

“MATCH POINT” CONTRA EL CÁNCER DE MAMA



Numerosos estudios confirman que las células madre del tumor (CSCs) son el único nicho celular realmente inmortal del tumor y con capacidad para promover la progresión tumoral. Queremos usar un microRNA para atacar directamente a esa población celular. Induciendo su maduración o diferenciación, esas células perderían su capacidad de división y propagación incontroladas. Pretendemos aportar una nueva perspectiva a la terapia antitumoral disminuyendo la población de células iniciadoras del tumor.

✓ **OBJETIVO**

Mínimo: 5.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ **UBICACIÓN**

Madrid





Descripción

“Desde 1989, la cantidad de mujeres que mueren por cáncer de mama ha disminuido a un ritmo constante gracias a la detección temprana y las mejoras en los tratamientos”.

(<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadisticas>)



¿Qué está ocurriendo?

“Se diagnostica a más mujeres con cáncer de mama que ningún otro cáncer. Se estima que este año se diagnosticará cáncer de mama invasivo a 266.120 mujeres en los Estados Unidos y se diagnosticará cáncer de mama in situ a 63.960 mujeres.

Se calcula que este año se producirán unas 41.400 muertes (40.920 mujeres y 480 hombres) a causa del cáncer de mama.

La tasa de supervivencia a 5 años indica el porcentaje de personas que sobrevive al menos 5 años una vez detectado el cáncer. El término “porcentaje” significa cuántas personas de cada 100. La tasa de supervivencia promedio a 5 años de las personas con cáncer de mama es del 90 %. La tasa de supervivencia promedio a 10 años es del 83 %.

Si el cáncer se encuentra solo en la mama, la tasa de supervivencia relativa a 5 años de personas con cáncer de mama es del 99 %. En este estadio, se diagnostica el sesenta y dos por ciento (62 %) de los casos.

Sin embargo, si el cáncer se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 85 %. Si el cáncer se ha diseminado a una parte distante del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es de 27 %.

Alrededor del 5 % de las mujeres tienen cáncer metastásico cuando se les diagnostica cáncer de mama por primera vez. Aunque el cáncer se encuentre en un estadio más avanzado, los tratamientos nuevos permiten que muchas personas con cáncer de mama mantengan una buena calidad de vida, al menos por un tiempo.”

(
<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadisticas>)





¿Por qué?

La investigación, los nuevos tratamientos, la medicina personalizada, están mejorado considerablemente las estadísticas y en las últimas décadas la mortalidad por cáncer de mama se ha reducido. Los casos de diseminación de células tumorales siguen siendo, por desgracia, los más incontrolables. Si las células iniciadoras del tumor alcanzan otros tejidos y son capaces de desarrollar un tumor secundario, las metástasis son difíciles de eliminar y el cáncer se convierte, en muchos casos, en una enfermedad imposible de combatir.



¿Y ahora qué podemos hacer?

Focalizar la innovación en terapias con nuevos rumbos, con objetivos distintos. Tenemos -y seguimos desarrollando- terapias que frenan la proliferación celular, que bloquean la división de las células tumorales, que inducen parada o senescencia celular... Ahora tenemos que dirigir nuestro esfuerzo a eliminar la población más fuerte, la iniciadora del tumor, la que tiene mayor capacidad de migración e invasión de tejidos, que puede sobrevivir en ambientes más hostiles y desarrollar en ellos tumores secundarios. Esa es la población diana en primera instancia. Una vez diferenciadas y bloqueada su reprogramación maligna, los riesgos disminuirían significativamente y las terapias convencionales podrían ser aplicadas con una mayor eficacia.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Este proyecto es muy ambicioso y pretende responder a la pregunta inicial de la manera más robusta y nítida posible. Para ello, tenemos que abordar la investigación tanto en modelos animales *in vivo* como buscar posteriores explicaciones *in vitro* a los efectos observados. Técnicamente, requiere el mantenimiento y tratamientos de los modelos de la enfermedad en ratones y el abordaje posterior *in vitro*, tanto a nivel celular como desarrollo de organoides.

