



Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer – Línea de Mecanismos Moleculares en el Desarrollo y Progresión del Cáncer

ACTA II Reunión de Genética y Epigenética del Cáncer

Bilbao, 19 de junio de 2008

Participantes

En el grupo de Epigenética y Genética del cáncer participan más de 100 investigadores pertenecientes a 12 Grupos de investigación y 8 Hospitales

A la reunión asistieron miembros de 11 de los grupos que componen la sub-línea de investigación.

Conxi Lazaro PhD Institut Català d'Oncologia
Anna González-Neira PhD (agonzalez@cniio.es CNIO Madrid
Jesus M. Paramio PhD CIEMAT Madrid
Núria Sala, IDIBELL-ICO Barcelona
Ramón García Escudero CIEMAT Madrid
Jesus Paramio CIEMAT Madrid
Rubén Pío Osés CIMA Pamplona
Rosa Miró Universidad Autónoma de Barcelona
Raquel Blanco Fuentes, PhD (CNIO) Madrid
Xabi Agirre CIMA Pamplona
María Gómez Benito (CIMA) Universidad de Navarra, Pamplona
Juan Torres Lanzas Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
Susana Nieto Cerón ospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
Africa García-Orad Carles Dpto. Genética (UPV/EHU) Leioa
Idoia martin Guerrero (UPV/EHU) Leioa
Maialen Martin (UPV/EHU) Leioa
Elisabeth Lopez (UPV/EHU) Leioa

Objetivo

El objetivo de esta segunda reunión ha sido la presentación de los nuevos grupos y de los proyectos abiertos de cada grupo de investigación con la finalidad de buscar líneas comunes de estudio en los que se aborde un problema desde distintos ángulos, compartiendo tecnología infraestructura, muestras y capital humano.

Conclusiones:

La próxima reunión se realizará el 27 de Noviembre en Madrid, será organizada por uno de los dos grupos de Madrid que decidirán el lugar y programa. En esa reunión:

- ❖ Se presentarán los proyectos en curso y propuestas de proyectos
- ❖ Se darán a conocer las colaboraciones ya establecidas y las estancias realizadas para su presentación en la reunión del grupo de Patología Molecular del día 28 de Noviembre.

Presentaciones:

1-“Presentación del Grupo de Cáncer Hereditario de l’Institut Català d’Oncologia (ICO)”

Conxi Lazaro PhD (clazaro@idibell.org ; clazaro@iconcologia.net) Laboratori de Recerca Transnacional, Institut Català d'Oncologia

El Grupo de Cáncer Hereditario tiene como objetivos: 1) Estudiar desde una perspectiva genética, celular y molecular los cánceres hereditarios; 2) Desarrollar y aplicar tecnologías que faciliten el estudio, el diagnóstico y el pronóstico del cáncer hereditario; 3) Identificar y estudiar aspectos clínico-patológicos comunes presentes en las formas más frecuentes de cáncer hereditario; 4) Facilitar el consejo genético de pacientes con predisposición hereditaria al cáncer.

Actualmente el grupo trabaja en cáncer de mama, cáncer de colon y Neurofibromatosis de tipo 1, pero no descarta en un futuro poder aplicar el conocimiento, experiencia y herramientas desarrolladas a otras formas de cáncer hereditario.

1. Descripción de las líneas de investigación

a) Estudio mutacional de genes relacionados con la predisposición hereditaria al cáncer. En concreto, los esfuerzos del equipo en el periodo 2001-2006 se han centrado en el estudio de los siguientes genes: *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH1*, *MLH2*, *MYH*, *NF1* y *TP53*.

b) Puesta a punto de nuevas metodologías para la identificación de mutaciones germinales y somáticas de genes responsables de cáncer hereditario: cDNA single strand conformational polymorphism/heteroduplex analysis (cDNA SSCP/HD), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), conformation-sensitive capillar electrophoresis (CSCE), multiplex microsatellite genotyping.

