

Grupo de investigación del cáncer del desarrollo [cáncer infantil]

Datos más relevantes del ejercicio 2018

Información para donantes y familias de pacientes



El laboratorio celebra sus 15 años de actividad

En el año 2018 **hemos celebrado los 15 años de la puesta en marcha del Laboratorio de Investigación del Cáncer del Desarrollo** (cáncer infantil) del Hospital Sant Joan de Déu. Durante todos estos años, gracias al esfuerzo inagotable de oncólogos e investigadores, así como del enorme apoyo aportado por las familias y asociaciones de pacientes, **hemos alcanzado logros importantes que valen la pena destacar.**

Inicialmente, la actividad se concentró en mejorar la capacidad diagnóstica de nuestros pacientes **incorporando toda la tecnología que permite actualmente el diagnóstico molecular más preciso de cada uno de los tumores.** Este fue un paso clave para, en primer lugar, identificar de manera más precisa los diversos subtipos de enfermedades y, en segundo lugar, para poder iniciar un camino de mejores tratamientos. Así, a modo de ejemplo, nuestro laboratorio ha colaborado en la identificación de mutaciones específicas que definen enfermedades como el tumor difuso de tronco (DIPG), la histiocitosis de células de Langerhans, los diversos subtipos de meduloblastoma o de las leucemias.

Es **destacable el caso del meduloblastoma**, un tipo de tumor cerebral, para el que **hemos desarrollado una técnica de clasificación rápida, fiable y accesible a laboratorios de todo el mundo** a través de una plataforma digital que gestionamos desde nuestro centro. De esta manera facilitamos el diagnóstico preciso de los cuatro subgrupos de esta enfermedad lo que permite que los pacientes puedan tratarse de manera adecuada de acuerdo con las exigencias actuales. En el caso de las leucemias, el esfuerzo se ha centrado en liderar la estandarización de las diferentes técnicas que se aplican en toda España, así como en la mejora de los indicadores de seguimiento de la enfermedad mínima residual de los pacientes.

Si obtener un diagnóstico preciso es crucial, también lo es poder pronosticar cómo evolucionará cada paciente y cómo responderá a una terapia u otra. **En el campo del pronóstico también se ha hecho un trabajo muy relevante** en enfermedades como el neuroblastoma (tumor sólido extracranial más frecuente en niños) o el sarcoma de Ewing, un tumor óseo que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes.

Por último, pero no menos importante, gracias al trabajo realizado durante todos estos años, **hemos podido ofrecer tratamientos claramente diferenciales, algunos de ellos únicos en el mundo**, dentro del marco de los ensayos clínicos, algunos de ellos promovidos



por nuestro propio centro. Estamos hablando de terapias tan reconocidas actualmente como el **CART-19, para las leucemias refractarias, o el anticuerpo anti-GD2 humanizado hu3F8, para pacientes con neuroblastomas** de mal pronóstico. También son destacables los diferentes protocolos de tratamiento del sarcoma de Ewing generados por nuestro grupo y llevados a cabo en el marco del grupo colaborativo GEIS, la terapia con cisplatino e irinotecán para gliomas de bajo grado (tumores cerebrales), la vacuna con células dendríticas para el glioma difuso de tronco (DIPG) o el ensayo con virus oncolíticos para el tratamiento del retinoblastoma, un tumor ocular que afecta a niños pequeños. Este último trabajo ha sido **portada**

en enero de 2019 en la revista *Science Translational Medicine* y uno de sus investigadores, el Dr. Guillem Pascual, ha sido galardonado con el premio más prestigioso que existe en el campo de la oncología infantil para un investigador joven en formación.

Todo este trabajo hubiese sido imposible sin una total integración de los diferentes actores que permiten seguir avanzando en el conocimiento de estas enfermedades. No sólo hablamos de los investigadores, sino también de los oncólogos, los patólogos, los radiólogos, los cirujanos, las enfermeras, los bioinformáticos... y, sobre todo, de tantas familias afectadas. **Entre todos se ha alcanzado el aspecto clave que define nuestro modelo, muy**

difícil de conseguir: borrar la frontera entre el hospital y el laboratorio, entre los “clínicos” y los “básicos”. Todos los implicados hemos entendido que formamos parte del ciclo del conocimiento, el único motor que promueve el descubrimiento de nuevos horizontes y genera futuro para los pacientes que llegan a nuestro centro desde todo el mundo.

