



## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### VALIDACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS IMPLICADAS EN EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO DEL CÁNCER DE MAMA Y ENDOMETRIO

#### -VARIANCANCER-

#### Equipo de Investigación:

- **Dr. José David Sarrió López** <sup>1,2</sup> Investigador Principal
- **Prof. Gema Moreno-Bueno** <sup>1,2,3</sup> Co-Investigadora Principal
- Ignacio Marina <sup>1,2</sup>
- Eva Díaz <sup>3</sup>
- Laura Costas-Caudet <sup>4</sup>

#### Instituciones:

1. Centro de Investigación Biomédica en Red, área de Cáncer (CIBERONC)
2. Departamento de Bioquímica de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) e Instituto de Investigaciones Biomédicas "Sols-Morreale" CSIC-UAM (IIBm)
3. Fundación MD Anderson Cancer Center, Madrid (FMDA)
4. Institut Català d'Oncologia, Barcelona (ICO)

#### Introducción:

Los carcinomas de mama y endometrio son el primer y cuarto tipo de tumor más frecuente en mujeres. El pronóstico y comportamiento clínico de estos tumores está determinado no solo por sus características clínico-patológicas y moleculares sino también por el modo de vida de la paciente y su perfil genético.

Sin embargo, pese a los grandes avances en el estudio del genoma del cáncer, claramente sigue siendo un reto el poder definir los factores genéticos que pueden incrementar el riesgo a padecer cáncer y, de forma relevante, podrían modificar el comportamiento clínico, en particular la respuesta a la terapia oncológica, y el curso de la enfermedad.

## **Hipótesis y objetivos:**

Dentro del genoma hemos identificado una región del cromosoma 17 que es altamente variable y contiene numerosos cambios en el ADN (denominados polimorfismos de un solo nucleótido, SNPs; del inglés *Single Nucleotide Polymorphisms*). De forma relevante, algunas de estas variaciones en el ADN se han asociado previamente con la predisposición a desarrollar otras enfermedades (por ejemplo: asma y enfermedades intestinales inflamatorias, entre otras). Sin embargo, hasta la fecha, la frecuencia e implicación funcional de estos SNPs no ha sido estudiado en cáncer de mama y endometrio, dos de los tumores más comunes en mujeres.

En este proyecto, proponemos un estudio multidisciplinar y detallado sobre las numerosas variantes genéticas de una región del cromosoma 17 dado que su análisis podría servir para identificar nuevos biomarcadores genéticos potencialmente útiles en la prevención y/o la gestión clínica de los tumores de mama y endometrio.

Para evaluar esta hipótesis nos planteamos dos **grandes objetivos**:

- Objetivo 1: Estudio epidemiológico comparativo entre población sana y pacientes con cáncer de mama y de endometrio centrado en evaluar la asociación entre variantes genéticas y el riesgo de desarrollar estos tumores.
- Objetivo 2: Análisis de los SNPs de interés en pacientes con cáncer de mama o endometrio y su posible asociación con parámetros clínico-patológicos como la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia antitumoral.

Con el fin de alcanzar estos objetivos, planteamos un estudio que combina el análisis masivo mediante secuenciación genética, el estudio de la expresión de determinados genes y la cuantificación por inmunohistoquímica de proteínas relacionadas en grandes series de pacientes con tumores de mama y endometrio y en población control.

## **Impacto potencial en la clínica:**

La correcta ejecución de los objetivos planteados nos permitirá definir mejor los componentes genéticos que afectan al riesgo de desarrollo y el curso clínico de neoplasias altamente frecuentes en la mujer.

Específicamente, pretendemos identificar variantes polimórficas (tipificados de manera sencilla mediante un análisis de DNA en sangre) que sirvan potencialmente como nuevos biomarcadores genéticos a dos niveles:

- a) Marcadores asociados a la predisposición al cáncer de mama y de endometrio, que se podrían incluir en el cribado genético rutinario, y ayudarían a la prevención de estos cánceres y

**b)** Marcadores con valor pronóstico-predictivo de la agresividad y respuesta clínica. La identificación de variantes génicas en sangre asociados a la respuesta terapéutica podría utilizarse en un futuro como una rápida y sensible herramienta pronóstica útil para identificar aquellos tumores que van a responder o no al tratamiento oncológico.

**Presupuesto:**

| <b>DETALLE</b>     |                 |
|--------------------|-----------------|
| Secuenciación      | 42,966 €        |
| Transcriptómica    | 11,734 €        |
| Inmuofluorescencia | 18,200 €        |
| Biobancos          | 4,000 €         |
| Publicación        | 3,100 €         |
| <b>Total</b>       | <b>80,000 €</b> |