

Nuestro
compromiso
con **Asturias**

2016



FUNDACION
CAJA RURAL DE ASTURIAS





LABORATORIO DE ONCOLOGÍA MOLECULAR

LOS MEDIOS Y LOS FINES

Los grandes titulares sólo cuentan una pequeña parte de la historia. Detrás de un hallazgo científico **hay años de trabajo diario**, casi nunca suficientemente reconocido. Trabajo que no cabe en un titular.

Estar en el día a día. Eso nos propusimos al iniciar nuestra colaboración con el **Laboratorio de Oncología Molecular del HUCA**. Nos corresponde **aportar los medios**. Las metas sólo se alcanzan paso a paso.

Cada año nuestra Memoria refleja el trabajo realizado. En estas líneas, la doctora **Milagros Balbín** y su equipo dan cuenta **a la sociedad asturiana** del camino recorrido en los últimos doce meses. **Un paso más para lograr sus fines.**

EL FACTOR GENÉTICO

Los trabajos iniciados hace años sobre caracterización genética de tumores cerebrales de origen glial hacen del Laboratorio un centro **pionero en la introducción de determinaciones genéticas moleculares para apoyo asistencial**, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud para el apoyo diagnóstico en estos tumores.

Pronto conoceremos, además, los resultados del estudio realizado con el **Servicio de Oncología Radioterápica** de seguimiento prospectivo de pacientes diagnosticados con este tipo de tumores. También han colaborado **en la realización de una tesis doctoral** del área de Neurocirugía, defendida en octubre en la Universidad de Oviedo ("Factores pronósticos en gliomas de alto grado" por Sayoa Álvarez de Eulate).

EL FACTOR TERRITORIAL

En los estudios de **cáncer de mama y ovario familiar**, el Laboratorio ha realizado un primer análisis genético de una de las nuevas mutaciones “fundadoras” **encontradas en la población de Asturias** con el fin de confirmar su origen único. En este estudio se han aplicado herramientas genéticas para calcular la antigüedad de la mutación. Este trabajo sirvió como **proyecto fin de máster**, “Análisis de haplotipos en familias con alteraciones en genes implicados en cáncer hereditario” de Raquel Capín Fernández para el Máster en Oncología Molecular y Biomedicina de la Universidad de Oviedo. Actualmente está en marcha un **estudio más completo** con el resto de nuevas mutaciones encontradas en Asturias en los genes BRCA1 y 2, en un trabajo que formará parte de la tesis doctoral de otro miembro del equipo, Ana Sánchez Pitiot.

Además, se ha mantenido la colaboración en el proyecto de investigación del doctor Xosé Puente de la Universidad de Oviedo en la **búsqueda de nuevos genes implicados en cáncer de mama y ovario familiar**, en familias que no tienen alteraciones en BRCA1 y/o 2. Desde 2016 se trabaja en la caracterización de **un nuevo gen candidato** en cáncer de mama/ovario hereditario, detectado en un grupo de familias de Asturias, a raíz del conocimiento de la estructura de la población asturiana.

En cuanto a otros estudios de cáncer hereditario, se ha puesto el foco sobre la identificación de alteraciones genéticas en **síndromes de cáncer familiar muy poco frecuentes**; por ejemplo el “tumor teratoide/rabdoide atípico”, participando en una colaboración internacional sobre los pocos casos europeos identificados, **uno de ellos en una familia asturiana**. El laboratorio ha identificado en otra familia de Asturias las alteraciones genéticas implicadas en el **síndrome de DICER1**. El trabajo, en vías de publicación, ayuda a diseñar estrategias de prevención en esta familia.

El acuerdo con **Caja Rural de Asturias** ha permitido contar con la investigadora Lorena Fernández Martínez. Así, colaborando con el Servicio de Dermatología del HUCA y la Unidad de Cáncer Familiar, se ha completado un estudio de **caracterización genética de familias con melanoma hereditario en Asturias**, de próxima publicación en revistas internacionales.

El laboratorio, junto con la Unidad de Cáncer Familiar, también ha participado en un estudio de colaboración con el Instituto Catalán de Oncología para la búsqueda de **nuevos genes implicados en el cáncer de colon familiar**, publicado recientemente en una revista de alto impacto.

ANÁLISIS GENÓMICO

El Laboratorio ha realizado varios trabajos de investigación aplicada, con el doctor Xosé Puente, que han permitido demostrar la utilidad de las **nuevas tecnologías de análisis genómico para apoyar el diagnóstico en cáncer**, en concreto en enfermedades oncohematológicas.

Por una parte, se han caracterizado en profundidad **las alteraciones genéticas presentes en células de la sangre** en dos hermanas gemelas que desarrollaron una enfermedad mieloproliferativa crónica a los 17 años. Del trabajo se deduce que las alteraciones genéticas que causan esta enfermedad ya estaban presentes desde el desarrollo embrionario.

Aunque ya se había descrito que algunas de las alteraciones que causan ciertas leucemias agudas en niños están presentes en el periodo prenatal, este es **el primer estudio** que demuestra que también para enfermedades mieloproliferativas crónicas desarrolladas en etapas más adultas las alteraciones genéticas causantes de las mismas pueden aparecer durante el desarrollo embrionario. **El trabajo se publicó en 2016** en una de las revistas más relevantes del campo de la hematología.