Dr. Jaume Mora

Director científico del Área de Oncología y Hematología. Hospital Sant Joan de Déu.

El equipo

Al inicio del año 2019 el equipo de investigación del laboratorio está integrado por un **total de 35 profesionales**, entre investigadores principales, postdoctorales, predoctorales y técnicos. Adicionalmente, el equipo asistencial del Área de Oncología y Hematología del Hospital Sant Joan de Déu también desarrolla proyectos de investigación clínica.



“Hoy en día solo de la mano de la investigación podemos ofrecer la mejor asistencia. Tener un laboratorio al servicio de nuestros pacientes es clave para poder ofrecer los tratamientos más avanzados”

Dr. Jaume Mora

Director científico del Área de Oncología y Hematología. Hospital Sant Joan de Déu.



Play vídeo

Investigadores Principales



Dra. Cinzia Lavarino



Dra. Mireia Camós



Dr. Ángel Montero Carcaboso



Dr. Guillermo Chantada

Director Científico: Dr Jaume Mora. **Investigadores Principales:** Dra. Mireia Camós / Dr. Guillermo Chantada / Dra. Cinzia Lavarino / Dr. Ángel Montero Carcaboso. **Investigadores Postdoctorales:** Dra. Gaia Botteri / Dra. Marta García / Dra. Soledad Gómez / Dra. Inmaculada Hernández / Dra. Silvia Mateo / Dra. Sonia Paco / Dr. Carlos Rodríguez / Dra. Sara Sánchez. **Investigadores Predoctorales:** Anna Alonso / Maria Cuadrado / Elena Esperanza / Elisabeth Figuerola / Laura García / Alicia Garrido / Nagore Gené / Eliana Gonçalves / Montse Mesegué / Guillem Pascual / Estela Prada / Sandra Pont / Maria Sanchez / Nerea Vega. **Estadística:** Sara Pérez. **Investigadores Clínicos:** Dra. Isabel Badell / Dr. Rubén Berrueco / Dr. Albert Català / Dra. Alicia Castañeda / Dra. Verónica Celis / Dra. Ofelia Cruz / Dra. Izaskun Elorza / Dra. Moira Garraus / Dra. Susanna Gassiot / Dra. Maite Gorostegui / Dr. Ignacio Isola / Dr. Lucas Krauel / Dra. Julia Marsal / Dr. Andrés Morales / Dra. Susana Rives / Dra. Anna Ruiz / Dr. Héctor Salvador / Dr. Vicente Santa-María / Dra. Montserrat Torredadell. **Técnicos:** Camino Estella / Isadora Lemos / M^a Jesús Nagel / Lidia Ruiz / Noelia Salvador / Warda Suleman / Clara Vicente / Mónica Vilà.



La Dra. Carmen de Torres realizando su gran pasión: investigar el cáncer del desarrollo.

Dra. Carmen de Torres Gómez-Pallete

Un vacío imposible de reemplazar

El año 2018 será recordado por todos nosotros como el del triste adiós a la Dra. Carmen de Torres. Ella, junto al Dr. Jaume Mora, fundaron el Laboratorio de Investigación del Cáncer del Desarrollo en el año 2003, después de su regreso a Barcelona, tras unos años de estancia en Nueva York. Paradojas del destino, **Carmen falleció el mes de octubre, víctima de la misma enfermedad que durante tantos años se dedicó a investigar.**

Quienes la conocieron en su etapa de residente de pediatría en el Hospital Vall d'Hebron, recuerdan que destacaba por su carácter vehemente, pulcritud de trato y formación clásica. Al final de la residencia, ella ya descubrió que su futuro era la investigación, no tanto el contacto con los pacientes y sus familias.

En el año 1998 se trasladó a Nueva York con su marido y sus dos hijas, Paula y Clara, para continuar su

formación como investigadora en la *Rockefeller University*. Allí continuó con su aprendizaje, adoptando estilos de trabajo propios del mundo anglosajón, distintos a los que había conocido en España.