c) Búsqueda de genes modificadores para el número de neurofibromas utilizando dos aproximaciones distintas. 1) Participación en un proyecto multicéntrico de tipo caso-control dónde se analizan una batería de SNPs de genes candidatos a modificar el número de neurofibromas. 2) Estudio de genes responsables de recombinación mitótica como posibles genes candidatos. Utilización de la levadura como modelo de estudio.

d) Estudio de mutaciones que afectan el splicing del gen *NF1*: 1) análisis de la diversidad de transcritos producidos por la misma mutación; 2) análisis del efecto de diferentes drogas en las proporciones de transcritos; 3) estudio del uso de morfolidos antisentido para el tratamiento de pacientes con mutaciones que producen la inserción de un exón críptico.

e) Participación en un consorcio internacional para la definición del perfil de expresión (transcriptoma) de las células de Schwann derivadas de neurofibromas a partir de microarrays, comparando muestras de neurofibromas dérmicos, células *NF1*(-/-) i *NF1*(+/-) derivadas de neurofibromas, muestras de neurofibromas plexiformes y de tumores malignos (MPNST).

f) Bases moleculares del cáncer colorrectal hereditario: 1) desarrollo e implementación de nuevas metodologías para la identificación de alteraciones genéticas en la Poliposis Adenomatosa Familiar y en el Síndrome de Lynch atendiendo principalmente a las grandes deleciones y reordenamientos. Caracterización funcional de mutaciones *missense* en el gen *APC*.

g) Estudios de correlación genotipo-fenotipo para las diferentes enfermedades estudiadas (Syndrome de Lynch, Poliposis Adenomatosa Familiar y Neurofibromatosis 1).

h) Caracterización de mutaciones somáticas presentes en los distintos tumores asociados a las enfermedades estudiadas e identificación de los mecanismos mutacionales responsables.

i) Evaluación del impacto emocional del consejo genético en predisposición hereditaria a cáncer: 1) Desarrollo y validación de nuevas herramientas para evaluar la preocupación a sufrir cáncer; 2) Evaluar el grado de conocimiento y el impacto emocional de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de consejo genético y cómo se modifican estos parámetros tras la intervención de consejo genético.

2. Descripción de nuevas líneas a implementar

a) Puesta a punto de nuevas metodologías para la identificación de mutaciones germinales y somáticas de genes responsables de cáncer hereditario: single nucleotide polymorphism (SNP) arrays, combinación de “resequencing arrays” y “high-density tiling microarrays”.

b) Estudio de nuevos genes relacionados con cáncer de mama familiar. Estudio molecular de familias BRCA con el objetivo de identificar nuevos genes responsables de casos de mama familiar.

c) Estudio de genes modificadores de cáncer de mama en las familias positivas para mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.

d) Estudio respuesta de pacientes portadores de mutaciones en los genes BRCA a fármacos inhibidores de la poly(ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1).

e) Participación en un estudio caso-control para determinar el papel del gen ATM en cáncer de mama.

f) Estudio de nuevos genes relacionados con la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal no poliposis o síndrome de Lynch. Estudio molecular de familias que cumplen criterios de Amsterdam de CCHNP sin mutaciones de los genes reparadores con el objetivo de identificar nuevos genes responsables implicados en esta forma de cáncer colorrectal hereditario.

g) Estudio de genes modificadores de cáncer colorrectal en las familias positivas con mutaciones en los genes reparadores estudiados (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*).

h) Estudio de nuevas estrategias terapéuticas especialmente encaminadas al tratamiento de pacientes con mutaciones que afectan el correcto splicing del gen *NF1*.

i) Evaluación del crecimiento postraumático tras recibir la confirmación de predisposición hereditaria al cáncer

2-“Propuesta para potenciar estudios de genotipado masivo en cáncer”

Anna González-Neira PhD (agonzalez@cniio.es) Genotyping Unit. CegenHuman Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre

Propuesta para potenciar estudios de genotipado masivo en cáncer

Las variaciones interindividuales en la secuencia pueden explicar las diferencias encontradas en la susceptibilidad a padecer una enfermedad, como puede ser el cáncer, o en la respuesta adversa a un tratamiento farmacológico determinado. De ahí, que el entendimiento de estas variaciones y su relación con esta enfermedad suponga uno de los grandes objetivos en la investigación molecular y sus hallazgos sean de gran utilidad en la clínica práctica.

