

## PROPUESTA 1. Cáncer de pulmón de célula pequeña: Redes biológicas y medicina personalizada

### Coordinadores de la propuesta

Nombre y apellidos: Dr. Luis Paz Ares

Centro de investigación: Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12)

Nombre y apellidos: Dr. Marcos Malumbres

Centro de investigación: Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)

### Objetivo principal del proyecto

Este proyecto pretende aumentar el esfuerzo investigador en España sobre esta enfermedad, actualmente con índices de supervivencia muy bajos y sin terapias efectivas, con el fin de entender sus características y desarrollar nuevas estrategias para el cuidado de los pacientes.

### Resumen del proyecto

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) representa del 10 al 15% de todos los cánceres de pulmón. Por lo general, sigue un proceso clínico agresivo caracterizado por un rápido crecimiento tumoral y diseminación metastásica temprana. La tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 10% para todos los estadios y menos del 1% para estadios avanzados. Aunque el SCLC está fuertemente asociado con la exposición al tabaco, no está clara la relevancia de otros factores de riesgo. A pesar de los recientes esfuerzos genómicos, no se han encontrado alteraciones genómicas que impulsen terapias personalizadas. El objetivo de esta propuesta es descubrir y evaluar estrategias de tratamiento novedosas y personalizadas para SCLC, mejorando en última instancia la supervivencia y calidad de vida del paciente. Para ello, este proyecto generará un entramado nacional de centros clínicos y laboratorios de investigación centrados en el estudio de las bases biológicas de la progresión tumoral en pacientes, y la evaluación de posibilidades terapéuticas. El proyecto usará una red extensa de estudio de pacientes en una representación amplia de comunidades autónomas, ofreciendo la posibilidad de estudios genómicos avanzados que todavía no se han implementado en la rutina clínica. Por último, la propuesta combinará estos esfuerzos con investigación molecular, celular y computacional avanzada que incluye nuevas estrategias terapéuticas para alteraciones asociadas con el cáncer que no pueden ser tratadas con los tratamientos actuales.

### Definición del equipo de investigación multidisciplinar que se desea formar

El grupo de investigación estará formado por oncólogos médicos e investigadores clínicos y traslacionales, junto con expertos en biología molecular, celular y computacional, e inmunología.

## PROPUESTA 2. Inmunoterapia adyuvante/neoadyuvante y vacunas contra el cáncer para mejorar la supervivencia del carcinoma hepatocelular

### Coordinadores de la propuesta

**Nombre y apellidos:** Dr. Josep M Llovet Bayer

**Centro de investigación:** Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS)

**Nombre y apellidos:** Dr. Xosé R Bustelo

**Centro de investigación:** Centro de Investigación del Cáncer (CSIC - Universidad de Salamanca)

### Objetivo principal del proyecto

Aumentar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma hepatocelular en estadios iniciales resecaados, mediante tratamiento neoadyuvante/adyuvante y vacunas contra el cáncer. Los estudios moleculares y experimentales determinarán los mecanismos de resistencia terapéutica y las alternativas para resolverlos.

### Resumen del proyecto

Las hipótesis del estudio se fundamentan en que a) la combinación de inmunoterapia y una vacuna contra el cáncer personalizada basada en RNA como tratamiento neoadyuvante/adyuvante reportará beneficios clínicos relevantes en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con resección, y b) mediante estudios genéticos de última generación, y estudios con organoides derivados de pacientes y modelos experimentales sofisticados, se identificarán tratamientos para superar la resistencia a los fármacos actuales. Los objetivos y métodos son:

**Objetivo #1 (estudio clínico):** Ensayo fase II (AECC-HCC-trial) que evaluará la eficacia y seguridad de la combinación del régimen atezolizumab con bevacizumab sólo o seguido de vacuna RNA personalizada, en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con resección y con alto riesgo de recidiva. El ensayo evaluará la supervivencia libre de recurrencia, la respuesta patológica y la seguridad del tratamiento. Se compararán 3 brazos: atezolizumab + bevacizumab adyuvante (12 meses), atezolizumab + bevacizumab neoadyuvante (2 meses) y adyuvante (10 meses) y atezolizumab + bevacizumab neoadyuvante (2 meses) y adyuvante (10 meses) junto a la vacuna personalizada.

