs
- Cultivos a largo plazo de las CSCs:
- Establecimiento de subclones de CSCs con alto nivel de resistencia a fármacos quimio- y radioterapia (modelos *in vitro*):
- Caracterización de los modelos *in vitro*
- Creación de los modelos murinos de CSCs y HDR-CSCs:
- Caracterización de los modelos murinos
- Caracterización de alteraciones a nivel molecular en los tumores procedentes de los animales
- Estudio de proteínas.

WP2 miRNAs reguladores, miRNAs-proteínas diana y vías de señalización involucradas



- Validación de los miRNAs/genes
- Generación de mutantes en los genes (cDNAs) o miRNAs (*seed-sequences*) que alteren los niveles proteicos
- Silenciamiento de los genes y miRNAs
- Verificación de variaciones en las proteínas
- Determinación de genes/miRNAs y proteínas en las HDR-CSCs

WP3 Relevancia clínica de los miRNAs y proteínas diana validadas



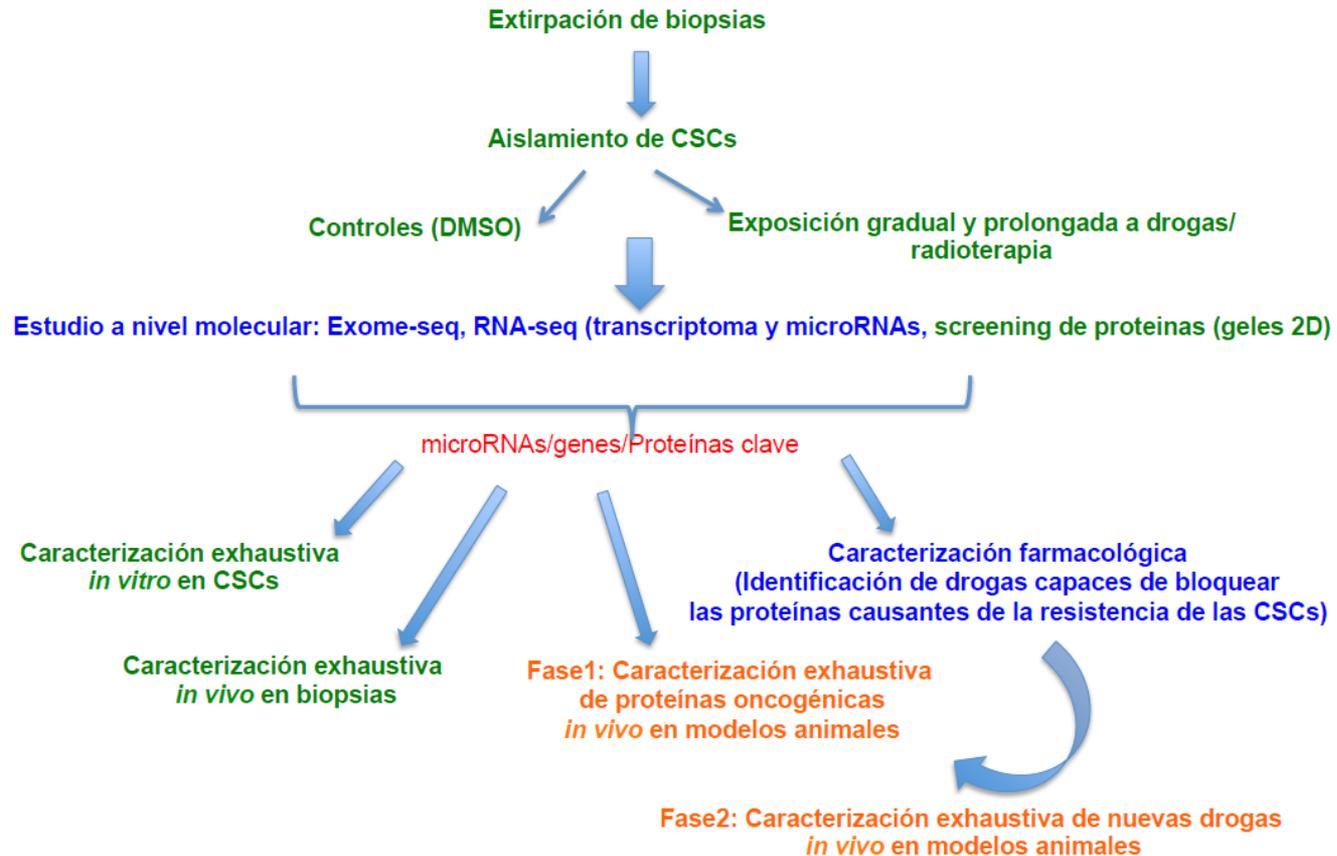
- Reclutamiento de pacientes.
 - Estudio de las mutaciones, miRNAs y proteínas identificadas
 - Correlación de las características moleculares con la clínica
 - Correlación de las proteínas identificadas previamente con otras proteínas
- 20

WP4 *Sensibilidad / resistencia a los fármacos en los xenoinjertos humanos*

Screening de moléculas reguladoras de las nuevas proteínas identificadas capaces de bloquearlas

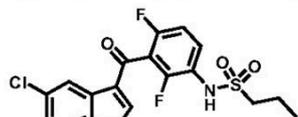
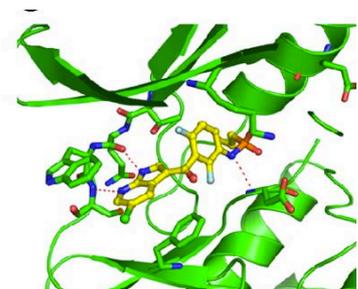


- Modelo *in vivo* en los animales de actividad de los miRNAs/genes mutados
- Evaluación de los genes, miRNAs y sus correspondientes proteínas diana responsables de causar sensibilidad/resistencia a los nuevos fármacos
- Estudio de la combinación de fármacos descubiertos con CDDP o radioterapia vs. el tratamiento de CDDP y radioterapia
- Determinación de nuevas dianas terapéuticas a considerar en estudios pre-clínicos.





Innopharma



PLX4720



AGRADECIMIENTOS



GRUPO DE
MEDICINA
XENÓMICA

ENTIDAD FINANCIADORA	PROYECTO
Fundación aecc	Grupos coordinados estables de investigación 2016