Las nuevas tecnologías de alta capacidad de genotipado disponibles en el Centro Nacional de Genotipado (www.cegen.org) están jugando un papel crucial no solo porque permiten la realización de estudios de asociación de SNPs en todos los genes del genoma, sino porque posibilitan la detección de variantes estructurales. Estos polimorfismos estructurales que afectan a miles de pares de bases (Copy Number Variants, CNV) pueden extenderse desde menos de una Kb hasta más de una Mb, y desde una sola copia a varias copias de la secuencia. Estudios recientes señalan que estos polimorfismos en número de copia podrían explicar hasta un 20% de la variabilidad genética encontrada en los patrones de expresión. Los genes que presentan diferente número de copias entre individuos pueden ser genes candidatos a incluir en futuros estudios de asociación. Además, estas plataformas de genotipado masivo también permiten identificar modificaciones epigenéticas

que no afectan a la estructura primaria del código genético pero que afecta a las interacciones secundarias jugando un papel crítico en la regulación de la expresión génica a nivel transcripcional. El uso de este tipo de tecnologías está permitiendo grandes avances en el entendimiento del cáncer y en la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Estudios colaborativos empleando estas tecnologías deben ser impulsados desde la red de cáncer.

3-“Inestabilidad cromosómica y cáncer”

Rosa Miró (Rosa.Miro@uab.cat) Universidad Autónoma de Barcelona

La inestabilidad genómica es una de las características distintivas de la célula tumoral. Esta inestabilidad es un proceso dinámico que debe medirse como la aceleración en la tasa de generación de alteraciones y por lo tanto, precisa de métodos de detección específicos. Nuestro grupo se ha centrado en el estudio de la inestabilidad cromosómica presente en una gran mayoría de los tumores sólidos. Hemos diseñado diversas estrategias para medir esta inestabilidad tanto en tejido tumoral como en tejido normal.

Estudio de la inestabilidad cromosómica en líneas celulares y tumores primarios.

La aplicación del test de FISH en células binucleadas en líneas celulares de cáncer colorrectal nos ha permitido no solamente cuantificar la inestabilidad numérica sino también la estructural a partir de la observación de las formas anómalas del núcleo. Nuestros resultados muestran que la tasa de inestabilidad numérica es elevada y se mantiene constante en la línea celular parental y clones derivados de la misma. Actualmente, este tipo de análisis se está aplicando a tumores primarios.

Estudio de la inestabilidad cromosómica en muestras parafinadas. Otra aproximación al estudio de la inestabilidad cromosómica consiste en medir el índice CIN definido como el porcentaje de núcleos que para el número de copias de uno o varios cromosomas difiere del número modal. Este estudio presenta la enorme ventaja de que puede llevarse a cabo mediante FISH en muestras parafinadas. Permite, además, visualizar los micronúcleos, formas anómalas del núcleo y comportamiento de las amplificaciones génicas. Mediante técnicas de inmunofluorescencia proporciona información sobre alteraciones del centrosoma y huso mitótico.

Estudio de la inestabilidad cromosómica en células epiteliales mamarias. Uno de los modelos más interesantes para determinar los mecanismos implicados en la inestabilidad cromosómica es el de las células epiteliales mamarias humanas derivadas de reducciones mamarias no patológicas. El comportamiento de estas células en cultivo permite analizar el papel de la erosión telomérica en la generación de alteraciones estructurales y numéricas proporcionando un modelo ideal para el estudio de la inestabilidad genómica dependiente de disfunción telomérica y su posible relación con el cáncer de mama.