Unos años después, fue el Dr. Mora quien le propuso regresar a Barcelona, para poner en marcha nuestro laboratorio. Así, **en agosto del año 2002, la Dra. Carmen de Torres llegó al Hospital Sant Joan de Déu.** Desde el primer momento, Carmen tuvo muy claro que quería ofrecer a los pacientes de nuestro hospital lo mismo que se ofrecía en Estados Unidos: el mejor diagnóstico, la mejor capacidad de pronosticar y nuevos tratamientos que entonces empezaban a emerger. **Carmen gestionó el laboratorio desde el primer día con una destreza, eficiencia y rigurosidad que el tiempo ha demostrado muy exitosa.** A partir de entonces, estableció los pilares sobre los cuales

se fundamenta el grupo actual: **capacidad de trabajo inapelable, dedicación exclusiva, deseo de crear a partir del conocimiento y vocación de ayudar a nuestros pacientes y sus familias.** Todo ello desencadenó una oleada de reconocimiento profesional hacia su trabajo y también un enorme apoyo de las familias de los pacientes que nos ha permitido llegar hasta donde estamos ahora.

15 años después y ya enferma, Carmen pudo ver hecho realidad el sueño que todo el equipo llevaba persiguiendo durante tantos años: el SJD Pediatric Cancer Center Barcelona. Lamentablemente, no podrá acompañarnos cuando lo inaguremos, pero sin duda, su legado permanecerá siempre con nosotros. **Con su trabajo, ella gestó e hizo crecer el proyecto. Su espíritu lo velará.**

Hasta siempre Carmen.

Principales proyectos en curso

Proyectos transversales

Si bien los proyectos de investigación del laboratorio suelen estar dirigidos a tipos de cánceres específicos, una parte muy importante de su actividad está centrada en proyectos transversales orientados a mejorar el diagnóstico y pronóstico de todos los pacientes, así como en desarrollar tratamientos personalizados de rescate cuando los protocolos estándares fracasan, independientemente del tipo de cáncer que se trate.

- Terapia de precisión. Estudio de anomalías cromosómicas mediante tecnología de microarrays y secuenciación del exoma por paneles específicos o exoma clínico entero.
- Generación de modelos animales a partir de biopsias de tumores sólidos.
- Desarrollo y evaluación de sistemas de liberación controlada y dirigida de fármacos.
- Tratamiento de pacientes con tumores refractarios o en recaída a partir del estudio preclínico de farmacología en modelos animales.

Proyectos emergentes

Tumor germinal

- Secuenciación completa de tumores germinales.
- Establecimiento de *in set* de microRNAs como biomarcadores de la enfermedad en sangre.

Osteosarcoma

- Estudio de los macrófagos tisulares de pulmón en la generación de metástasis pulmonares.
- Estudio de la heterogeneidad celular tumoral para identificar la subpoblación de células con capacidad de generar metástasis.

Proyecto CLOSER

- Equiparación de la supervivencia de pacientes con leucemia en Latinoamérica a los de Europa.

Leucemia y otras enfermedades de la sangre

Es el cáncer infantil más frecuente. Aparece cuando los glóbulos blancos de la sangre se transforman en células malignas o cancerosas

- Estudio de vías moleculares de células progenitoras hematopoyéticas en leucemias de alto riesgo.
- Nuevas técnicas de mayor sensibilidad para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad residual mínima en la leucemia aguda.
- Protocolo de inmunoterapia antitumoral (CART-19).
- Estudios clínicos y biológicos de la toxicidad asociada al tratamiento de la leucemia.
- Estudio de nuevos marcadores pronósticos en la leucemia mieloblástica aguda.
- Personalización de la profilaxis de trombosis en la leucemia linfoblástica aguda.
- Nuevas técnicas de diagnóstico en patología eritrocitaria.

Histiocitosis

Grupo de enfermedades provocadas por la activación muy intensa de un determinado tipo de glóbulos blancos. Sus síntomas pueden aparecer en cualquier órgano.

- Estudio de la vía BRAF en el desarrollo de la histiocitosis: estudios de extensión en médula ósea y plasma así como tratamientos inhibidores específicos de la misma.
- Estudio de la enfermedad neurodegenerativa: origen en glia mutada y tratamiento con inhibidores MEK.

