



INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
SANITARIA
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ



Hospital
Universitario
Fundación
Jiménez Díaz



SELECCIÓN MOLECULAR DE PACIENTES EN ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE 1 ONCOLÓGICOS

Unidad de Fase 1 START Madrid – Fundación Jiménez Díaz

Investigador Principal: Dr. Víctor Moreno

**Subinvestigadores: Dr. Federico Rojo, Dr. Jesús García Foncillas, Dr. Bernard
Doger y Dra. Nerea Carvajal.**

Entidad: Instituto de Investigación Sanitaria FJD.

Contents

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	7
HIPÓTESIS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
1. PACIENTES	7
- Criterios de Inclusión.....	7
- Criterios de exclusión	7
2 . MUESTRAS.....	8
Extracción de DNA.....	8
Extracción de RNA.....	8
Análisis de mutaciones y traslocaciones	8
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
Figura 1. Resumen gráfico del proyecto de investigación	9
4. CRONOLOGÍA/ FASES DEL PROYECTO	10
5. MATERIAL DISPONIBLE.....	11
6. EXPERIENCIA EQUIPO INVESTIGADOR	11
7. MATERIAL (APORTADO POR EL PROPIO CENTRO)	12
8. EQUIPO INVESTIGADOR	12
9. MATERIAL DE NUEVA ADQUISICIÓN	12
10. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DEL PROYECTO.....	13
11. POSIBILIDAD DE OBTENCIÓN DE PATENTES Y MARCAS.....	14
13. MEMORIA ECONÓMICA	15
ANEXO I. Consentimiento Informado.....	¡Error! Marcador no definido.

RESUMEN

El avance en el conocimiento de la biología molecular del cáncer ha supuesto una revolución en los tratamientos antineoplásicos. El desarrollo de nuevas terapias se dirige en la actualidad a encontrar alteraciones moleculares específicas que puedan ser inhibidas mediante pequeñas moléculas o anticuerpos monoclonales. Sin embargo, el desarrollo actual de los fármacos no se encuentra emparejado con este conocimiento y los tratamientos en investigación clínica precoz (Ensayos De Fase 1) siguen administrándose a todos los pacientes independientemente de su perfil molecular. En este proyecto de investigación prospectivo, pretendemos caracterizar molecularmente los tumores de pacientes que sean considerados para participar en algún ensayo de fase 1 de oncología en la Unidad de START Madrid- FJD con el fin de observar si aquellos pacientes en los que se conoce su perfil molecular de antemano se benefician más de la participación de este tipo de ensayos.

La Unidad START Madrid – FJD se encuentra situada en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz perteneciente al Sistema Nacional de Salud. Los test moleculares de última generación (**Next Generation Sequencing**) actualmente no se encuentran financiados por la Seguridad Social. Con este proyecto, pretendemos obtener financiación para realizar estos test a los pacientes atendidos en la Unidad de Fase 1 a través de la Seguridad Social y poder incrementar nuestro conocimiento del beneficio real de estas técnicas moleculares en pacientes con cáncer.

ANTECEDENTES

El cáncer es la principal causa de muerte en los países occidentales. Se estima que durante el 2014 habrá un total de 1.665.540 nuevos casos y 585.720 muertes por cáncer en los Estados Unidos {2014 Jemal}. En España, durante el año 2013, 103.000 personas murieron de cáncer siendo la primera causa de muerte en la población general {<http://globocan.iarc.fr>} {www.msssi.gob.es}.