Ofrecemos nuestra experiencia y colaboración a todos los grupos de la red que estén interesados en este tipo de estudios

4-“Perfil de alteraciones en genes supresores y oncogenes en líneas celulares de cáncer de pulmón. Influencia del genotipo en la respuesta a inhibidores específicos”

Raquel Blanco Fuentes, PhD (rblancof@cnio.es) Lung Cancer Group., Spanish National Cancer Centre (CNIO), Molecular Pathology Program

En este trabajo presentamos la correlación entre el perfil de alteraciones genéticas en un panel de líneas de cáncer de pulmón y la sensibilidad a inhibidores de quinasas. Analizamos, en un panel de 88 líneas celulares de cáncer de pulmón de distintos tipos histológicos, las alteraciones genéticas más frecuentes descritas para el cáncer de pulmón (*TP53*, *P16*, *KRAS*, *RB*, *CMET*, *EGFR*, *ERBB2*, *LKB1*, *MYC*, *PTEN*, *NRAS*, *AKT* y *PIK3CA*) mediante secuenciación directa o PCR cuantitativa a tiempo real. *TP53* fue el gen que más frecuentemente alterado seguido de alteraciones en *RB* o *P16* que presentan también una alta frecuencia. En cambio, las alteraciones en algunos oncogenes como *BRAF*, *ERBB2* y *CMET* fueron infrecuentes. A continuación se analizó la sensibilidad de 10 líneas celulares a inhibidores de PI3K (LY294002), mTOR

(Rapamicina), C-MET (PHA665752) y EGFR (Erlotinib). Los ensayos de viabilidad celular permitieron calcular los valores de IC 50 para cada una de las líneas y cada uno de los inhibidores. Las líneas más sensibles a inhibidores de EGFR (Erlotinib), PI3K (LY294002) y CMET (PHA665752) fueron aquellas con alteraciones en solitario en *ERBB2* (amplificación), *PTEN* (delección) y *CMET* (amplificación), respectivamente. También probamos como, el tratamiento con erlotinib, sensibiliza las células al inhibidor de PI3K (LY294002) en una línea celular doble mutante *EGFR/PTEN*. En resumen, mostramos la eficacia de la terapia dirigida contra vías de señalización genéticamente alteradas, así como la importancia del desarrollo de terapias combinadas

5-"Activación del sistema del complemento en cáncer de pulmón"

Dr. Rubén Pío Osés (rpio@unav.es) Departamento de Bioquímica, Área de Oncología. CIMA Facultad de Medicina, Universidad de Navarra

El laboratorio de Biomarcadores del Área de Oncología del CIMA está interesado en los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón. Este grupo centra su trabajo en dos líneas de investigación: la búsqueda de nuevos marcadores diagnósticos o pronósticos y el estudio de la relación entre inflamación y cáncer. Respecto a este último aspecto, un importante mecanismo mediador de la inflamación es la activación del sistema del complemento. Este sistema forma parte de la inmunovigilancia del organismo frente al desarrollo tumoral, sin embargo, los tumores a menudo escapan a sus efectos. Mediante estudios *in vitro* e *in vivo* hemos demostrado que las células de cáncer de pulmón son reconocidas por el sistema del complemento. Sin embargo, al mismo tiempo presentan una alta eficacia en el control de la activación, limitando sus efectos sobre la célula tumoral. Nuestro grupo ha realizado diversos trabajos implicando a inhibidores del complemento solubles en el control de la activación del complemento sobre la célula tumoral; en concreto, uno de los inhibidores más eficaces utilizados por las células tumorales de pulmón es el factor H. La expresión de este inhibidor podría incluso limitar la eficacia terapéutica de anticuerpos monoclonales con capacidad de activar el complemento. En el futuro trataremos de delimitar de manera más precisa la dinámica de activación del complemento tanto en célula normal como tumoral para poder identificar los puntos de regulación diferenciales entre ambos sistemas, al mismo tiempo caracterizaremos la implicación de la activación del complemento y su modulación en la respuesta antitumoral utilizando anticuerpos monoclonales aprobados para la terapia del cáncer de pulmón

6- "Obtención de una firma como predictor genómico de metástasis de cáncer de mama humano a partir de tumores inducidos por la eliminación específica de Tp53 en epidermis de ratón"

Ramón García Escudero, Molecular Oncology Unit, Division of Biomedicine, Department of Basic Research, CIEMAT

