

INFORME CIENTIFICO DE BECA

Legajo N°:

BECA DE ENTRENAMIENTO

PERIODO 2015/2016

1. APELLIDO: Palma

NOMBRES: Sabina

Dirección Particular: Calle:

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:**

Dirección electrónica (donde desea recibir información): sabinapalma.sp@gmail.com

2. TEMA DE INVESTIGACIÓN (Debe adjuntarse copia del plan de actividades presentado con la solicitud de Beca)

Estudio del gen RHBDD2 frente a agentes quimioterápicos. Su rol en el tratamiento neoadyuvante del cáncer colorrectal.

3. OTROS DATOS (Completar lo que corresponda)

BECA DE ESTUDIO: 1º AÑO: Fecha de iniciación: 01/10/2015

2º AÑO: Fecha de iniciación:

BECA DE PERFECCIONAMIENTO: 1º AÑO: Fecha de iniciación:

2º AÑO: Fecha de iniciación:

4. INSTITUCIÓN DONDE DESARROLLA LOS TRABAJOS

Universidad y/o Centro: CINIBA (Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas)

Facultad: Ciencias Médicas - UNLP

Departamento:

Cátedra:

Otros:

Dirección: Calle: 60 y 120 N°: S/N

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:** 221-4236711-342

5. DIRECTOR DE BECA

Apellido y Nombres: Lacunza, Ezequiel

Dirección Particular: Calle: 4

Localidad: La Plata **CP:** 1900 **Tel:** Dirección

electrónica: ezequiellacunza@hotmail.com

6. EXPOSICIÓN SINTÉTICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO. (Debe exponerse la orientación impuesta a los trabajos, técnicas empleadas, métodos, etc., y dificultades encontradas en el desarrollo de los mismos, en el plano científico y material).

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad heterogénea a nivel molecular, lo que dificulta el desarrollo de un tratamiento ampliamente efectivo.

En estudios previos demostramos que la proteína RHBDD2, perteneciente a la familia romboide, se encuentra sobre-expresada en estadios avanzados del CCR y que su expresión en células de cáncer de colon se induce ante el tratamiento con DTT y 5Fu. Estos resultados en conjunto permitieron inferir que la sobreexpresión de RHBDD2 en el cáncer proporciona a las células tumorales un fenotipo favorable para su supervivencia y proliferación. Por otra parte, su sobreexpresión frente al tratamiento con 5FU podría proveer a las células un mecanismo de resistencia al efecto del carcinostático. Es decir, RHBDD2 podría actuar como un gen de quimio-resistencia, pudiendo constituir un biomarcador predictivo y/o un blanco terapéutico en el cáncer colorrectal para mejorar la eficiencia de la terapia.

La mayoría de los estudios sobre biomarcadores se han realizado en modelos de líneas celulares tumorales, cultivos primarios o tumores xeno-transplantados, debido principalmente a que en el cáncer colorrectal la modalidad de tratamiento más frecuente es la quimioterapia postoperatoria (adyuvancia) lo que implica no poder evaluar la respuesta genómica de las drogas in situ. Sin embargo, en pacientes con cáncer de recto avanzado, el uso de la radioquimioterapia preoperatoria (neoadyuvancia) es un tratamiento que ha cobrado relevancia en los últimos años debido a sus buenos resultados en la reducción del tamaño tumoral, en la cirugía, en la quimioterapia post operatoria y, en consecuencia, en la sobrevida del paciente.

A fin de determinar el impacto de tratamiento quimioterápico sobre la expresión de RHBDD2 se evaluaron mediante inmunohistoquímica 14 muestras de cáncer rectal de pacientes que hicieron terapia neoadyuvante, con la respectiva biopsia pre-tratamiento y post-tratamiento (total 28 muestras). En las biopsias pre-tratamiento, pertenecientes en su mayoría a estadios III y IV, se observó elevada expresión de RHBDD2, concidente con los hallazgos previos. Por el contrario, en la mayoría de las biopsias post-tratamiento se observó una abrupta disminución de la expresión de RHBDD2; y en aquellas en las que la expresión no varió se halló una asociación significativa con el desarrollo de metástasis local y a distancia. Resultados similares fueron hallados al evaluar mediante inmunohistoquímica la expresión de RHBDD2 en tumores colorrectales de ratas tratadas y no tratadas con Capecitabina, un análogo del 5Fu.