Durante los últimos años, nuestro conocimiento de la biología molecular del cáncer ha crecido exponencialmente gracias a los avances tecnológicos, que han permitido aplicar nuevos métodos de secuenciación génica. El proceso neoplásico, es visto como una evolución clonal de las alteraciones genéticas que confieren a las células tumorales varias características distintivas (*hallmarks*): la autosuficiencia en señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales de inhibitorias, la evasión de la muerte celular programada (apoptosis), el potencial de replicación ilimitado, angiogénesis sostenida e invasión tisular y metástasis. Estas alteraciones son compartidas en común por la mayoría de tumores humanos {Hanahan. 2000}. Este concepto teórico ha ido dando lugar al desarrollo de terapias contra el cáncer, dirigidas contra proteínas aberrantes producidas por alteraciones genéticas (mutaciones, translocaciones, etc.). De esta manera, los tratamientos antineoplásicos han ido cambiando, desde quimioterápicos dirigidos a la maquinaria de replicación celular como el propio ADN, los microtúbulos o la síntesis de nucleótidos, hacia alteraciones específicas en las proteínas del cáncer, que son bloqueadas por anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas inhibitorias de dominios tirosín o serina/treonina kinasas. Hay muchos ejemplos exitosos de este enfoque empezando por las terapias hormonales para el tratamiento de tumores dependientes de hormonas como el de mama o de próstata. La introducción de imatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con la translocación de BCR/ABL confirmó la validez de esta estrategia y durante los últimos 15 años muchos otros compuestos han confirmado estos hallazgos. Podemos destacar entre otros ejemplos los inhibidores de HER2 para cáncer de mama y gástrico con amplificación de HER2, inhibidores de BRAF para el tratamiento de melanoma con mutación de BRAF, los inhibidores de PARP para el cáncer de mama BRCA mutado, e inhibidores de ALK para cáncer de pulmón con traslocación EML4/ALK.

Gracias a los mecanismos de secuenciación de tercera generación, se ha completado el genoma completo de diversos tipos tumorales. Hay dos proyectos que apuntan a caracterizar la secuencia de los cánceres más comunes: *Human Genome Anatomy Project* (NIH) y el *Cancer Genome Project* (Wellcome Trust Sanger Institute). Aunque se han descrito cientos de mutaciones diferentes para tumores de la misma histología, resulta interesante como generalmente estas, se pueden agrupar en alteraciones de unas pocas vías de señalización comunes {Refs Science Pancreas, GBM}. Esto abre la posibilidad a que, mediante la combinación de unas pocas moléculas, inhibidores de diferentes

proteínas implicadas en las vías de señalización alteradas, mejoremos el control de la enfermedad. Por este motivo el desarrollo actual de fármacos antitumorales se centra en la búsqueda de mejores inhibidores de las proteínas implicadas en la señalización del cáncer.

Por desgracia, el desarrollo actual de medicamentos no está emparejado con el conocimiento de la genética del cáncer. El desarrollo de un fármaco oncológico se regía por la regla clásica de ensayos clínicos de fase 1 (búsqueda de dosis), fase 2 (actividad en subgrupo concreto de pacientes) y fase 3 (comparación con estándar/placebo). Durante el ensayo clínico de fase 1 se incluían pacientes con cualquier tipo tumoral ya que la quimioterapia actúa de forma inespecífica, y se correlaciona con una curva dosis/respuesta con función sigmoide (1). Este método de desarrollo no resulta tan evidente para los fármacos dirigidos a diana (MTA: *molecularly targeted agents*). Estos medicamentos actúan de forma más o menos específica frente a una o varias proteínas. Su mecanismo de acción por tanto está condicionado a las alteraciones moleculares concretas de la célula tumoral y la dependencia que ésta tenga a la vía de señalización inhibida por el fármaco. En este contexto la mayoría de autores coinciden en que la relación dosis/respuesta no es tan clara (2). Por tanto, los nuevos ensayos de fase 1, se consideran hoy día, no solo como un medio para evaluar la seguridad del fármaco, si no como prueba de concepto para demostrar si el fármaco inhibe la vía que debe y si esto se traduce en una respuesta tumoral (3). Sin embargo, todavía a día de hoy, salvo contadas excepciones, los pacientes son incluidos en ensayos clínicos con nuevas terapias, sin saber si su tumor tiene alterada la vía de señalización implicada. Esto conduce a una mala interpretación de los resultados de los ensayos clínicos y un desperdicio de recursos, al tratar a pacientes que no van a responder al tratamiento. Una adecuada caracterización molecular de los pacientes, permitiría seleccionar con más criterio el ensayo clínico que se les ofrece y mejorar la asistencia dentro de unidades de ensayos clínicos precoces o de fase 1.