La delección somática de *Trp53* en epitelios estratificados de ratón induce el desarrollo espontáneo de carcinomas escamosos, que se acelera por la delección combinada con *Rb1*. Mediante análisis de expresión génica global, hemos elaborado una firma de tumores de ratón deficientes en *p53*, que permite la comparación con datos de microarrays de cáncer humano. Los resultados demuestran que la firma de ratón recapitula las características moleculares de muestras humanas con mutación en *p53*, de muestras de cáncer no diferenciadas y agresivas de diferentes localizaciones anatómicas, y de células madre embrionarias humanas. Además, hemos desarrollado una firma de 40 genes que predice con precisión el comportamiento clínico de pacientes de cáncer de mama humano, mediante un nuevo método que combina la firma *p53* de ratón con análisis de regresión de Cox de microarrays de muestras de cáncer humano. De manera remarcable, este predictor genómico es independiente de variables clínicas pronósticas usadas normalmente, lo que sugiere su potencial aplicación clínica. En resumen, análisis de microarrays validan los modelos de tumores *p53* de ratón como herramientas prometedoras de ensayos preclínicos de terapias dirigidas contra tumores humanos agresivos. Además, proponemos que el método descrito para desarrollar el

predictor, basado en comparación entre especies, podría ser usado para predecir comportamiento clínico de otros tipos de cáncer humano.

7- "Alteración de los mecanismos epigenéticos en la Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Aguda Linfoblástica"

Xabi Agirre) Universidad de Navarra. Pamplona

8 "microRNAs regulados por EVI1 en leucemia mieloide aguda"

María Gómez Benito Dpto. de Genética F. de Ciencias y Medicina (CIMA) Universidad de Navarra, Pamplona

El gen EVI1 (*ecotropic viral integration site 1*) codifica un factor de transcripción con importantes funciones tanto en el desarrollo normal como en leukemogénesis. EVI1 es un gen muy conservado evolutivamente y que presenta un patrón de expresión restringido temporal y espacialmente. Así en el organismo adulto humano su expresión es prácticamente nula en músculo esquelético y médula ósea, mientras que si se expresan niveles bajos en intestino delgado, colon, timo, bazo, corazón, cerebro, testículos y placenta y niveles más altos en pulmón, riñón, útero, próstata y estómago. La re-expresión de EVI1 en células de la médula ósea en pacientes de leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* (con o sin reordenaciones 3q26) es considerada en todo caso como un factor de mal pronóstico, poca o nula respuesta a la quimioterapia y una menor supervivencia. Sabemos que EVI1 puede unirse a secuencias específicas de DNA a través de sus dos dominios de dedos de zinc de modo independiente, y también interaccionar con activadores y represores transcripcionales. Además, podría activar la vía PI3K/Akt y bloquear la vía JNK y la apoptosis inducida por estrés. Estos mecanismos podrían ser responsables de la peor supervivencia de los pacientes con sobre-expresión de EVI1. Sin embargo, todas estas interacciones solo se han demostrado *in vitro* y de forma independiente en diferentes trabajos. El papel concreto que EVI1 desempeña en los desórdenes mieloides todavía no se conoce bien, y tampoco se conocen bien todas las vías a través de las cuales EVI1 promueve la transformación leucémica. Podrían existir otras vías adicionales de señalización.

Los microRNAs (miRNAs) son una fuente endógena de RNAs pequeños de doble cadena muy conservados evolutivamente y cuya principal función es la regulación génica a nivel post-transcripcional. Al igual que EVI1, los microRNAs presentan un patrón de expresión regulado temporal y espacialmente, y muchos de ellos están implicados en procesos de desarrollo y diferenciación celular.

Hasta la fecha, existen muy pocos datos sobre factores de transcripción que regulen la expresión de microRNAs, por lo que nosotros nos planteamos estudiar la posible regulación de microRNAs por EVI1 y su implicación en el proceso de desarrollo, diferenciación celular y leukemogénesis. Para ello, hemos analizado la expresión de EVI1, a nivel de mRNA y proteína, en líneas celulares de LMA y las hemos clasificado en dos grupos (EVI1+; expresan EVI1 y EVI1-; no lo expresan). En estas mismas líneas hemos cuantificado la expresión de 250 miRNAs maduros diferentes y usando el programa BRB ArrayTools y los métodos Class Comparison y SAM hemos identificado 5 miRNAs diferencialmente expresados entre los dos grupos de células. De ellos hemos fijado nuestra atención en los tres más significativos (2 de ellos miembros de una misma familia y el tercero miembro del mismo cluster que uno de los anteriores). Estos tres microRNAs han sido implicados en procesos de desarrollo, proliferación celular y apoptosis, al igual que EVI1.