Por otro lado, se analizó in vitro la expresión transcripcional de RHBDD2 y genes asociados al estrés del RE (UPR; del inglés Unfolding Protein Response) en tres líneas celulares de cáncer de colon (HCT116, Colo205 y Caco2) frente al tratamiento con 5Fu. En las tres líneas se observó un aumento transitorio en la expresión de RHBDD2 y de los genes del UPR. Asimismo, se midió la expresión proteica de RHBDD2 mediante inmunocitoquímica y se observó una correlación positiva con lo hallado a nivel transcripcional.

Los resultados obtenidos permiten inferir que RHBDD2 es una proteína que responde al estrés causado por el tratamiento neoadyuvante, estableciendo, según su expresión, dos grupos de respuesta post-tratamiento: con disminución de la expresión y sin disminución, estando este último asociado a un peor pronóstico. Esta respuesta diferencial sería una causa intrínseca del subtipo tumoral. Establecer a qué grupo corresponden los tumores que no muestran variación de RHBDD2 le otorgaría a la proteína un valor importante como marcador de seguimiento, de respuesta a la terapia y como blanco terapéutico.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN REALIZADOS O PUBLICADOS EN EL PERIODO.

7.1. PUBLICACIONES. Debe hacerse referencia, exclusivamente a aquellas publicaciones en la cual se halla hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC. (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha aclaración no debe ser adjuntada. Indicar el nombre de los autores de cada trabajo, en el mismo orden que aparecen en la publicación, informe o memoria técnica, donde fue publicado, volumen, página y año si corresponde; asignándole a cada uno un número. En cada trabajo que el investigador presente -si lo considerase de importancia- agregará una nota justificando el mismo y su grado de participación.

“From molecular biology to clinical trials: toward personalized colorectal cancer therapy”. Palma S, Zwenger A, Croce MV, Abba MC, Lacunza E. Clinical Colorectal Cancer. En Prensa.

Over the last years, molecular studies through high-throughput technologies have led to the confirmation of critical alterations in colorectal cancer (CRC) and the discovery of some new ones, ranging from mutations, DNA-methylations and structural chromosomal changes. These genomic alterations may act in concert to dysregulate specific signaling pathways that normally exert their functions on critical cell phenotypes, including the regulation of cellular metabolism, proliferation, differentiation, and survival. Targeted therapy against key components of altered signaling pathways has allowed an improvement in CRC treatment. However, there is a significant percentage of CRC and metastatic CRC patients that do not benefit from these targeted therapies, thereby being restricted to systemic chemotherapy. Mechanisms of resistance have been associated with specific gene alterations. To fully understand the nature and significance of the genetic and epigenetic defects in CRC that may favor a tumor to evade a given therapy, much work remains to be done. Therefore, a dynamic link between the basic molecular research and preclinical studies, which ultimately constitute the prelude to standardized therapies, is very important to have better and effective treatments against CRC disease. We present here an updated revision of the main molecular features of CRC and their associated therapies currently underway in clinical trials. Moreover, we performed an unsupervised classification of CRC clinical trials with the aim of obtaining an overview of the future perspectives of preclinical studies.

7.2. PUBLICACIONES EN PRENSA. (Aceptados para su publicación. Acompañar copia de cada uno de los trabajos y comprobante de aceptación, indicando lugar a que ha sido remitido. Ver punto 7.1.)

7.3. PUBLICACIONES ENVIADAS Y AUN NO ACEPTADAS PARA SU PUBLICACIÓN. (Adjuntar copia de cada uno de los trabajos. Ver punto 7.1.)