En resumen, el principal objetivo de una Unidad de Fases 1 de Oncología es ofrecer a los pacientes los ensayos clínicos en los que tengan una mayor probabilidad de obtener algún beneficio. En este proyecto, planteamos la caracterización de las alteraciones moleculares del tumor del paciente, previo a la selección del ensayo clínico que consideremos más adecuado en función de las alteraciones detectadas. De esta manera pretendemos comparar la evolución de los pacientes caracterizados molecularmente con aquéllos que fueron incluidos de forma “ciega” es decir, sin conocimiento de las alteraciones moleculares.

PROCEDENTES DE OTROS CENTROS

La caracterización molecular de los pacientes en Unidades de Fase 1 es práctica rutinaria en muchos centros de investigación clínica. Sin embargo, esta práctica no se considera estándar ya que no se encuentra avalada por estudios científicos. Se trata más bien de una forma de detección precoz de candidatos a estudios dirigidos que tengan como criterio de inclusión una alteración molecular específica.

El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz es pionero en la realización de técnicas de caracterización molecular para pacientes atendidos en la Seguridad Social. Sin embargo, la financiación de estas técnicas es complicada ya que no se encuentra financiada por el sistema nacional de salud al ser considerada investigacional.

A nivel científico tan solo existe una experiencia similar en el MD Anderson Cancer Centre en Estados Unidos en el que desde el año 2009 llevan a cabo el estudio IMPACT (*Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy (IMPACT) Trial, An Umbrella Protocol*) (NCT00851032). Este estudio pretende reclutar pacientes que reciban terapias en ensayos clínicos fase 1 y caracterizar de forma molecular los tumores. A diferencia de nuestro protocolo no tiene en cuenta un comparador externo.

Bibliografía

- (1) Hanahan D1, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- (2) Ivy SP1, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: a report from the clinical trial design task force of the national cancer institute investigational drug steering committee. Clin Cancer Res. 2010 Mar 15;16(6):1726-36.
- (3) de Bono JS, Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. Nature. 2010 Sep 30;467(7315):543-9.

OBJETIVOS

Primario

1. Caracterizar el perfil de alteraciones moleculares tumorales de pacientes oncológicos que serán incluidos en Ensayos Clínicos con terapias dirigidas, con el fin de seleccionar el ensayo clínico más apropiado.
2. Comparar la evolución (tasa de respuestas y supervivencia global) de nuestra cohorte de pacientes incluidos en Ensayos Clínicos con fármacos dirigidos molecularmente con una cohorte de pacientes tratados sin selección molecular.

Secundario

1. Describir la incidencia de las alteraciones moleculares analizadas para cada tipo tumoral en nuestra población de pacientes tratados en la Unidad de Fase 1.

HIPÓTESIS

Los pacientes con caracterización molecular del tumor serán asignados al ensayo clínico más adecuado, con lo que se incrementarán las probabilidades de recibir beneficio de la terapia dirigida. De esta manera podremos ver una mejora en la tasa de respuestas y supervivencia global de los pacientes tratados en esta unidad de Fase 1, en comparación con una cohorte histórica tratada en Unidades de Fase 1 sin caracterización molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se trata de un estudio clínico de cohortes prospectivo en el que se incluirá de forma consecutiva 200 pacientes valorados en la Unidad de Fases 1 de Oncología de la Fundación Jiménez Díaz. Previo a la inclusión en este estudio los pacientes deberán cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

- Criterios de Inclusión

1. Mayor de 18 años.
2. Firma de consentimiento para caracterización molecular.
3. Diagnóstico de cáncer.
4. Disponibilidad de material archivado incluido en parafina.

