RESUM DE LA PRIMERA JORNADA DE RECERCA VHIO-ICO CEL·LEBRADA EL 14 DE JUNY DE 2014

Dissabte passat, 14 de juny, de 9 a 2h de la tarda, va tenir lloc la primera jornada de recerca VHIO-ICO a la sala d'actes de l'edifici central de l'Hospital de la Vall d'Hebron.

Malgrat que aquesta primera jornada va estar centrada en els càncer colorectal i de mama, la massiva assistència d'investigadors clínics i translacionals (uns 150 entre les dues Institucions, i de totes les patologies oncològiques), va superar totes les expectatives i va ser un dels punts remarcats pels tres representants institucionals que van inaugurar la jornada: el Dr. Tabernero del VHIO, el Dr. Navas de l'Hospital de la Vall d'Hebron i la Dra. Calle de l'ICO. El Dr. Navas va remarcar també la importància estratègica de la jornada entre les dues institucions que lideren l'oncologia al territori català i el valor de les aliances per a assolir objectius estratègics, però sobretot, per a millorar l'atenció als malalts oncològics. La Dra. Calle va remarcar també el fet que la jornada demostra que l'aliança entre les dues institucions ja no té marxa enrere i el valor de sumar esforços encaminats a assolir l'objectiu primordial que és la millora del tractament del càncer.

Després de les intervencions dels representants institucionals, el Dr. Tabernero va presentar els grups de recerca que composen actualment el VHIO així com els punts essencials del conveni de recerca signat amb l'ICO, que ha de permetre la sol·licitud i el desenvolupament de projectes de recerca clínica i translacional, i també de gestió, que ha de traduir-se en una millora qualitativa significativa per als malalts de càncer, per exemple amb la proposta de circuit de derivació inter-centres de mostres i malalts possibles candidats a assaigs clínics de fase I. Concretament, el Dr. Tabernero va presentar les sol·licituds de projectes conjunts entre investigadors ICO i VHIO en propostes nacionals (SGR-AGAUR i Redes de Gestores-MINECO) i europees (Horizon 2020), com a paradigma de les oportunitats futures en el marc de totes les convocatòries competitives, sobretot, a l'Acción Estrategica en Salud del ISCIII que s'acaba d'obrir.

El Dr. Salazar va presentar els programes i grups de recerca de l'ICO, fent especial èmfasi en el gran volum de projectes exitosos assolits i en marxa, així com les aliances ja establertes entre els grups de colon dels tres centres ICO i els grups de colon del VHIO. En aquest sentit, va destacar que enguany ja s'ha sol·licitat un grup emergent de recerca en colon a l'AGAUR, un projecte europeu que ha passat la primera fase d'avaluació, un projecte conjunt d'internacionalització per a gestors de recerca i l'aliança estratègica encara pendent de finançar, en el marc de la BPCP (Barcelona Patient Cancer Platform) que en la seva primera fase també inclou els hospitals Clínic, Sant Pau i del Mar, i que en la segona fase englobarà tots els hospitals de la xarxa pública de Catalunya que inclouen la oncologia en la seva cartera de serveis.

El Dr. Palmer a continuació va presentar la recerca del seu grup al VHIO amb el títol "Models preclínics avançats per l'estudi de teràpies innovadores dirigides a dianes terapèutiques en càncer colorectal". El seu laboratori (Cèl·lules mare i càncer) centra la seva activitat en l'estudi del càncer colorectal i noves teràpies dirigides contra dianes moleculars. Per a això el grup ha establert una col·lecció de models xenógrafs amb

cèl·lules tumorals derivades de pacients amb càncer colorectal. Aquests models pre-clínics recapitulen amb fidelitat la malaltia humana tant a nivell molecular com histològic o de resposta als tractaments. En ells el grup investiga l'eficàcia i els mecanismes d'acció de nous fàrmacs que inhibeixen rutes oncogèniques com Wnt/beta-catenina o PI3K/AKT. Recentment el grup ha descobert alguns dels mecanismes de resistència al tractament amb inhibidors de PI3K/AKT en càncer colorectal així com demostrat que el bloqueig de la ruta de Wnt permet superar aquesta resistència.