7.4. PUBLICACIONES TERMINADAS Y AUN NO ENVIADAS PARA SU PUBLICACIÓN. (Adjuntar resúmenes de no más de 200 palabras)

7.5. COMUNICACIONES. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores)

“Presente y futuro de ensayos clínicos asociados al desarrollo de terapias contra el cáncer colorrectal”. Sabina Palma, Ariel O. Zwenger, María V Croce, Martín C Abba, Ezequiel Lacunza. Presentado en la LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, Argentina.

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad heterogénea a nivel molecular, lo cual explicaría por qué algunos pacientes responden y otros no a un mismo tratamiento. Mediante el análisis integrado de perfiles de expresión génica y alteraciones genómicas se han reportado recientemente subtipos moleculares de CCR. Estos son considerados

en ensayos clínicos (EC) para estratificar subgrupos homogéneos de pacientes que se beneficien ante una terapia en particular, evitando el sobretratamiento y reduciendo los efectos adversos. Debido a que los EC constituyen la antesala a las terapias estandarizadas, el objetivo del presente trabajo fue establecer el estado actual de los mismos a partir de su revisión y clasificación por un método no supervisado, a fin de predecir las estrategias terapéuticas futuras en el CCR. Se seleccionaron 352 EC asociados a CCR provenientes de la base de datos Clinicaltrials.gov. Involucraron un total de 110 drogas. Se construyó una matriz binaria de estudios vs drogas. Se empleó la suite MeV para su análisis. Para el agrupamiento jerárquico (HCI) se empleó la distancia euclídeana como métrica y el enlace completo como método. Siguiendo una estrategia divisiva de arriba hacia abajo, el HCI clasificó a los EC en 3 clusters principales. El cluster I (n=100) agrupó ensayos cuya terapia principal fue la sistémica, basada en los regímenes FOLFOX y FOLFIRI en pacientes con CCR metastásico. El cluster II (n=100) reunió estudios preclínicos focalizados en terapias dirigidas anti-VEGF, con Bevacizumab como principal agente. El cluster III (n=152) agrupó ensayos anti-EGFR y fue el grupo con el mayor número de estudios que emplearon una única droga (monoterapia) y pacientes estratificados. La clasificación obtenida recapitula la evolución de las terapias en el CCR, y predice un horizonte en el que la correcta estratificación de pacientes y la elección del agente terapéutico adecuado, conducirá al avance en el tratamiento personalizado de la enfermedad.

7.6. TRABAJOS EN REALIZACIÓN. (Indicar en forma breve el estado en que se encuentran)

8. OTROS TRABAJOS REALIZADOS. (Publicaciones de divulgación, textos, etc.)

8.1. DOCENCIA

-Renovación Ayudante Alumno ad honorem, en el período 08/2015 – 07/2016, de la asignatura Inmunología e Inmunogenética, sede Pergamino, UNNOBA. Expediente N° 2101/2015, Resolución N° 9043/2015

-Colaboradora Docente Alumna ad honorem, período 01/10/2015 – 01/10/2016, Cátedra de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Expediente N° 800-6.368/15. Acto resolutivo N° 796.

8.2. DIVULGACIÓN

8.3. OTROS

9. ASISTENCIA A REUNIONES CIENTÍFICAS. (Se indicará la denominación, lugar y fecha de realización y títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas)

-LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, 18-21 de noviembre de 2015, Mar del Plata, Argentina.

10. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. (Señalar características del curso o motivo del viaje, duración, instituciones visitadas y si se realizó algún entrenamiento)

11. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO

12. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO

Dictado conjunto de Seminarios, Trabajos Prácticos y corrección de Trabajos Prácticos.

13. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TÍTULOS ANTERIORES (Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período)

14. TÍTULO DEL PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PERIODO DE PRORROGA O DE CAMBIO DE CATEGORÍA (Deberá indicarse claramente las acciones a desarrollar)

Condiciones de Presentación

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Becario, la que deberá incluir:
- a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 14).
 - b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, deben agregarse al término del desarrollo del informe
 - c. Informe del Director de tareas con la opinión del desarrollo del becario (en sobre cerrado).

Nota: El Becario que desee ser considerado a los fines de una prórroga, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.

.....
Firma del Director

.....
Firma del Becario