- Criterios de exclusión

1. Alteraciones analíticas que eviten la inclusión en Ensayo Clínico
 - a. Hemoglobina < 8 g/dL

- b. Plaquetas < 75.000/L
 - c. Neutrófilos < 1000 x 10³ μ L.
2. Estado general u otra condición médica que evite su participación en Ensayo Clínico.

Como brazo histórico control se utilizará una base de datos con pacientes tratados en unidades de fase 1 de toda europa: *European Drug Development Network (EDDN)* {Olmos JCO 2012} que fueron tratados en ensayos sin caracterización molecular previa.

2. MUESTRAS

Se seleccionará una muestra representativa de tejido tumoral archivado en parafina del paciente. Se realizará una sección de hematoxilina-eosina con el objeto de confirmar la presencia de tejido tumoral en al menos un 75%. Se realizará enriquecimiento mediante disección macroscópica, si es necesario. Se realizarán técnicas de secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing) a nivel de RNA y DNA.

Extracción de DNA

A partir de secciones de 50um de tejido se obtendrá DNA mediante el kit QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen). El DNA se cuantificará mediante espectrofotometría con Nanodrop (grado de pureza de A260/280 >1.6 y A260/230 >1.5). Además, la calidad del ADN se medirá tras amplificación por PCR de secuencias consenso mediante análisis microfluídico en Agilent Bioanalyzer con el sistema Agilent DNA 7500 Kit.

Extracción de RNA

El RNA se aislará a partir de 50um utilizando el kit RNeasy FFPE (Qiagen) e incluyendo un paso adicional de tratamiento con DNasa. El RNA se cuantificará mediante espectrofotometría con Nanodrop. A partir de él, se sintetizará cDNA mediante Universal Transcriptor cDNA synthesis kit (Roche Diagnostics) ajustando las condiciones para el uso de random hexamer primer. Se dispone de ensayos específicos para determinar la expresión de las dianas descritas en amplicones de 80-110pb sobre exones distintos para evitar amplificación de gDNA, utilizando ATP5E como gen endógeno. Mediante amplificación en Light-Cycler480 II (Roche Applied Science) y utilizando un sistema de sondas hidrolizables (Universal Probe Library, Roche), se obtendrán por triplicado los datos de Cp como valor medio +/- el error estándar.