El Dr. Josep Villanueva va presentar el seu grup i la recerca en càncer colorectal que utilitza l'estudi del secretoma de proteïnes per a identificar noves possibles dianes terapèutiques en càncer colorectal. Els tractaments terapèutics basats a bloquejar la via de senyalització del EGFR són efectius en la pràctica clínica, encara que els pacients acaben desenvolupant resistència al tractament. Recentment, en un estudi de proteòmica encaminat a identificar biomarcadors secretats específics per al monitoratge de la resposta i resistència a cetuximab (un anticòs anti-EGFR), el grup del Dr. Villanueva va descobrir que aquest fàrmac estimula la secreció d'un grup de proteïnes (un secretoma) específic. Aquest secretoma induït per l'acció de cetuximab està molecularment relacionat amb la via de senyalització del EGFR en cèl·lules tumorals de CCR. A més, la validació clínica preliminar d'aquest secretoma, en plasma de pacients que rebien tractament amb cetuximab, va confirmar que podem monitoritzar la resposta al fàrmac en pacients amb CCR. En aquest projecte els nostres objectius són identificar i validar nous biomarcadors de resposta terapèutica secretats en plasma, així com entendre el paper del secretoma induït per fàrmacs dirigits en el context de les teràpies personalitzades contra el càncer.

El Dr. Alberto Villanueva va presentar la seva recerca basada en la generació de models murins ortotòpics, també en càncer colorectal a banda de altres tumors, per a definir subtipus moleculars en funció de la resposta a fàrmacs o estratègies terapèutiques personalitzades que han de permetre una millora de l'eficàcia en els tractaments. El grup del Dr. Villanueva, en un estudi pilot, ja ha caracteritzat un cas de càncer colorectal amb resposta a una estratègia terapèutica molt concreta que pot ser traslladada al malalt i que ha de suposar una millora clara en el tractament de la malaltia. El Dr. Villanueva també va presentar les línies estratègiques de l'empresa spin-off que està a punt de crear.

Com a cloenda de la primera part de la jornada, la relativa a l'estratègia en càncer de colon, la Dra. Elez va presentar el portafoli d'assaigs clínics dirigits a classificació molecular oberts en càncer de colon al VHIO. La Dra. Élez es va centrar en el càncer colorectal metastátic, els quals continuen presentant mal pronòstic malgrat el gran desenvolupament clínic dels últims anys i una nova pràctica clínica fonamentada en la classificació molecular. La Dra. Élez va parlar de la vital importància d'estudiar la malaltia des d'un punt de vista molecular a cada moment de la història oncològica del pacient i sobre l'obtenció de mostres serològiques com a complement a la presa de biòpsies.

A més d'altres dianes biològiques, la seva xerrada es va centrar en l'estudi de la via de senyalització de RAS-RAF-MAP-quinasa, amb una implicació fonamental en el control i desenvolupament del cicle cel·lular. Fins avui, s'han identificat mutacions en tres

proteïnes RAF diferents (ARAF, BRAF i CRAF) que estan implicades en tumors humans. D'aquestes, les mutacions en BRAF són les més freqüents. Existeix ja evidència que indica que les mutacions BRAF podrien actuar com un factor de resistència a teràpies amb anticossos monoclonals com cetuximab i panitumumab que constitueixen la base del tractament onco-específic pel 50% dels pacients afectes de càncer de còlon metastàsic. Això implicaria que les mutacions BRAF activades puguin suprimir la inhibició del creixement induïda normalment per aquests agents terapèutics. Per tant, els fàrmacs inhibidors de BRAF podrien suposar una interessant alternativa terapèutica per als pacients els tumors dels quals presentin aquest tipus de mutacions.

Durant els 30 minuts de pausa per al cafè, els assistents van poder intercanviar opinions i buscar punts de futures col·laboracions mentre prenien un cafè i visitaven la zona de posters, que també va comptar amb una gran participació dels investigadors de les dues institucions.

La segona part de la jornada, va estar dedicada al càncer de mama.

Primerament, el Dr. Cortés i la Dra. Pernas van presentar l'estratègia global de la recerca clínica i translacional ICO-VHIO i les oportunitats de col·laboració i treball conjunt futur entre les dues institucions en el camp del càncer de mama.