Neuroblastoma

Es el tumor sólido más frecuente durante los primeros 2 años de vida. Se origina en el sistema nervioso periférico y su pronóstico es muy variable, en función de las características de cada caso.

- La epigenética en la patogénesis del neuroblastoma: nuevas perspectivas moleculares para el desarrollo de estrategias terapéuticas.
- Modelo de metástasis de neuroblastoma en la médula ósea para el estudio de mecanismos de resistencia a los fármacos antineoplásicos en los tumores de alto riesgo clínico.
- Ensayo clínico con inmunoterapia antiGD2.
- Evaluación del receptor sensor del calcio como nuevo gen supresor de tumores y diana terapéutica.

Retinoblastoma

Es el tumor ocular más frecuente en niños. Se origina a partir de la retina en desarrollo y habitualmente se presenta en pacientes menores de 3 años.

- Ensayo preclínico y clínico con virus oncolítico VCN01 para pacientes con enfermedad refractaria.

Sarcoma de Ewing

Tumor maligno del desarrollo de huesos y tejidos blandos, que suele presentarse entre los 10 y 20 años. Cuando no hay metástasis, la supervivencia es del 70%. Con metástasis, el pronóstico es muy malo.

- Búsqueda de validación y traslación clínica de nuevas dianas terapéuticas: estudio del papel de los complejos Polycomb en la tumorigénesis del sarcoma de Ewing.
- RING1b como nuevo biomarcador del origen del sarcoma de Ewing.
- Evaluación de nuevos fármacos en modelos de sarcoma de Ewing.

Tumor difuso de tronco (DIPG) y Gliomatosis Cerebri

Uno de los pocos tumores pediátricos para el que no existe tratamiento curativo hoy en día. Su localización y carácter difuso hacen imposible cualquier cirugía y más del 90% de los pacientes fallecen en los dos años posteriores al diagnóstico.

- Proyecto preclínico de inmunoterapia.
- Nanotecnología para cruzar la barrera hematoencefálica.
- Evaluación preclínica de tratamientos antiACVR1 y antiSTAT3.
- Ensayo clínico: inmunoterapia con células dendríticas autólogas pulsadas con líneas de DIPG heterólogas.

Meduloblastoma

Es el tumor cerebral maligno más común en la edad pediátrica y representa aproximadamente el 20% de los tumores pediátricos del sistema nervioso central.

- Método de clasificación en subgrupos moleculares de pacientes con meduloblastoma. Marcadores epigenéticos.

Rabdomiosarcoma

Tumor propio del desarrollo del músculo esquelético que se presenta en las primeras dos décadas de vida. Cuando se produce metástasis, no tiene cura con las terapias convencionales actuales.

- Desarrollo preclínico del tratamiento con inhibidores de la vía IGF.
- Estudio de farmacología preclínica en modelos de Rabdomiosarcoma.

Principales cifras económicas del ejercicio

1. Financiación competitiva* conseguida durante 2018

Proyectos:

PERIS 2018 Incorporación de científicos y tecnólogos.

Investigador principal	Entidad financiadora	Importe €	Periodo
Dr. Ángel Montero Carcaboso	Departament de Salut Generalitat	67.281 €	2018-2020

Grupo de investigación consolidado.

Investigador principal	Entidad financiadora	Importe €	Periodo
Dr. Jaume Mora	AGAUR	35.200 €	2017-2020

Modelo de terapia de precisión: tratamientos personalizados de rescate para cada paciente (en base a las anomalías genéticas del tumor y el test de fármacos en modelo animal)

Investigador principal	Entidad financiadora	Importe €	Periodo
Dr. Jaume Mora	Fundación Inocente Inocente	40.000 €	2018-2019