En primer lugar, hemos estudiado las putativas regiones promotoras de estos microRNAs (1000 pb corriente abajo del sitio de inicio de la transcripción) y usando programas bioinformáticas como TFBind y Transfac hemos identificado varios sitios de unión para EVI1 en estas regiones. Posteriormente, hemos empleado la técnica de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP assay) usando un anticuerpo específico para EVI1 y hemos demostrado que EVI1 se une corriente debajo de estos 3 miRNAs. Actualmente, estamos caracterizando que sitios de unión son claves en la interacción EVI1-DNA y cuales son secundarios. Además, al silenciar la expresión de EVI1 en

nuestras líneas, disminuyen los niveles de estos miRNAs y ahora estamos poniendo a punto la sobre-expresión de EVI1 en líneas que no lo expresan.

Por otro lado, queremos estudiar el papel desempeñado por estos miRNAs en LMA, ya que creemos que podrían estar implicados en mielopoyesis e incrementar la supervivencia de las células tumorales. Hemos utilizado diferentes programas (Miranda, PicTar, TargetScan y la miR-Sanger) para identificar potenciales dianas de estos miRNAs. Actualmente estamos realizando los ensayos funcionales de sobre-expresión de miRNAs e inhibición de su actividad y evaluando el efecto que esto tiene no solo en los niveles de las proteínas diana, si no también en la supervivencia celular.

Finalmente, hemos encontrado que dos de estos tres miRNAs son capaces de regular los niveles de Evi1 post-transcripcionalmente, constituyendo así un microcircuito que ayuda a entender mejor como se consigue esa regulación temporal y espacial de los niveles de expresión de ambos, EVI1 y miRNAs, durante el desarrollo y la diferenciación celular.

9-"Susceptibilidad genética al cáncer gástrico: estudios de asociación en curso y planes de futuro"

Núria Sala, PhD (nsala@iconcologia.net) Laboratori de Recerca Translacional i Unitat de Nutrició, Ambient i Càncer Institut Català d'Oncologia, IDIBELL-ICO

Después de recordar la composición y objetivos de nuestro grupo, se presentaron los proyectos y líneas de investigación en curso y las perspectivas de futuro, haciendo especial referencia a aquellos aspectos que puedan ser de interés para futuras colaboraciones. Del proyecto "Factores genéticos, ambientales y de expresión fenotípica asociados a la progresión de lesiones precursoras de cáncer gástrico y de úlcera péptica en una población española de alto riesgo" (FIS PI 030077) se destacó la disponibilidad de biopsia gástrica inicial y después del periodo de 10-15 años de seguimiento, de los pacientes incluidos. Este material, junto con la información obtenida sobre susceptibilidad genética, puede ser de interés para futuros estudios citogenéticos, inmunohistoquímicos y de expresión génica que permitan ahondar en los mecanismos moleculares asociados a la progresión de las lesiones gástricas.

Otro proyecto en curso es "Aductos aromáticos del ADN, susceptibilidad genética y riesgo de cáncer de pulmón, estómago, mama y colon y recto" (FIS PI 051392). Este estudio caso-cohorte, realizado con la población EPIC española, pretende analizar la asociación entre polimorfismos (tagSNPs y polimorfismos funcionales no analizados en HapMap) de genes del metabolismo de carcinógenos y de los mecanismos de reparación del DNA, niveles de aductos aromáticos del DNA en linfocitos y riesgo de distintos tipos de cáncer en la población EPIC española. Se aprovecha para recordar las características de la cohorte EPIC que en España incluye unos 40000 individuos de población general, incluidos entre 1992 y 1998, de los cuales se dispone de material biológico (plasma, suero, eritrocitos y *buffy coat* del momento de recogida de la muestra), información detallada sobre dieta, estilos de vida, datos clínicos y un seguimiento de su historia clínica, especialmente cáncer.