Con el dinero obtenido en esta propuesta de *crowdfunding* hemos pensado financiar el fungible necesario para llevar a cabo los experimentos celulares y el manejo de organoides. Consideramos que 5.000 euros es la cantidad mínima para realizar los experimentos iniciales. Esta estimación está basada en nuestra amplia experiencia en proyectos previos, también basados en cultivos celulares. La cantidad óptima para cubrir también los estudios en organoides (y



costear el material necesario para cultivarlos, crecerlos y analizarlos) sería de 25.000 euros.

En el caso de que superáramos esa cifra, el proyecto va mucho más allá y la financiación se invertiría fundamentalmente en el análisis histopatológico, bioquímico, génico y transcriptómico (expresión de genes) de las células tumorales, células iniciadoras del tumor, organoides. Esta segunda parte del proyecto es esencial para terminar de contestar la pregunta: necesitamos saber exactamente cómo el microRNA está actuando, qué lo hace distinto de otras terapias anteriores, qué mecanismos bloquea y qué mecanismos activa dentro de las células y cómo responde el nicho tumoral a estas acciones, etc. Esta visión tan detallada solo puede dárnosla el estudio bioquímico intracelular e intercelular, y la tecnología necesaria para abordarlo es muy costosa.



¿Quieres saber más?

La AECC lleva más de 40 años combatiendo el cáncer de raíz, apoyando sin interrupción la investigación básica y la traslacional, financiando los mejores proyectos nacionales, con sistemas de evaluación transparentes y eficaces: <https://www.aecc.es/es>

Nuestro proyecto se enmarca en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO (<https://www.cnio.es/es>). La misión esencial del CNIO es llevar a cabo una investigación de excelencia y ofrecer tecnología innovadora en el ámbito del cáncer al Sistema Nacional de Salud y al Sistema Nacional de Ciencia e Innovación. Con esta finalidad constituyen objetivos estratégicos del CNIO:

- Desarrollar una investigación que permita obtener nuevos y más eficaces métodos de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas.
- Trasladar el conocimiento científico a la práctica clínica, consiguiendo que los avances científicos repercutan lo antes posible sobre nuestro sistema sanitario y, por tanto, sobre el bienestar de los pacientes.
- Transferir la tecnología desarrollada en el CNIO a empresas innovadoras.
- Establecer un sistema de gestión nuevo y más eficaz en el ámbito científico europeo.

El CNIO es uno de los pocos centros oncológicos europeos que destina sus recursos a investigación básica y aplicada bajo un enfoque integrado, favoreciendo la interacción de los programas de investigación básica con los de diagnóstico molecular y de descubrimiento de nuevos fármacos, todo ello apoyado en una sólida infraestructura de equipamientos y servicios técnicos.





Repercusiones del proyecto

El desarrollo del cáncer implica no sólo la pérdida de control de la proliferación celular sino también la pérdida de identidad celular y la diferenciación atrofiada durante el crecimiento del tumor. Hoy en día está ampliamente aceptado que son las células madre del tumor (*cancer stem cells*) las verdaderamente responsables de la inmortalidad del tumor, de su diseminación por el organismo y las mayores contribuidoras al crecimiento del tumor. Por tanto, las terapias basadas en diferenciación (*differentiation-based therapies*), dirigidas específicamente a eliminar la población *stem*, están resurgiendo poco a poco como terapias anti-tumorales muy prometedoras y con gran potencial que, combinadas con las terapias convencionales, podrían tener resultados significativamente mejores que los obtenidos hasta ahora.

Hemos basado el diseño de este proyecto en nuestros estudios de los últimos 4 años, en los que hemos demostrado de manera fehaciente que este microRNA puede favorecer notablemente la diferenciación de células pluripotentes y además bloquear la reprogramación celular, de células ya especializadas a células con carácter pluripotentes. Nuestros resultados, en vías de publicación y patentabilidad, son robustos y muestran con total claridad un efecto sin precedentes. Entendemos que es un método aplicable en terapia anti-tumoral, conceptualmente, los principios de tumorigénesis y reprogramación pluripotente son extremadamente similares y eso nos anima a probar esta molécula diferenciando el cáncer.