**Objetivo #2 (estudio molecular):** Determinar los factores moleculares asociados a la recidiva mediante estudios de secuenciación celular y espacial, análisis transcriptómicos y mutacionales, de microbioma y desarrollar biomarcadores mediante algoritmos de inteligencia artificial.

Objetivo #3 (estudio experimental): Estudiar los mecanismos de respuesta y resistencia a los tratamientos mediante una plataforma de microfluidos para testar fármacos en organoides derivados de pacientes (sangre o tejido), e identificar tratamientos para pacientes no respondedores. Asimismo, generaremos xenoinjertos derivados de pacientes para validar los tratamientos identificados.

### **Definición del equipo de investigación multidisciplinar que se desea formar**

El equipo de investigación tiene dos componentes principales:

- a) Investigadores involucrados en el ensayo clínico (objetivo #1): incluye médicos hepatólogos, oncólogos, inmunólogos, radiólogos, patólogos, así como personal de enfermería y coordinadores de ensayos clínicos. Se estima involucrar unos 15 centros y en cada centro habrá 2 coordinadores (un cirujano y un médico). Esta parte estará liderada por un coordinador del proyecto y un coordinador-adjunto
- b) Investigadores involucrados en los estudios moleculares (objetivo #2) y experimentales (objetivo #3). Se involucrarán investigadores de unos 10 centros de investigación expertos en estudios moleculares y experimentales. Estos investigadores son doctores en medicina, biología, biomedicina, biotecnología, inmunología y otras disciplinas del área biomédica. En cada centro habrá 1 coordinador. Esta parte estará liderada por los dos coordinadores del estudio, uno supervisando la parte molecular y el otro la parte experimental

Se creará un comité ejecutivo del estudio compuesto por 10 personas: los 2 coordinadores, el coordinador-adjunto, 3 representantes del ensayo clínico (1 cirujano, 1 hepatólogo y 1 oncólogo), 3 representantes de los estudios moleculares y experimentales, un coordinador científico, así como una secretaria.

## PROPUESTA 3. IRIS: Identificación del riesgo integrado en cribado de cáncer de pulmón

### Coordinadores de la propuesta

**Nombre y apellidos:** Dr. Luis Seijo Maceiras

**Centro de investigación:** Cancer Center Clínica Universidad de Navarra (UNAV-CCUN)

**Nombre y apellidos:** Dr. Luis Montuenga Badía

**Centro de investigación:** Cancer Center Clínica Universidad de Navarra (CIMA-CCUN)

### Objetivo principal del proyecto

El objetivo principal del proyecto es reducir la mortalidad por cáncer de pulmón optimizando el cribado, mejorando los criterios de inclusión en el mismo, reduciendo los falsos positivos y falsos negativos y desarrollando herramientas multi ómicas para la caracterización del nódulo pulmonar e identificación de individuos con riesgo de padecer cáncer de pulmón.

