	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPC1</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 1 de 8	

# PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL

**Javier Alonso**

Jefe de Área de Genética Humana. Jefe de la Unidad de Tumores Sólidos Infantiles del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: [fialonso@isciii.es](mailto:fialonso@isciii.es)

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
3. BENEFICIOS DEL PROYECTO
4. EQUIPO
5. PLAN DE TRABAJO
6. PRESUPUESTO
7. BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA


NOTA: Este proyecto ha sido puesto en marcha gracias a una ayuda de ASION-La Hucha de Tomás.

## 1. INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer infantil en España es de 900-950 casos/año entre los 0-14 años (950-1250 casos año entre los 0-21 años). Aproximadamente, 150 niños con cáncer por cada millón de niños. La distribución por tipos de cáncer es similar a los de otros países de nuestro entorno y a los de los EEUU. 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. A pesar de ello, el cáncer infantil constituye la primera causa de muerte por enfermedad en la población pediátrica en los países desarrollados.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los diferentes tipos de cáncer infantil, su incidencia y sus tasas de supervivencia de acuerdo a la información suministrada por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (1980-2010). Se puede observar que los dos grupos de tumores infantiles con peor pronóstico son los sarcomas óseos y los sarcomas de partes blandas. Dentro de estos, existen a su vez subgrupos de muy mal pronóstico, como los que presentan metástasis al diagnóstico. En estos subgrupos las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 20%. Por otro lado, en todos los tipos de cáncer existen pacientes que a pesar de responder al tratamiento satisfactoriamente, recaen al cabo de unos pocos años, en la mayoría de las ocasiones con un desenlace fatal.

TIPOS DE CÁNCER INFANTIL	INCIDENCIA (% casos registrados (0-14 años), periodo 1980-2010)	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%, cohorte 2000-2004)
Leucemias	25.2	76
Sistema Nervioso Central	19.6	71
Neuroblastoma	10.1	75
Linfoma no Hodgkin	8.9	81
Sarcomas óseos	8.0	69
Sarcomas de partes blandas	7.5	65
Renales	6.0	86
Linfoma Hodgkin	4.4	97
Células Germinales	3.3	73
Retinoblastoma	2.9	97
Epiteliales	2.2	92
Hepáticos	1.3	72
Otros	0.7	-
<b>TODOS</b>	<b>100</b>	<b>77</b>

	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPCI</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 3 de 8	

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.


### **La heterogeneidad tumor/paciente y la necesidad de terapias personalizadas**

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.

El cáncer es una enfermedad genética, caracterizada por la aparición de mutaciones en los genes implicados en el control de la proliferación celular. Hasta hace muy poco, era técnicamente imposible conocer en detalle la identidad genética de cada tumor. Sin embargo, hoy en día podemos decir que ya disponemos de la tecnología para estudiar el tumor con un detalle sin precedentes. Los principales hitos que están permitiendo este cambio de estrategia son:

- El Proyecto Genoma Humano, gracias al cual conocemos la secuencia de nuestro genoma y por tanto la de los genes que lo componen.
- El desarrollo de las técnicas de análisis genético masivas, que nos permiten analizar muchos genes simultáneamente (secuenciación masiva o secuenciación de nueva generación).
- Y finalmente, el progresivo abaratamiento de estas tecnologías.

Podemos afirmar por tanto que se dan ya las condiciones para el desarrollo de la llamada medicina personalizada, cuyo objetivo es diseñar en cada momento la terapia más adecuada para cada paciente.


	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPCl</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 4 de 8	

## 2. OBJETIVO DEL PROYECTO

El principal objetivo de este proyecto es establecer las bases para comenzar a aplicar las últimas tecnologías en análisis genético al cáncer infantil, con vistas a implementar a medio plazo programas de medicina personalizada.

## 3. BENEFICIOS DEL PROYECTO

- a) Permitirá poner al alcance de los pacientes las últimas tecnologías en el análisis molecular de su enfermedad.
- b) Permitirá elegir con base científica el mejor tratamiento para el paciente en algunos casos. Esto es especialmente importante en el caso de las segundas y terceras líneas de tratamiento, donde la elección del tratamiento se hace en la mayoría de los casos, con poca o nada evidencia científica. Por el contrario, los estudios moleculares masivos nos permitirán identificar posibles dianas terapéuticas y fármacos dirigidos contra ellas, con el consiguiente beneficio para el paciente.
- c) El proyecto incrementará nuestro conocimiento sobre las bases moleculares del cáncer infantil, lo que a su vez redundará en el diseño de estrategias terapéuticas más eficaces.
- d) Este proyecto permitirá desarrollar también nuevas herramientas y flujos de trabajo que podrán ser utilizados en otras iniciativas similares. De esta manera incrementaremos nuestro conocimiento y experiencia en el tratamiento masivo de datos aplicados a la práctica clínica en cáncer infantil.


	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPC1</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 5 de 8	

#### **4. EQUIPO E INSTALACIONES**

El proyecto de investigación se llevará a cabo bajo la supervisión del Dr. Javier Alonso, jefe de la Unidad de Tumores Sólidos Infantiles del IIER-SCIII. Este grupo de investigación tiene una dilatada experiencia en el análisis molecular de tumores sólidos infantiles, particularmente en sarcomas y retinoblastoma. Cabe destacar en este apartado que el laboratorio ha sido recientemente acreditado por ENAC para la realización de estudios moleculares.

Por otro lado, se establecerán vínculos estrechos con los equipos médicos implicados en el tratamiento de cada paciente, tomando como punto de partida las colaboraciones establecidas con muchos de los oncólogos médicos de la SEHOP que el director del proyecto mantiene desde hace años. En este sentido, ya hemos empezado a analizar los primeros casos procedentes de 3 hospitales infantiles.