Otros datos

El estatus de este proyecto a día de hoy es el siguiente: forma parte de un gran proyecto con 4 años de edad, en el que hemos venido demostrando el potencial de este microRNA en diferenciación y regeneración. Es un proyecto por tanto muy joven, que está en vías de publicación en este momento y se ha presentado en la Oficina de Europea de Patentes, para su evaluación. Su aplicabilidad en cáncer (en concreto se evaluará en modelos de cáncer de mama) es una propuesta realizada por la Investigadora Principal (María Salazar) como primer proyecto autónomo. Ha sido evaluado positivamente por la Agencia Nacional De Evaluación y Prospectiva (ANEP) y elegido por la **AECC** para financiar el salario de la IP durante 2+2 años. Sin embargo, aún no tenemos financiación para costear el proyecto en sí. Dicho proyecto ha sido presentado en varias convocatorias competitivas, del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Universidades, y de otras Fundaciones privadas y estamos esperando su resolución.



Mientras tanto, necesitamos costear los gastos iniciales.



Ubicación



Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)



¿Quién está detrás de este proyecto?



Investigadora principal del equipo: **María Salazar Roa**

Obtuve mi título en Bioquímica en 2004 y desde entonces he trabajado en varias instituciones, tanto en centros nacionales (Universidad Autónoma, Universidad Complutense, en la que obtuve mi Doctorado en 2011, en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-CNIO-) como en instituciones extranjeras, como la Unidad de Fosforilación de Proteínas MRC (Universidad de Dundee, Reino Unido) y Harvard Medical School (Massachusetts, USA). Durante los 10 años de mi carrera científica he publicado más de 35 artículos, la mayoría de ellos en el primer cuartil de su categoría, con más de 6000 citas hasta el momento y un elevado impacto. He participado en más de 20 conferencias nacionales e internacionales, presentando mis proyectos de investigación, invitada como investigadora principal o exponiendo como primera autora.

Durante mi carrera, he obtenido varias becas y ayudas competitivas: por ejemplo, de la Federación de Sociedades Bioquímicas Europeas (FEBS), del Programa Internacional US Fulbright, del MINECO, la Comunidad de Madrid y la Asociación Española contra el cáncer (AECC).

Mis principales líneas de investigación se han centrado en la descripción de las vías moleculares que conectan el estrés de retículo endoplásmico, la autofagia, la muerte celular y el metabolismo, principalmente en el escenario del cáncer y el ciclo celular, y sus posibles aplicaciones en estrategias antitumorales. He publicado como primer autor la mayor parte de este trabajo en revistas de alto impacto, como "Journal of Clinical Investigation" (2009), "Autophagy" (2009), "Cell Death and Differentiation" (2015), "Trends in Cell Biology" (2017), y también como autor principal, en "Nature Cell Biology" (2015) y "Autophagy" (2015), entre otros. En todos esos laboratorios he participado en varios proyectos, ayudando activamente a mis compañeros de laboratorio y también contribuyendo a colaboraciones externas. Algunos de esos trabajos se han publicado en revistas relevantes, como "Cell Death and Differentiation" (2017, 2011), "Embo Journal" (2017), "Scientific Reports" (2016), "Blood" (2015), "Autophagy" (2016), "Nature Cell Biology" (2015), "Clinical Cancer Research" (2015), "Molecular Cancer Therapeutics" (2011, 2009), "Brain" (2011), "Oncogene" (2011), "Glia" (2009), "Cancer Research" (2008), "Neuropharmacology" (2008), "European Journal of Neuroscience" (2006), "Free Radical Biology and Medicine" (2006), etc.

Desde 2014, estoy liderando en el CNIO una nueva línea de investigación dedicada a optimizar la potencialidad de las células madre y mejorar así su capacidad para diferenciarse /madurar a tejidos específicos. Parte de este proyecto está ahora bajo revisión en una prestigiosa revista internacional y su patente fue registrada en la Oficina Europea de Patentes en mayo de 2017, con el objetivo de aplicar esta metodología en medicina regenerativa.



Como parte de esta nueva perspectiva científica que estoy liderando, actualmente co-superviso la Tesis Doctoral de Ana Batalha Filipa Martins además de estudiantes de máster. También participo en varias actividades de divulgación científica y como evaluadora en comités como la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP; España) desde 2015 y el Consejo de Ayudas de Investigación Chino (RGC; China) desde 2017. Además, soy revisora de diferentes revistas científicas internacionales (como “Cancer Research”, “Plos One”, “Cell Reports”, “Theranostics”, “Journal of Cellular Biochemistry”, “Cellular Physiology and Biochemistry”, “Scientific Reports”, “Archives of Toxicology and Biochemical Pharmacology”, “Science Advances” ...) desde 2012.