Análisis de mutaciones y traslocaciones

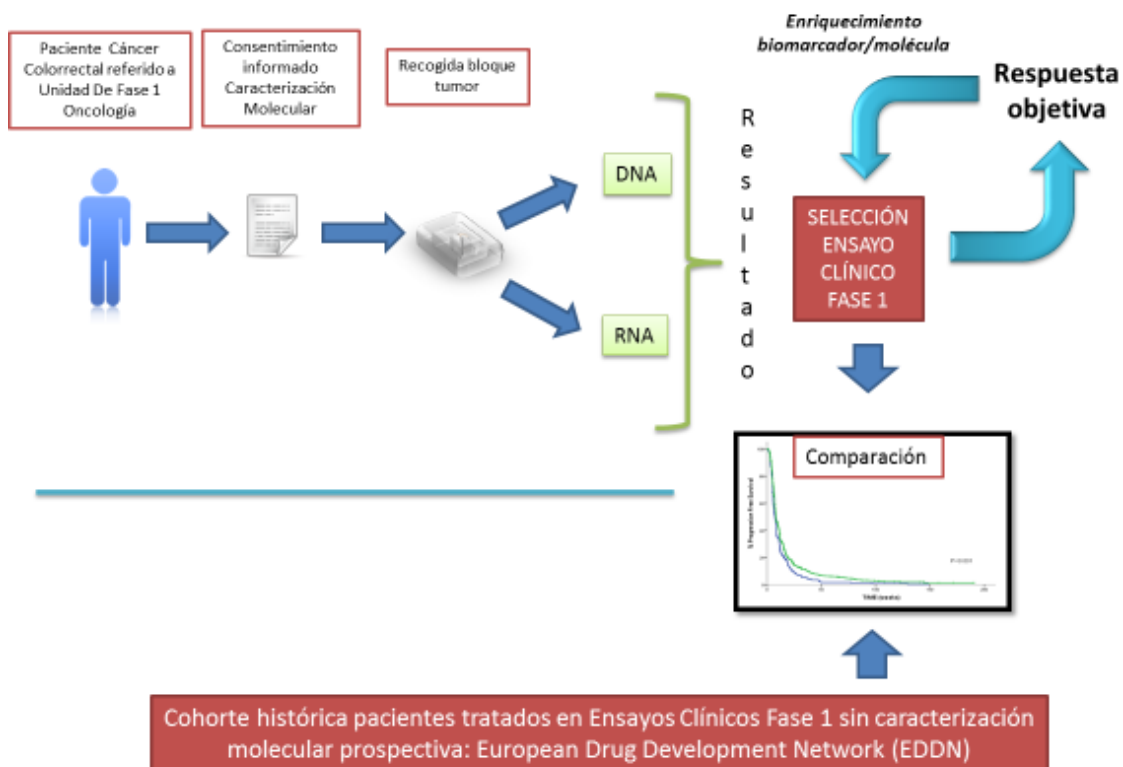
Para la secuenciación se utilizará el panel *TruSeq Amplicon - Cancer Panel* de Illumina y el TruSight RNA Pan-Cancer con el secuenciador MiSeq de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral se ha usado, como datos de referencia, los de la EDDN en el que una cohorte de 2182 pacientes fueron tratados con MTA en Ensayos de Fase 1 {Olmos D. *et al* / J Clin Oncol, 2012}. En ese estudio la mediana de supervivencia global fue de 38 semanas (36-41) por lo que para demostrar un incremento del 40% (HR=0.6) necesitaremos una muestra de 200 pacientes (asumiendo error alfa de 0.05 y poder 0.8).

Se diseñará una base de datos con el resultado de las variables clínicas estableciéndose los valores posibles con los datos de mutaciones y tratamientos dirigidos recibidos. Se presentarán estadísticas descriptivas de las variables continuas y frecuencias absolutas y relativas para los datos cualitativos. Se considerará la supervivencia global desde el momento de inclusión en el ensayo clínico de fase 1 correspondiente hasta “evento” considerándolo muerte por cualquier motivo. La tasa de respuesta será analizada conforme a RECIST v1.1 {Ref}. El índice de riesgo asociado al tiempo hasta “evento” se obtendrá utilizando un modelo de Cox. La función de supervivencia se estimará por el método de Kaplan-Meier. Todas las pruebas estadísticas se considerarán bilaterales y, como valores significativos, aquellos con $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se realizará con el programa SPSS IBM v 19.0.

Figura 1. Resumen gráfico del proyecto de investigación



4. CRONOLOGÍA/ FASES DEL PROYECTO

La Unidad de Fase 1 FJD atiende unos 300 pacientes al año de los que 200 aproximadamente serán candidatos al estudio molecular. El análisis estadístico se realizará una vez completado el reclutamiento permitiendo un mínimo de 6 meses para completar el seguimiento mínimo del último paciente.

Hito 1. Caracterización molecular e inclusión de pacientes de forma dirigida en Ensayos de Fase 1.

En esta fase participarán todos los responsables implicados en el proyecto.

Hito 1.1 Selección de los sujetos de estudio. Revisión de historia clínica, criterios de inclusión/exclusión, obtención de consentimiento informado para el estudio.

Responsables: Dr. Moreno, Dr. Doger.