En cuanto a las instalaciones, el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII, dispone de toda la infraestructura necesaria para el desarrollo del proyecto. En relación a las técnicas de secuenciación masiva, que representan la parte central del proyecto, disponemos de dos secuenciadores MiSeq y NextSeq500 de Illumina, lo que sitúa a este centro en uno de los mejores dotados para el desarrollo de estas técnicas.

	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPC</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 6 de 8	

## 5. PLAN DE TRABAJO

### 1) Puesta a punto de la metodología


El primero de los objetivos de este proyecto es la puesta a punto de la metodología para el análisis genético de los tumores y el paciente. Gracias a la financiación de ASION-La Hucha de Tomás, este objetivo ya ha sido parcialmente cumplido. En particular, han podido ser analizados 7 pacientes mediante la tecnología de secuenciación masiva con paneles de genes.

La puesta a punto se complementará con las siguientes tareas:

- Diseño de paneles de genes complementarios: la tecnología que hemos utilizado se basa en el empleo de un panel de genes comercial con el que se analizan un total de 160 genes implicados en cáncer. Aunque este panel de genes comercial es uno de los más completos del mercado, no incluye algunos genes que se han encontrado mutados en determinados tipos de cáncer infantil. El siguiente objetivo será revisar en detalle la bibliografía existente sobre alteraciones en cáncer infantil y proceder al diseño de un panel de genes complementario que cubra también las alteraciones más relevantes que tiene lugar en cáncer infantil.
- Puesta a punto de la metodología para el análisis de ADN tumoral circulante en sangre (biopsia líquida): una de las ventajas más atractivas de la caracterización genética del tumor es la posibilidad de identificar alteraciones exclusivamente presentes en el tumor, y que en consecuencia pueden ser utilizadas para identificar la presencia de células tumorales en otros tejidos o células tumorales circulantes que puedan dar lugar a metástasis. Además, en los últimos años se están desarrollando tecnologías que permiten la identificación de este ADN tumoral en el plasma de los pacientes, lo que comporta evidentes ventajas. Este tipo de estudios no se han llevado a cabo hasta ahora en cáncer infantil, por lo que será interesante valorar la utilidad de estos nuevos abordajes diagnósticos.

### 2) Selección de pacientes para la realización de los estudios moleculares

La selección de los pacientes se hará en función de varios criterios clínicos y técnicos. En relación a los criterios clínicos, se priorizarán aquellos tumores sólidos con peor pronóstico o con mayor riesgo de recaída. Cada caso será analizado en detalle por el equipo clínico y el equipo de biología molecular, de la forma más personalizada posible. En cuanto a los criterios técnicos, será imprescindible disponer de suficiente material tumoral, obtenido y preservado en condiciones óptimas, y con un elevado porcentaje de


	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPC</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 7 de 8	

células tumorales, con objeto de garantizar el éxito en los estudios moleculares. Serán de especial interés los estudios realizados en muestras tumorales sucesivas del mismo paciente (p. ej. diagnóstico > recaída local > metástasis), ya que nos permitirán conocer la evolución del tumor.

Los estudios moleculares comprenderán el análisis del tumor y del ADN constitucional del paciente mediante secuenciación masiva utilizando los paneles de genes comerciales y los paneles específicamente diseñados para cáncer infantil. Una vez caracterizado el perfil genético del tumor, las alteraciones identificadas serán utilizadas para detectar el ADN tumoral circulante en las muestras de sangre obtenidas del paciente a lo largo del tratamiento. Estas determinaciones nos permitirán valorar la eficacia de los tratamientos.

### **3) Análisis e integración de la información molecular generada. Aplicación clínica.**

El principal problema de las técnicas moleculares de análisis masivo es precisamente el manejo de la enorme cantidad de información generada. Por ello, un aspecto clave del proyecto es integrar la información generada con los estudios genéticos con la proveniente de bases de datos farmacológicas, de ensayos clínicos y bibliográficas. La integración de toda esta información nos ayudará a mejorar las pautas de tratamiento e identificar nuevas estrategias en función de las alteraciones moleculares encontradas.

	<b>PROYECTO MEDICINA PERSONALIZADA PARA EL CÁNCER INFANTIL</b>	<b>REFERENCIA: MPC</b>	
		28 mayo 2015	Ed: 02
		Página: 8 de 8	

## 6. PRESUPUESTO

Este proyecto se inició a finales del año 2012 gracias al apoyo de ASION-La Hucha de Tomás. La financiación otorgada por esta asociación ha posibilitado la contratación de un titulado superior en prácticas durante los años 2014 y 2015, que ha permitido la puesta a punto de la tecnología y el desarrollo de los flujos de análisis.

Una vez que se han dado los primeros pasos en este proyecto, consideramos necesario dar un empuje definitivo al mismo mediante la contratación de un titulado superior doctor que sea capaz de asumir la dirección del proyecto.

El coste de un titulado superior con grado de doctor de acuerdo con las tablas salariales de la administración pública es de 38.800 € incluida la cuota patronal de la seguridad social (28.570 € salario bruto anual para el investigador).

Por lo tanto la cantidad que se solicita para dar continuidad al proyecto es de 40.000 € anuales durante 2 años (Total 80.000 €).

DESCRIPCIÓN	AÑO 1	AÑO 2
<b>PERSONAL</b>		
Titulado superior doctor	40.000	40.000
<b>TOTAL</b>	<b>40.000</b>	<b>40.000</b>