### Resumen del proyecto

El proyecto IRIS tiene como objetivo reducir la mortalidad por cáncer de pulmón optimizando el cribado de esta enfermedad, mejorando los criterios de inclusión en el mismo, reduciendo los falsos positivos y falsos negativos y desarrollando herramientas multi ómicas para la caracterización del nódulo pulmonar e identificación de individuos con riesgo de padecer cáncer de pulmón. Se trata de explotar científicamente el proyecto Cassandra, primer estudio piloto multicéntrico de cribado de cáncer de pulmón en nuestro país que incluirá más de 40 centros de la red pública de hospitales y que cribará a entre 30 y 50.000 individuos en 5 años. Serán claves en este contexto la búsqueda de biomarcadores y su validación clínica, el uso de la inteligencia artificial para combinar imagen con datos epidemiológicos, clínicos y analíticos para refinar el conocimiento de la enfermedad, mejorar los criterios de inclusión en el cribado, y reducir el número tanto de falsos positivos como el sobre diagnóstico de la enfermedad. Asimismo, analizaremos con especial atención subcohortes de sujetos de mayor riesgo, como, por ejemplo, aquellos que padecen enfisema o EPOC. Valoraremos también el impacto en la mortalidad de las técnicas mínimamente invasivas en la resección de tumores detectados en el contexto de cribado. Finalmente, se investigará a nivel preclínico la incorporación de nuevas tecnologías basadas en nanoanticuerpos marcados, para optimizar la detección precoz del cáncer de pulmón.

## **Definición del equipo de investigación multidisciplinar que se desea formar**

El equipo multidisciplinar incluirá a reconocidos investigadores nacionales e internacionales dedicados a la investigación básica y traslacional con la participación de neumólogos, radiólogos, cirujanos torácicos, expertos en inteligencia artificial, y oncólogos.

## PROPUESTA 4. Cáncer de páncreas: medicina basada en el conocimiento

### Coordinadores de la propuesta

**Nombre y apellidos:** Dra. Teresa Macarulla Mercadé  
**Centro de investigación:** Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO)

**Nombre y apellidos:** Dr. Francisco X. Real Arribas  
**Centro de investigación:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

### Objetivo principal del proyecto

PANCARE va a contribuir a disminuir la mortalidad por cáncer de páncreas en España llevando a cabo investigación puntera y favoreciendo la mejor medicina de precisión y el acceso de los pacientes a los ensayos de nuevas estrategias terapéuticas.

### Resumen del proyecto

PANCARE combinará proporcionar a los pacientes acceso a una medicina de precisión con análisis genómicos longitudinales novedosos con relevancia pronóstica y predictiva. El estudio de la interacción entre las células tumorales y el microambiente será la base para analizar en profundidad los mecanismos responsables de la resistencia al tratamiento, con un énfasis especial en la ruta de señalización del oncogen KRAS. Estos estudios integrarán el conocimiento sobre el papel de factores sistémicos, incluyendo el papel de los procesos metabólicos (p.ej., caquexia) e inflamatorios implicados en cáncer de páncreas. Nuestra acción se acompañará de la creación de un biobanco de muestras y datos que facilitará el acceso de otros investigadores de instituciones españolas e internacionales para acelerar el progreso científico. Entre los principales valores del proyecto estarán el contribuir a formar la próxima generación de profesionales competentes en el tratamiento y la investigación del cáncer de páncreas, así como aumentar la concienciación médica y social acerca de esta enfermedad y los factores de riesgo asociados.

### Definición del equipo de investigación multidisciplinar que se desea formar

El equipo investigador del proyecto PANCARE está formado por un grupo multidisciplinar de médicos e investigadores clínicos y básicos con una fuerte orientación traslacional. El equipo incluye un grupo de profesionales balanceado en cuanto a género y edad, procedentes de los ámbitos de la oncología médica, cirugía, epidemiología, biología celular y molecular, análisis de datos y biología computacional, entre otros. Los miembros del equipo realizan su labor profesional en múltiples comunidades autónomas españolas. El equipo tiene una larga trayectoria clínica y de investigación en cáncer y una amplia visibilidad internacional.

Asimismo, integraremos nuestra actividad con la de grupos cooperativos y sociedades científicas nacionales y las asociaciones de pacientes.

## Dudas

Para la resolución de **dudas acerca de la convocatoria** dirigirse a la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer:

Tel: 900 100 036

Email: [fundacion.cientifica@contraelcancer.es](mailto:fundacion.cientifica@contraelcancer.es)