Hito 1.2 Análisis molecular del tumor. Localización de bloque tumoral en parafina. Preparación hematoxilina eosina de confirmación y confirmación microscópica de muestra adecuada. Extracción de DNA y RNA.

Responsables: Dr. Rojo y Dra. Carvajal.

Hito 2. Análisis estadístico.

Hito 2.1. Introducción de variables y mantenimiento de base de datos.

Responsables: Dr. Moreno, Dr. Doger.

Hito 2.2 Análisis supervivencia y comparación con control histórico (Base de datos Europea de Fases 1: *European Drug Development Network* - EDDN).

Responsables: Dr. Moreno, Dr. Doger.

Hito 2.3. Preparación de manuscrito y publicación.

Responsables: Dr. Moreno, Dr. Doger, Dra. Carvajal y Dr. Rojo.

	1ª Anualidad				2ª Anualidad		
Hito 1.1	■	■	■	■			
Hito 1.2	■	■	■	■			
Hito 2.1	■	■	■	■			
Hito 2.2					■	■	
Hito 2.3							■

5. MATERIAL DISPONIBLE

El laboratorio de Patología Molecular dispone de todo el equipamiento necesario para las técnicas moleculares descritas en el proyecto: material general de laboratorio, extractores automáticos de DNA y RNA (MagnaPure y Qiacube), nanodrop, Agilent Bioanalyzer, termocicladores convencionales (Applied Biosystems) y a tiempo real (Verity, Lightcycler 480 II, cobas, RotorGene) y pirosecuenciadores (PyroMark Q24). Equipo MiSeq (Illumina) para la secuenciación.

6. EXPERIENCIA EQUIPO INVESTIGADOR

El Dr. Moreno es Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor Europeo en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Completó su formación de especialista en Oncología Médica en el Hospital Universitario La Paz. Durante su proceso de especialización ha participado de forma directa en diversos proyectos de investigación traslacional en el Laboratorio de Oncología Traslacional de la Unidad de Investigación del HU La Paz centrado principalmente en estudios de expresión génica. Fruto de estos trabajos se han publicado diversos artículos originales en revistas internacionales de prestigio, obtenido una patente y finalizado la [tesis doctoral](#). Tras su formación de especialista en Oncología Médica ha realizado un fellowship de 16 meses en la Unidad de Desarrollo de Fármacos del Royal Marsden Hospital - Londres, Reino Unido, donde ha trabajado como co-investigador en ensayos clínicos de fase I con nuevas moléculas dirigidas a dianas moleculares. Una vez terminada su formación, se reincorporó de nuevo al Hospital La Paz donde fue responsable de la Unidad de ensayos clínicos de fase I de Oncología. En la actualidad es el responsable de la nueva Unidad de Fase 1 de Oncología de la Fundación Jiménez Díaz. Esta unidad está dedicada en exclusiva a la realización de ensayos clínicos de fase 1 en pacientes con cáncer. Este proyecto cuenta además con la implicación del resto de personal de la unidad, incluyendo al Dr. Doger, Oncólogo Médico investigador clínico de la Unidad de Fase 1.

El Laboratorio de Patología Molecular de la Fundación Jiménez Díaz cuenta con una dilatada experiencia en investigación traslacional y en el campo de diagnóstico molecular. Su responsable el Dr. Federico Rojo ha participado en proyectos de investigación tanto nacionales como internacionales, que se reflejan en más de 100 publicaciones indexadas en el campo de la oncología. Además, tiene dilatada experiencia en técnicas moleculares y su interpretación, desarrollando una importante actividad desde hace más de 15 años como laboratorio de referencia para el diagnóstico molecular a diversos centros y en convenios con la industria. El equipo humano del laboratorio está formado por 5 biólogos y 3 técnicos superiores con dedicación exclusiva a investigación y diagnóstico molecular.