Combinación de adenovirus oncolítico y quimioterapia en retinoblastoma

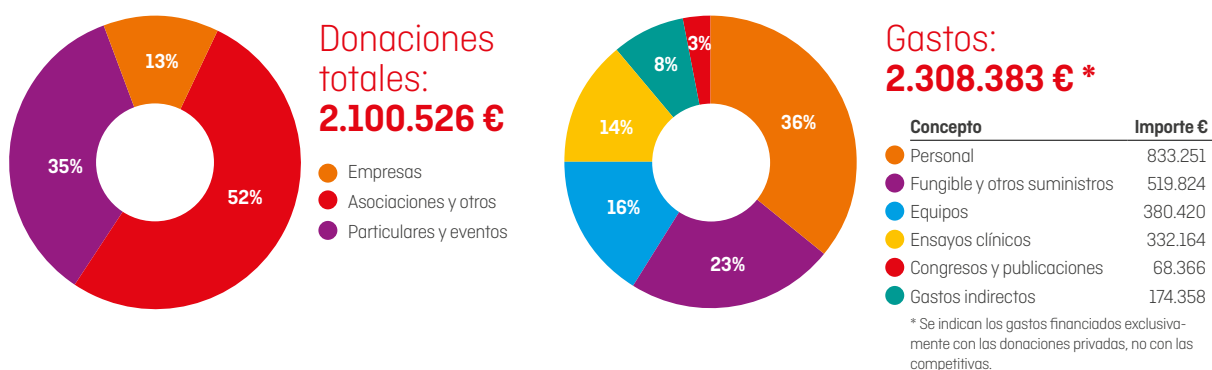
Investigador principal	Entidad financiadora	Importe €	Periodo
Dr. Ángel Montero Carcaboso	Instituto de Salud Carlos III	94.380 €	2019-2021

Ayudas para contratación de personal (Miguel Servet II)

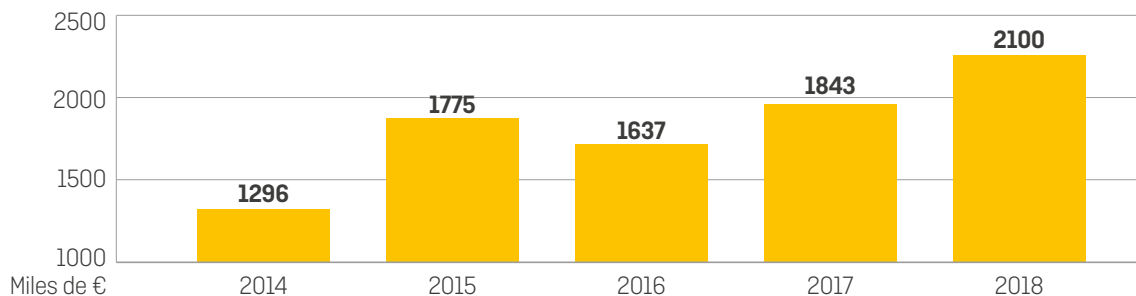
Investigador principal	Entidad financiadora	Importe €	Periodo
Dr. Ángel Montero Carcaboso	Instituto de Salud Carlos III	101.250 €	2019-2022

*A través de convocatorias.

