

## MEMORIA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

<b>TITULO DEL PROYECTO</b>	PROYECTO GENOMA CÁNCER INFANTIL. PROGRAMA DE MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL
<b>LABORATORIO</b>	1. UNIDAD DE TUMORES SÓLIDOS INFANTILES 2. UNIDAD DE BIOINFORMÁTICA INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	JAVIER ALONSO
<b>FECHA INICIO</b>	ENERO 2013
<b>ANUALIDAD MEMORIA</b>	SEGUNDO AÑO (ENERO-DICIEMBRE 2014)

### RESUMEN DEL PROYECTO

El Cáncer infantil es una enfermedad genética, de la que se desconocen en gran medida los factores de riesgo y las causas que la desencadenan. Esto la convierte en una enfermedad no prevenible. Afortunadamente, la supervivencia de los pacientes con cáncer infantil en España ha aumentado progresivamente durante las dos últimas décadas, hasta situarse en el momento actual en niveles equiparables a los del resto de países de nuestro entorno socioeconómico.

Sin embargo, todavía existen subgrupos de pacientes con muy mal pronóstico y pacientes que después de una respuesta satisfactoria al tratamiento recaen al cabo de unos pocos años, en la mayoría de las ocasiones con un desenlace fatal. Detrás de estos comportamientos clínicos heterogéneos, se encuentran las características biológicas del tumor. En consecuencia, parece lógico pensar que un conocimiento más profundo de estas características biológicas debería favorecer la identificación de tratamientos más específicos, es decir, personalizados para cada paciente y tumor.

Hoy en día sabemos que el cáncer es una enfermedad muy heterogénea, no ya entre diferentes tipos tumorales, si no lo que es más importante aún, entre tumores del mismo tipo, e incluso existe una gran heterogeneidad entre las células del mismo tumor. Por esta razón, pacientes con tumores aparentemente muy similares desde un punto de vista clínico pueden responder de manera muy diferente al tratamiento. A esta heterogeneidad tumoral hay que sumar también la propia heterogeneidad genética del individuo que puede también condicionar la eficacia del tratamiento.

Hasta hace muy poco, era técnicamente imposible conocer en detalle la identidad genética de cada tumor. Sin embargo, hoy en día ya disponemos de las tecnologías que nos permiten estudiar el tumor con un detalle sin precedentes.

El **objetivo principal** de este proyecto es acercar las nuevas tecnologías de análisis genético y secuenciación masiva al cáncer infantil, lo que permitirá a la postre diseñar tratamientos más personalizados, e implementar progresivamente la llamada medicina personalizada.

El proyecto se ha estructurado en dos fases. En la **primera fase** se ha llevado a cabo un estudio piloto para establecer la metodología y la sistemática más adecuadas con vistas a su implementación clínica. Durante esta primera fase se han llevado a cabo los siguientes estudios: i) análisis genético-molecular exhaustivo en un grupo seleccionado de tumores, utilizando una batería de metodologías de análisis genómico de alto rendimiento, ii) el desarrollo de los flujos informáticos necesarios para el análisis de la información genético-molecular generada e identificación de las alteraciones moleculares presentes en cada muestra tumoral, iii) confirmación y validación de las alteraciones identificadas mediante técnicas alternativas para valorar la sensibilidad y especificidad de los flujos informáticos establecidos, iv) la integración de la información genético-molecular con otras bases de datos (farmacológicas, de ensayos clínicos, etc...) para identificar aquellos tratamientos potencialmente más eficaces y iv) la selección de la información que será incorporada en los informes genéticos para valorar de manera realista la aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos en esta fase piloto.

La información generada durante esta primera fase ha sido utilizada para avanzar en la implementación de este programa en la práctica clínica, que se está llevando a cabo en la segunda fase del programa. Las tareas que se han llevado a cabo en esta **segunda fase** son: i) Identificación de los equipos clínicos multidisciplinares interesados en el proyecto, ii) selección de la herramienta de diagnóstico genético-molecular con mejor relación coste-beneficio, y iii) análisis de los primeros casos.

Tras el análisis de los primeros casos se han encontrado alteraciones en genes frecuentemente mutados en cáncer como NRAS, KRAS, NOTCH1, CREBBP, CTNNB1. Los genes mutados identificados corresponden a genes que están frecuentemente alterados en los tumores estudiados. Podemos por tanto concluir que el abordaje elegido permite identificar variantes específicas del tumor con una elevada sensibilidad. Debido a esto se pueden identificar mutaciones con baja frecuencia y detectar diferentes clones en el mismo tumor.

## Objetivos futuros

Durante las siguientes anualidades (2015 y siguientes) se continuará con el análisis de casos y el desarrollo de nuevas aproximaciones diagnósticas. En particular se pretende abordar los siguientes objetivos:

**Incorporar nuevos hospitales al proyecto.** Durante la próxima anualidad se intentarán incorporar nuevos hospitales al proyecto, con el objeto de incrementar progresivamente el número de casos estudiados.

**Desarrollar los procedimientos para la detección de alteraciones en ADN tumoral circulante (biopsia líquida).** Las células tumorales pueden secretar al medio extracelular fragmentos de ADN que pueden circular por el torrente sanguíneo. Este ADN tumoral circulante (ctDNA) puede ser aislado y su concentración correlaciona con el tamaño tumoral en algunos estudios realizados en tumores de adultos. Además, las mutaciones identificadas en el tumor primario, pueden también ser detectadas en el ADN circulante, lo que puede ser utilizado para monitorizar la repuesta de la enfermedad a los tratamientos. Durante la próxima anualidad comenzaremos a sentar las bases para establecer los procedimientos que nos permitan realizar estas determinaciones.