El Dr. Cortès va comentar com l'augment continu del cost dels medicaments, unit a l'augment de la supervivència dels pacients amb càncer, fan que el sistema sanitari de Catalunya es trobi davant un repte en termes econòmics. Un dels models més rendibles per al sistema és oferir als pacients de la nostra comunitat la possibilitat de ser tractats en centres d'excel·lència, on es puguin oferir estudis clínics, que d'una banda optimitzen els recursos i per un altre incrementa el prestigi de les institucions. En aquest context, l'aliança estratègica entre VHIO i ICO suposa un repte per als professionals de tal manera que els nostres pacients puguin beneficiar-se dels avantatges de disposar dels millors tractaments/estudis en qualsevol dels dos complexos. A més, aquesta aliança va a permetre liderar projectes de recerca clínica i/o translacional, suportada per l'excel·lent grup d'investigadors preclínics, la qual cosa es pot traduir en un prestigi cada vegada major de Catalunya en el marc de la recerca mundial

El Dr. Joaquín Arribas va parlar sobre els projectes d'Investigació del grup de Factors de Creixement del Programa de Recerca Preclínica, dirigits a aconseguir millor diagnòstic i tractament del càncer de mama. El grup centra la seva investigació en dos tipus de càncer de mama, els anomenats triple negatius i, molt especialment, a aquells que presenten nivells elevats de la proteïna HER2, que és un receptor de superfície cel·lular amb activitat quinasa de tirosines. Aquests projectes s'agrupen en quatre grans línies: 1) Caracterització d'un subgrup de tumors positius per a HER2 que es caracteritzen per l'expressió de fragments de HER2 coneguts col·lectivament com a p95HER2; 2) Desenvolupament de teràpies dirigides contra el p95HER2; 3) Influencia dels mecanismes d'amplificació gènica en la progressió i tractament del càncer de mama positiu per a HER2; i 4) Identificació dels mecanismes que actuen com a mediadors de la resistència a les teràpies dirigides contra HER2. Per a desenvolupar aquests projectes el grup fa ús dels Xenotransplants Derivats de mostres de Pacients o PDX. En paral·lel a aquestes línies d'investigació preclínica, el grup desenvolupa un

projecte de recerca més basic que estudia com la senescència cel·lular prematura influeix en la progressió i disseminació del càncer de mama.

El Dr. Pujana, del grup de recerca en càncer de mama va presentar els estudis que es porten a terme a l'ICO, en alguns casos amb la col·laboració d'investigadors del VHIO, relacionats amb la susceptibilitat genètica d'aquest tipus de càncer i la resistència a diverses teràpies. Així, la presentació incloïa el treball conjunt de diverses unitats/serveis cap la d'identificació de noves variants/mutacions relacionades amb el risc, i dels mecanismes moleculars que causen resistència a la quimioteràpia, teràpies endocrines i/o la inhibició de mTOR.

El Dr. Menéndez presentà las bases moleculars i les implicacions clíniques de la propietat tumoral denominada *metabostemness*, un concepte biomèdic recentment proposat pel seu laboratori de Recerca Translacional de l'ICO a Girona. *Metabostemness* fa referència als paràmetres metabòlics que a nivell cel·lular, tissular i sistèmic possibiliten el funcionament de les propietats de immortalitat, resistència i capacitat metastàtica de les denominades "cèl·lules mare tumorals" (CMTs). La caracterització molecular mitjançant tecnologies complexes i multidisciplinars generarà el coneixement necessari per a desenvolupar nous fàrmacs anti-*metabostemness*. Addicionalment, la caracterització d'"onco-metabolits" o "signatures metabòliques" pròpies de les CMTs permetrà desenvolupar dispositius d´imatge no-invasius que aportaran informació funcional i anatòmica de les CMTs en temps real capaces de monitoritzar en temps real la funcionalitat i distribució espaial-temporal de les CMTs. La naturalesa dual (tractament + diagnòstic = teragnosi) de la propietat *metabostemness* permetrà medicina de precisió basada en la farmacometabolòmica contra les CMTs específiques de cada pacient.

La línia principal de recerca del Laboratori de Teràpies Experimentals, dirigida per la Dra. Violeta Serra, es focalitza en l'estudi dels mecanismes d'acció (i de resistència) de les teràpies dirigides al tractament del càncer de mama, amb un especial interès en la inhibició de la via de PI3K/mTOR, així com aquelles estratègies terapèutiques que ataquen la deficiència en el mecanisme de reparació de l'ADN per recombinació homòloga. Aquestes dues estratègies es troben actualment en desenvolupament clínic mitjançant diversos assaigs a ambdues Institucions, ICO i VHIO. El seu objectiu és aportar biomarcardors predictius de resposta en el curs de l'aprovació d'aquests medicaments. Una eina fonamental de la seva recerca és el model derivat de tumors de pacients PDX (patient-derived tumor xenografts), els quals recapitulen fidelment el tumor del pacient.