2. Financiación privada no competitiva en 2018

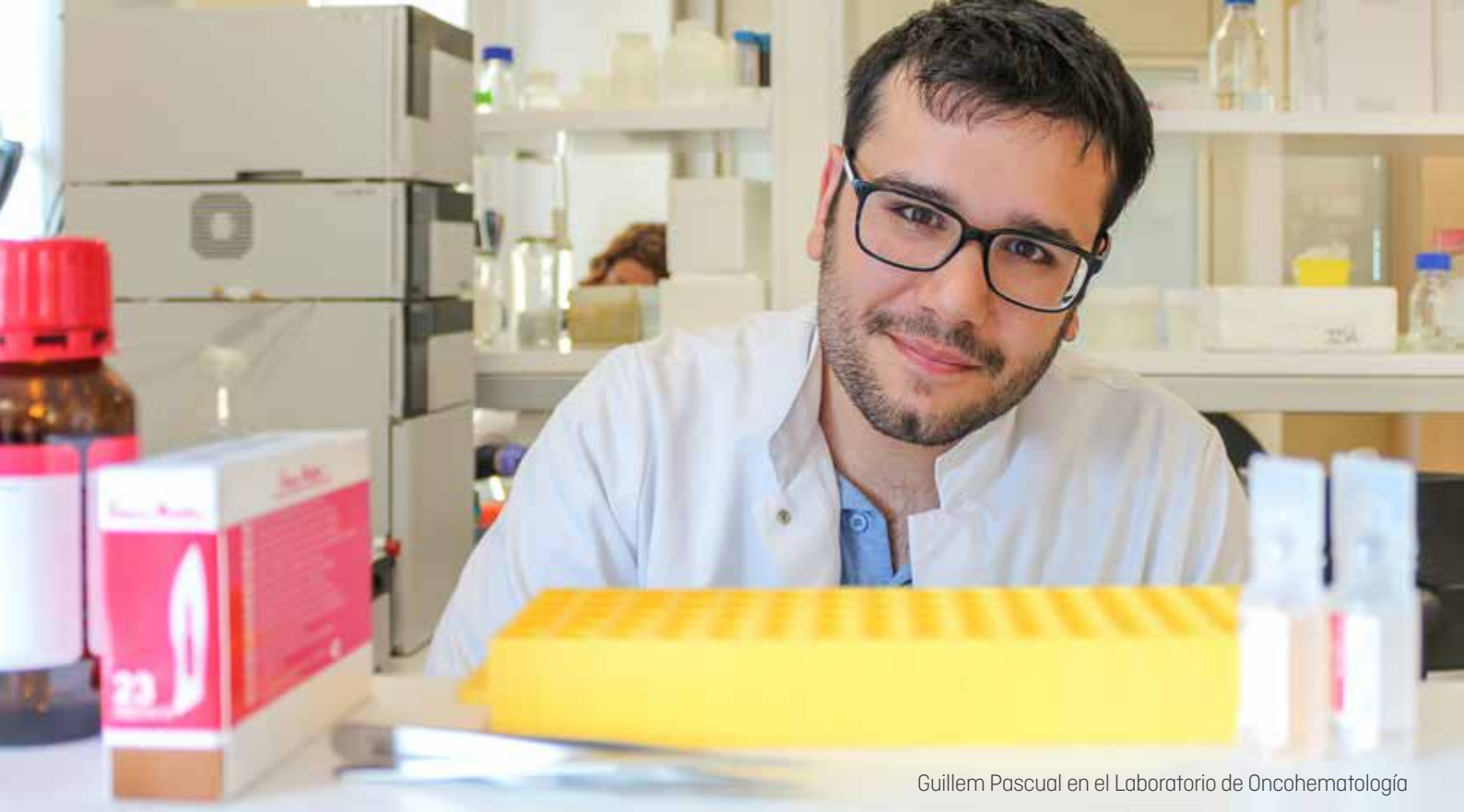


Evolución de donaciones privadas no competitivas



3. Presupuesto global del laboratorio 2019





Guillem Pascual en el Laboratorio de Oncohematología

Guillem Pascual, la gran recompensa a un gran trabajo en equipo

Con tan solo 27 años, Guillem se ha convertido en el primer investigador en recibir el prestigioso premio **Odile Schweisguth** por una investigación realizada íntegramente en un centro español. Este premio es otorgado a investigadores en formación por la **Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)** y, en el caso de Guillem, se le ha concedido por un trabajo sobre el retinoblastoma que ha llevado a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu Barcelona bajo la dirección de su mentor, el doctor  ngel Montero Carcaboso. Un gran reconocimiento que llega al inicio de la prometedora carrera de este joven que es muy consciente de que las donaciones que recibe el Laboratorio de Oncohematología de nuestro hospital son las que le han permitido desarrollar su trabajo.

Cuando charlas con Guillem parece que este gran reconocimiento internacional apenas tenga importancia. Humilde en su manera de hablar, reconoce que **“la investigación es un gran trabajo en equipo ya que todo va en cadena”**, y no cesa de hacer mención al doctor Jaime Mora y a la doctora Carmen de Torres como impulsores del Laborato-

rio de Oncohematología, así como a todos los investigadores que trabajan en él. **“Porque un gran acierto o un gran error en tu investigación”, afirma, “no solo te sirve a ti, sino a todos los investigadores del presente y del futuro”.**

Estudi  biomedicina en la Universidad de Lleida y en el momento de

plantearse la temática de su trabajo de final de grado le interes  hacerlo en tumores pediátricos. Y así es como en 2013, con tan solo 21 años, llegó a Sant Joan de Déu para centrarse en un estudio sobre el rabdomiosarcoma y la investigación traslacional, algo muy trasgresor para la época, “porque se trataba de hacer terapia personalizada, medicina

adaptada al paciente, algo que hacemos ahora muy habitualmente, pero que entonces era muy raro”.