7. MATERIAL (APORTADO POR EL PROPIO CENTRO)

La Unidad de Fase 1 de la Fundación Jiménez Díaz cuenta con toda la infraestructura para llevar a cabo ensayos clínicos de fase 1, con 16 personas dedicadas en exclusiva a esta labor que incluyen en IP de este proyecto y 2 sub-investigadores. Los pacientes incluidos en este proyecto serán aquellos que sean atendidos en esta unidad. El Servicio de Patología Molecular de la Fundación Jiménez Díaz cuenta todo lo necesario para la puesta en marcha de este proyecto en cuanto a material dedicado por lo que la solicitud de financiación se dirige en exclusiva a la contratación de un técnico de laboratorio y material fungible. Se dispone de los instrumentos necesarios para realizar FISH, extracción de DNA, RNA y máquinas de RT-PCR y secuenciación (Miseq, Illumina).

8. EQUIPO INVESTIGADOR

Servicio de Oncología Médica: Dr. Víctor Moreno, Dr. Doger

Servicio de Anatomía Patológica: Dr. Federico Rojo, Dra. Carvajal.

9. MATERIAL DE NUEVA ADQUISICIÓN

Material fungible.

Reactivos necesarios para el análisis mutacional, kit de PCR y secuenciación masiva (**TruSeq Amplicon - Cancer Panel y TruSight RNA Pan-Cancer Panel**).

10. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DEL PROYECTO

Este proyecto tiene una clara vertiente de investigación clínica y traslacional. Los resultados de laboratorio obtenidos serán de aplicación directa tanto a la clínica diaria (selección de ensayo clínico más adecuado) como para ampliar el conocimiento actual de los tratamientos antineoplásicos. El hecho de que se desarrolle en una Unidad de Fase 1 con nuevas terapias oncológicas abre la puerta a la concepción de nuevas hipótesis a cerca de mecanismos de respuesta a múltiples terapias. Al aplicar los avances de laboratorio recientes en cuanto a diagnóstico molecular, de forma directa a la selección del ensayo clínico más apropiado, haremos una prueba de concepto de múltiples moléculas con un panel de más de 1300 alteraciones moleculares. Aunque los ensayos de fase 1 no se realizan habitualmente dirigidos a ningún subtipo histológico concreto, lógicamente los tumores más prevalentes serán los que se incluirán con más frecuencia, principalmente tumores de pulmón, colon y mama. El hecho de disponer de un comparador histórico con 854 pacientes tratados en Unidades de Fase 1 de toda Europa sin selección molecular nos permite testar la hipótesis de que la selección molecular es una estrategia óptima.

1. Beneficios clínicos.

Históricamente, los pacientes oncológicos eran tratados con quimioterapia sin conocimiento de factores predictivos de respuesta. Desde la introducción de las terapias dirigidas, cada vez se conocen más factores predictivos moleculares aunque, tan solo unos pocos se aplican en la práctica clínica habitual. Hasta la fecha, el ensayo clínico de fase 1 que se propone a los pacientes, no se rige por criterios objetivos moleculares, si no que queda a elección aleatoria o por experiencia previa del investigador principal. A corto plazo, gracias a este proyecto, los pacientes que sean tratados dentro de la Unidad de Fase 1, podrán recibir una terapia más personalizada dentro de las posibilidades de que dispongamos en el momento en cuanto a ensayos clínicos con nuevas moléculas. A largo plazo, esperamos que este estudio sea la confirmación definitiva de que el desarrollo de nuevas moléculas en oncología tiene que ir dirigido a alteraciones moleculares desde las fases tempranas de la investigación clínica.