El Dr. Casanovas del Grup Angiogènesi Tumoral del LRT1-ICO, va presentar el Subestudi Biològic de biomarcadors tumorals associat a l'Assaig Clínic SUT-EXE-08. L'estudi SUT-EXE-08 és un estudi pilot Fase I aleatoritzat, multicèntric, doble cec, en neoadjuvància de la combinació de exemestà i sunitinib en dones postmenopàusiques amb càncer de mama primari, receptors hormonals positius, HER2 negatiu, promogut per l'ICO i coordinat per la Dra Sònia Pernas. Es van analitzar biomarcadors de teixit i de sang analitzant mostres extretes de 0, 1 i 6 mesos de tractament. Histològicament, es va observar una disminució dels nivells proliferatius (Ki67) en les pacients responedores, que són consistents amb la literatura. D'altra banda, no es va observar cap alteració en la densitat vascular (Cd34) indicant un pobre efecte del Sunitinib. Els

marcadors plasmàtics de la via de VEGF (VEGF-A i sVEGFR2) no van demostrar cap associació amb la resposta al tractament. Tot i això, el marcador angiogènic Ang2 i un marcador experimental desenvolupat en el laboratori (Rf1) van demostrar una lleugera associació a la resposta clínica radiològica i patològica (downstaging) que s'hauran de validar en futurs estudis amb aquesta combinació de fàrmacs

En la tercera part de la jornada, es va presentar l'estratègia en càncer hereditari per part dels Drs. Brunet i Capellá i la Dra. Balmaña.

Els equips de la unitat de consell genètic en cáncer familiar i del laboratori d'oncogenètica, dirigits per la doctora Balmaña i el doctor Orland Díez, han centrat els seus esforços de recerca en diferents línies. Per una banda treballen en perfilar l'epidemiologia genètica del càncer de mama hereditari al nostre entorn mitjançant estudis de correlació genotip-fenotip, estudis de prevalença de mutacions en gens no-BRCA identificats a partir d'estudis de casos-controls, i finalment mitjançant l'aplicació de les noves tecnologies de seqüenciació massiva que permeten el diagnòstic simultani de múltiples gens i l'anàlisi de zones codificant que fins ara no s'estudiaven. Per altra banda, el coneixement de les debilitats genètiques d'aquests tumors ha conduït al desenvolupament clínic d'estratègies terapèutiques dirigides que actualment s'estan testant en estudis clínics fase 2 i fase 3 en pacients amb càncer de mama i càncer d'ovari en diferents estadis de la seva malaltia. Finalment, davant la progressió clínica a certs tractaments, una altra de les línies de recerca és l'estudi de mecanismes de resistència a aquests fàrmacs dirigits i la cerca de noves combinacions mitjançant els models murins en els que s'han implantat xenografts tumorals procedents d'aquestes pacients.

El Dr. Capellà va revisar l´ingent volum de famílies estudiades en les diferents unitats de consell genètic de l ÍCO i va descriure breument els avenços en la identificació de mutacions germinals que determinen la presencia de síndromes familiars de càncer de colon i mama, l'anàlisi de les variants de significat incert i alguns casos d'èxit en la redefinició de les mateixes com a variants patògenes. També va revisar breument les noves tecnologies de seqüenciació massiva paral·lela que ja s'estan utilitzant actualment i el seu potencial de futur. El Dr. Brunet va remarcar la llarga trajectòria de col·laboració en el diagnòstic genètic i en la recerca en el càncer hereditari entre les dues institucions i com potenciar encara més aquesta col·laboració, ha de permetre obtenir més resultats en alguns dels aspectes clínics dels càncers hereditaris més freqüents. A la vegada, va destacar que junts es podrà fer més fàcilment front als reptes genètics, clínics i socials que suposa la incorporació de les noves tecnologies de seqüenciació massiva. L'estudi del càncer hereditari és un clar exemple on es fa necessari establir aliances per tal de poder compartir el màxim nombre de dades i trobar respostes a moltes de les preguntes que encara ens fem.

Finalment, la jornada la va cloure el Dr. Germà qui va donar una visió estratègica i va parlar de la gran oportunitat que representa actualment la consolidació d´una aliança institucional entre els professionals de l´ICO i el VHIO en el context d´una perspectiva històrica dels darrers 20 anys i del brillant futur que té l'oncologia a casa nostra.