El final de grado le llevó a plantearse estudiar medicina y ya se había matriculado en la facultad cuando Ángel Montero le propuso incorporarse contratado en un estudio sobre el sarcoma de Ewing. **Todo ello gracias a que el laboratorio estaba recibiendo cada vez más donaciones y permitía la incorporación de nuevo talento.** “¡Y valoré mucho la confianza que depositaron en mí!”. Guillem combinó la investigación pre-clínica de este tumor junto al Máster de Medicina Traslacional realizado en el Hospital Clínic.

Pronto le llegó la oportunidad de participar en un nuevo estudio sobre el retinoblastoma, una investigación pensada por los doctores Chantada y Montero, con el propósito de llegar a poner en marcha un ensayo clínico sobre este tumor que afecta a 1 de cada 17.000 niños. Sobre este tema enfocó Guillem su tesis doctoral, mientras empezaba ya a generar con éxito modelos tumorales a partir de las células cancerígenas extraídas de los ojos de los pacientes de retinoblastoma cuyos ojos habían sido enucleados tras el fracaso de los tratamientos vigentes. Este proyecto les llevó a conocer mejor la biología de este tumor y a plantearse **la utilización terapéutica de un virus modificado genéticamente, desarrollado por la compañía biotecnológica barcelonesa VCN Biosciences para el tratamiento de ciertos tumores de la edad adulta.** Este trabajo está en pleno proceso de ensayo clínico en niños, **ha sido publicado en la portada de la edición de enero de 2019 de la prestigiosa revista *Science translational medicine*** y llevó a Guillem a obtener el reconocimiento internacional como investigador en formación de este grupo en 2018.

“Ver los resultados en vivo y en di-

recto a través de un microscopio es muy emocionante”, afirma cuando se le pregunta por lo que se siente. “Es bonito ver que algo que creas desde cero -porque se tratan de modelos únicos generados de cada niño- funciona, y encima terminas cerrando el circuito porque surge un nuevo tratamiento que vuelve de nuevo al paciente para ayudarle. Es muy estimulante. ¡Sin duda para mí esta es la manera en la que hay que investigar, no hay otra!”.

Añade que el premio Odile Schweisguth, **“aunque reconoce un trabajo en concreto, el del retinoblastoma, para mí es un reconocimiento general al modo en el que investigamos en nuestro laboratorio”.** La relación con el paciente es tan cercana que, como bien nos explica, en el laboratorio aunque pongan nomenclaturas anonimizadas a cada uno de los modelos que desarrollan, saben de qué niño proviene, e incluso les ponen rostros. De hecho, los investigadores del laboratorio acuden semanalmente al *tumor board* (comité de tumores) junto al equipo clínico, donde se habla de cada caso, y allí conocen bien cuál ha sido la trayectoria de cada paciente, qué es lo que le ha funcionado y qué no. En palabras de Guillem, **“es importante saber toda la trayectoria de cada niño para poder dar una respuesta lo más rápida posible cuando llevamos sus células cancerígenas al laboratorio y tratamos de ver cómo responden a los distintos tratamientos”.**

La generosidad de tantas personas y, especialmente, de tantas familias que apoyan la investigación oncológica con sus donaciones, no deja de emocionarle. **“Es impresionante todo este movimiento de chocolatas, carreras y conciertos solidarios. Realmente te aportan la seguridad de que el trabajo no se parará por falta de recursos, y eso es algo que los investigadores valoramos especialmente. ¡Es como**