Finalmente se expone el interés en continuar la segunda fase del proyecto EurGast, sobre cáncer gástrico (CG) en la población EPIC Europea, tomando como punto de partida los resultados de la primera fase. Éstos, si bien permitieron identificar algunas asociaciones significativas con polimorfismos genéticos e incluso se observaron algunas interacciones con factores ambientales, también se concluyó que el tamaño muestral era insuficiente para identificar asociación con el tipo histológico y con la localización del CG y para identificar interacciones significativas entre factores genéticos y factores ambientales. En el Eurgast II, se utilizarán plataformas de genotipado de alto rendimiento para analizar, a 450 casos de CG y sus respectivos controles (n=1800), genes y polimorfismos (tagSNPs y polimorfismos funcionales no analizados en HapMap) con resultados no concluyentes en el EurGast I o pertenecientes a vías de cancerogénesis gástrica no analizadas en el primer proyecto. También estamos interesados en analizar con mayor profundidad aquellos loci en los que se ha confirmado la asociación con el CG y en analizar la asociación entre CNVs y SNPs en miRNAs y sus secuencias diana en genes de la cancerogénesis gástrica, y CG. Finalmente, trabajamos en la creación de un consorcio internacional de cohortes de CG que permita realizar un análisis global del genoma (GWA) e identificar nuevos genes y vías de cancerogénesis gástrica.

10 -“Correlación fenotipo-genotipo en cáncer de mama triple negativo”

José I. Mayordomo (josemayordomo@hotmail.com) Hospital Clínico Universitario, Zaragoza
Excuso su ausencia a la reunión

11- “Genes de reparación de la doble cadena su implicación en cánceres hematológicos”

A. García-Orad Carles (afrika.garciaorad@ehu.es) Universidad del País Vasco/ EHU

Presentó el grupo de Trabajo en el que participa la universidad y 5 hospitales del País Vasco (Cruces, Basurto, Galdacano, Txagorritu, Santiago, Aranzazu) con un total de 15 investigadores.

Presento los resultados del trabajo ya finalizado del grupo de la UPV en colaboración con el Clinic de Barcelona E Campos y el Hospital de Txagorritxu la Dra Mait e Ardanaz en el que se ha estudiado las características genéticas de los individuos que pueden dar susceptibilidad a desarrollar Leucemia Linfática Crónica (LLC). El estudio se ha realizado en más de 746 pacientes y más de 740 controles. Nuestro grupo se ha centrado en los genes de reparación de la doble cadena NHEJ en los que se han analizado 82 SNPs. ATM, ATR, DCLRE1C, XRCC5, XRCC6, XRCC7, XRCC4 and LIG 4, que codifican para ATM, ATR, Artemis, Ku80, Ku70, DNAPKcs, XRCC4 and LIG4 Nuestros resultados sugieren que existen variantes de ATM que confieren una cierta susceptibilidad a desarrollar LLC.

Además de este proyecto se presentaron otros asociados a mecanismo de acción de nuevas drogas. Inhibidores de las desacetilasas de histonas en linfomas Hodgkin, que se esta realizando en colaboración con JF Garcia del M. De Anderson y MA Piris y Margarita Sánchez Beato del CNIO y Mecanismo de acción de los inhibidores del proteosoma en colaboración con J. Gonzalez Castaño de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Y otros más clínicos caracterización molecular, genética y epigenética y su implicación en el diagnóstico y tratamiento en Leucemias linfoblásticas agudas (UPV. , Hospital de cruces Dra A. Navajas, MA Piñan, A. Lopez) y en Carcinomas Difuso de Células grandes (H-. Aranzazu ,M. Vaquero; Galdacano I Zabalza)

Oferto la colaboración de todos los grupos de hospitales para obtención de muestras y las infraestructuras de los servicios generales de la universidad. Microdisección con láser, microscopia con focal, microscopia electrónica y de barrido, genotipado secuenciación arrays expresión.