Estas nuevas técnicas moleculares han permitido estudiar en detalle otro caso de enfermedad mieloproliferativa crónica muy poco frecuente: una **leucemia mieloide crónica atípica**. Gracias al análisis genómico a gran escala se ha podido **identificar la causa genética de esta enfermedad** (una nueva translocación entre dos genes), con importantes implicaciones para el tratamiento y seguimiento del paciente. El trabajo está en fase de revisión editorial.

EN COLABORACIÓN

En 2016, el Laboratorio participó activamente y mantiene su colaboración en **trabajos de investigación de grupos del IUOPA** (Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias), **del HUCA y otros equipos nacionales e internacionales**.

Por ejemplo, con el grupo de ORL, ubicado actualmente en la FINBA (Fundación para la Investigación e Innovación Biosanitaria de Asturias), ha llevado a cabo experimentos relacionados con la **determinación de alteraciones genéticas** en paragangliomas de cabeza y cuello y en carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Esto incluye la participación este año en dos nuevas publicaciones del grupo.





También se ha mantenido la contribución al grupo del doctor Ferrando, en la **Universidad de Columbia en Nueva York**, participando en una publicación de su grupo en cuanto al perfil mutacional en leucemias agudas linfoblásticas en recaída.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

El aporte de **Caja Rural de Asturias** ha permitido la adquisición de un equipo de **PCR digital**, que permite aumentar la sensibilidad en determinados diagnósticos oncológicos mediante la técnica denominada **“biopsia líquida”**, de reciente incorporación.

Se ha descrito que algunos pacientes con determinados tumores presentan **material genético del tumor circulando libre** por su torrente sanguíneo, debido a la proliferación y rotura de las células tumorales (ADN circulante). Ese ADN, aunque en cantidades mínimas, puede **aislarse y analizarse** con la metodología adecuada, y así **identificar las alteraciones genéticas** particulares del tumor, lo que puede ayudar en las decisiones terapéuticas. La biopsia líquida es **una de las tecnologías emergentes** más prometedoras, con importantes aplicaciones especialmente en oncología.

Su utilidad se ha puesto de manifiesto recientemente para el **diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares de alto grado**: pueden recibir un tratamiento específico (terapia dirigida) en función de la presencia o no de determinadas alteraciones genéticas en el gen EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). La presencia de estas mutaciones caracteriza la respuesta a dicho tratamiento, por lo que **es obligado su análisis molecular** para el adecuado manejo clínico del paciente.

En aquellos casos en que el acceso al tumor no es posible, la disponibilidad del análisis mediante biopsia líquida está constituyendo un gran avance. El equipo adquirido utiliza **una tecnología de chip nanofluídico de alta densidad** para dividir una muestra de ADN en hasta 20.000 pocillos independientes, en cada uno de los cuales se produce una reacción fluorescente sobre cadenas únicas de ADN. Así se consigue las altas especificidad y sensibilidad requeridas para los estudios con el ADN circulante obtenido mediante la biopsia líquida.

El nuevo equipamiento complementa el ya existente en el Laboratorio de Oncología Molecular del HUCA, lo que permite **adaptarse a las necesidades crecientes** de los nuevos avances y terapias en la lucha contra el cáncer en el Principado de Asturias.

NUEVOS HORIZONTES

Los objetivos vienen marcados por la continuación del trabajo que se ha venido realizando:

- **Incorporación de las técnicas de análisis genómico a gran escala.** Es uno de los objetivos básicos del laboratorio, demostrada su utilidad con la identificación de nuevas alteraciones genéticas en enfermedades oncohematológicas poco frecuentes y que han dado lugar a una mejora en la interpretación y en el manejo de la enfermedad. Es preciso **incorporar estas técnicas para los estudios de cáncer familiar**; esto permitirá ampliar el número de genes a analizar en cada caso familiar y así aumentar el número de familias en los que se resuelve el diagnóstico genético. Este objetivo, planteado para comenzar tras el traslado al nuevo HUCA, ha sufrido retrasos debido a las necesidades de adaptación, actualmente superadas.
- **Potenciación de los estudios con tecnología de PCR digital y biopsia líquida,** técnica de gran aplicabilidad en oncología. Actualmente está en marcha un estudio en colaboración con el doctor José Freije en la Universidad de Oviedo para la utilización de esta tecnología en la **detección precoz de cáncer de mama y ovario**. Otro objetivo primordial es continuar con la puesta a punto de **detección de mutaciones específicas de distintos tumores** mediante esta técnica, ya que se prevé que será muy demandada por los clínicos, al disminuir los riesgos que conllevan las pruebas invasivas. La utilidad de la tecnología de PCR digital no se limita a su aplicación en los estudios con biopsia líquida: es una técnica que puede permitir **aumentar la sensibilidad de otros estudios de seguimiento** de enfermedad mínima residual en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, de ahí que también se plantee el laboratorio las pruebas pertinentes para su incorporación posterior a la asistencia.
- **Participación en controles de calidad externos,** nacionales e internacionales, y formación para la acreditación de calidad.
- **Colaboración en investigación** con otros grupos del IUOPA (en la FINBA), del HUCA, de la Universidad de Oviedo y de otros centros., manteniendo y extendiendo la **aportación de muestras y casos especiales**, así como la experiencia investigadora que permite la realización de estudios en los que el Laboratorio es especialista, estableciendo lazos de colaboración con otros grupos y otras temáticas de investigación cercanas a las suyas.



www.fundacioncajaruraldeasturias.com