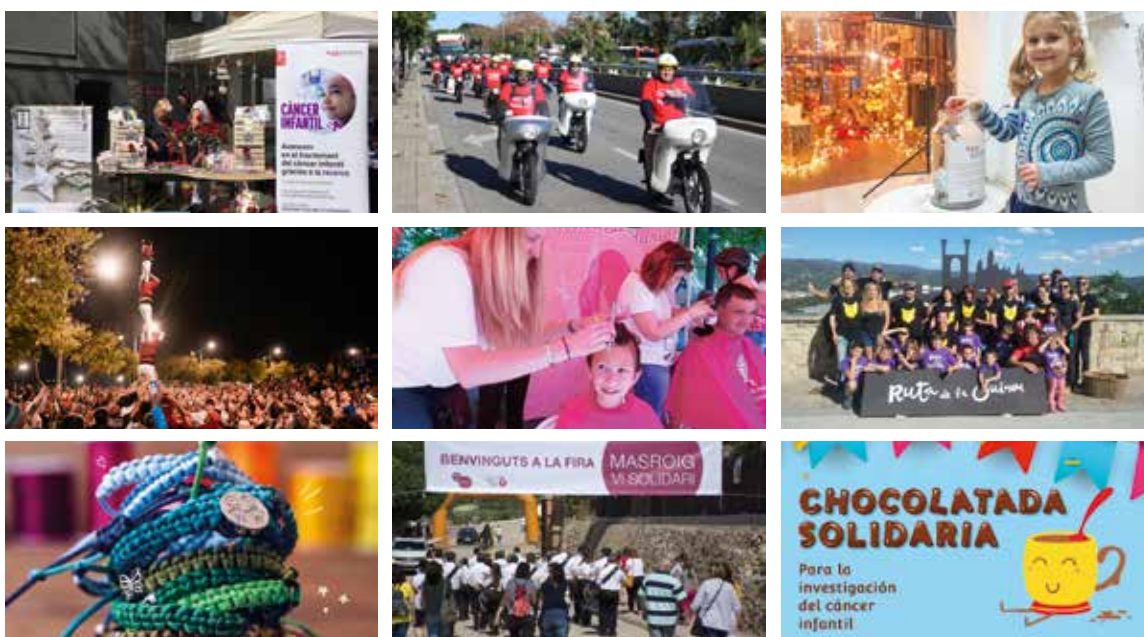
estar en una burbuja gracias a tanta solidaridad!”. También hace una profunda reflexión sobre la generosidad de las familias que donan las células de sus hijos para investigar, a pesar de que hayan fallecido. “Es tan importante seguir contando con esta generosidad y más si cabe. Para muchos padres quizás es un consuelo saber que tal vez las células que truncaron la vida de sus hijos puedan ayudar a otros niños con la misma enfermedad en un futuro”.

Se describe a sí mismo como una persona que se hace pocas preguntas en su día a día, “soy un hombre muy simple”, dice sonriendo, pero es que realmente reserva sus cuestiones para el laboratorio. “Lo que me gustaría saber es por qué, por ejemplo en el sarcoma de Ewing, los pacientes con la misma enfermedad responden de manera tan distinta a un mismo tratamiento. O por qué, en el caso de los tumores pediátricos, la inmunoterapia parece que no funciona tan bien, en el amplio espectro de estos tumores, como lo hace en el mundo de los tumores de adultos.”

Guillem tiene aún toda una carrera por delante para responder a estas y otras tantas preguntas. En este momento está tomando la decisión de a cuál de los dos grupos estadounidenses punteros que le han aceptado irá a hacer su investigación post doctoral. Allí estará unos años para formarse aún más y, según nos confiesa, le encantaría volver al Hospital Sant Joan de Déu. Sueña con tener algún día su propio grupo de investigación y hacer lo que más le gusta: “generar terapias innovadoras para los diversos tumores pediátricos”. Y es que Guillem sabe desde muy joven que **“la investigación realmente ayuda a muchas familias que lo están pasando muy mal”.**

Acciones solidarias

El grupo de investigación del cáncer del desarrollo se financia en gran parte gracias a las acciones solidarias organizadas por particulares, empresas y otras entidades que nos dan su apoyo. Agradecemos su ayuda a todas ellas, muy especialmente a las familias y asociaciones de pacientes que impulsan muchas de estas iniciativas.



Si deseas organizar una acción solidaria entra en sjdhospitalbarcelona.org y cuéntanos tu idea en el formulario llamado **“Organiza una acción solidaria”**.

Cuenta corriente para donaciones:
ES95 2100 3887 01 0200046321

Pg. Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
(Barcelona, España)

Tel. (+34) 93 253 21 00
E-mail: info@sjdhospitalbarcelona.org

www.sjdhospitalbarcelona.org