2. Beneficios científicos.

Desde hace más de 15 años se conoce que diversos tipos tumorales tienen adicción oncogénica. Esto es, que aunque la célula tumoral presenta diversas alteraciones moleculares, existe algún oncogén cuya señalización resulta fundamental para la supervivencia de ese clon. Gran parte de la investigación en oncología actual, está dedicada a estudiar estos mecanismos de vulnerabilidad y explotarlos. Por tanto, la preselección de alteraciones moleculares para administrar un tratamiento dirigido, permitirá testar múltiples hipótesis concretas en función de la alteración que tenga el tumor o del tratamiento que hayamos administrado. Otro concepto más genérico, es

comparar este método de selección de pacientes, con un control histórico de pacientes tratados en ensayos de características similares (fases 1 de tratamientos antineoplásicos dirigidos) que fueron incluidos tan solo teniendo en cuenta sus variables clínico-patológicas pero no moleculares.

3. Beneficios económicos.

Los ensayos clínicos son fundamentales para la evolución del conocimiento médico. Las Unidades de fase 1 de oncología surgen ante la especial complejidad que tienen estos estudios precoces y cada vez requieren un conocimiento más específico del desarrollo farmacológico y la biología molecular del cáncer. La participación en ensayos clínicos de centros con financiación pública, resulta fundamental para la sostenibilidad del sistema dado que, los tratamientos de los pacientes son financiados por completo por el patrocinador del estudio. Esto se traduce en un menor gasto farmacéutico y poder dedicar recursos a otras áreas de la atención sanitaria. Desde el equipo investigador, creemos que la caracterización molecular de los pacientes atendidos en la Unidad de Fase 1 situada en un Hospital perteneciente a la red de Hospitales del Sistema Nacional de Salud aumentará la calidad percibida, atrayendo más patrocinadores que ofrezcan diversidad de estudios en los que incluir a los pacientes. Además, ayudará a reducir el gasto farmacéutico al reducir los tratamientos administrados de forma comercial. Esto produce un beneficio económico real al sistema nacional de salud y secundariamente a los centros implicados en la atención de pacientes.

11. POSIBILIDAD DE OBTENCIÓN DE PATENTES Y MARCAS

El objetivo primario de este proyecto es demostrar un aumento de supervivencia en pacientes tratados mediante caracterización molecular en una Unidad de Fase 1 de Oncología. Estos resultados, por tanto, no son patentables en sí mismos. Sin embargo, durante el proceso de estudio de las diversas alteraciones moleculares, podrán surgir nuevas hipótesis de biomarcadores predictivos de respuesta que serán analizadas por este equipo investigador. En caso de obtenerse resultados novedosos, se estudiaría en nuestra oficina de transferencia, junto con el patronato de la Fundación INTHEOS la posibilidad de proteger los resultados mediante una patente.

12. JUSTIFICACIÓN DE LA AYUDA SOLICITADA

La Unidad de Fase 1 de la FJD se encuentra plenamente capacitada para la realización de ensayos de fase 1 con pacientes oncológicos. El Servicio de Anatomía Patológica – Patología Molecular, cuenta con el aparataje necesario para realizar los análisis moleculares por lo que este proyecto es de fácil implementación. La ayuda solicitada se centra en financiar el material fungible necesario. La finalidad de este proyecto es por tanto demostrar que esta aproximación diagnóstica resulta imprescindible en la Oncología actual por lo que en caso de presentar resultados positivos debería implementarse como parte integral del diagnóstico del enfermo con cáncer.

13. MEMORIA ECONÓMICA

MEMORIA ECONOMICA		Expediente Nº
PRESUPUESTO SOLICITADO		
Adquisición de bienes y contratación de servicios: (Inventariable, fungible y otros gastos)		
Reactivos de extracción de DNA y RNA, Qiagen		1.430 €
Reactivos generales de PCR		405 €
Ensayos de metilación de MGMT, Qiagen		910 €
Reactivos de FISH, Vysis y Kreatect		670 €
TruSeq Amplicon Cancer Panel (96 samples) x 2, Illumina		20.650 €
TruSight RNA Pan-Cancer Panel – Illumina (96 samples) x 2		41.320 €
Subtotal		65.385,00 €
COSTES IIS-FJD (20%)		
Subtotal		13.077 €
Total Ayuda Solicitada		78.462 €