

Título del Proyecto

Prevención de metástasis pulmonares por activación de leucocitos circulantes

Investigador Principal, Posición, Centro

Alicia García Arroyo, MD, PhD
 Jefe de Grupo Senior/Associate Professor
 Centro Nacional de Investigaciones
 Cardiovasculares (CNIC)



¿Cuál es el objetivo del proyecto?

Una de las principales causas de muerte en pacientes con cáncer es la diseminación de las células tumorales a órganos vitales como el pulmón. La lucha contra el tumor primario se consigue mediante fármacos que matan al tumor (quimioterapia) o aumentando las defensas del organismo (inmunoterapia). Es más difícil evitar la diseminación del tumor primario dado que cada tumor es diferente en el cómo, cuándo y dónde se extenderá. Una característica común es que las células del tumor primario tienen que circular en la sangre para alcanzar y crecer en los sitios secundarios. Atacar las células tumorales circulantes sería una estrategia eficaz para evitar su colonización en sitios distantes. Proponemos aumentar la capacidad natural de un grupo de leucocitos para detectar células tumorales circulantes, prevenir su migración al pulmón, y favorecer su destrucción. Esta estrategia sería valiosa para prevenir la diseminación tumoral y mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer.

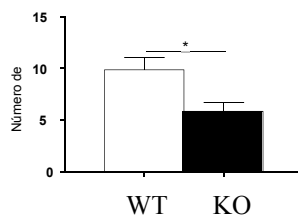
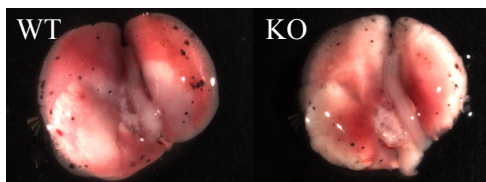


Imagen 1. Imágenes representativas de metástasis pulmonares de células de melanoma inyectadas intravenosamente en ratones de genotipo silvestre (WT) o deficientes en la proteasa (KO). Estos últimos presentan un número reducido de focos de metástasis pulmonares como se muestra en la imagen y en la gráfica.

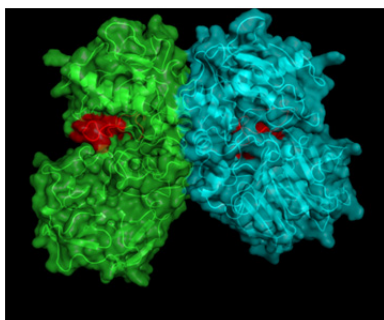


Imagen 2. La imagen muestra el modelo plástico in silico de la forma dimérica activa de la proteasa. El péptido del dominio catalítico de la proteasa contra el que nuestro grupo ha generado anticuerpos se indica en rojo. Se han seleccionado nuevos epítopos alrededor del centro catalítico con el objetivo de mejorar su actividad inhibidora.

¿Por qué colaborar con el proyecto?

Aunque se han realizado avances importantes en el tratamiento del cáncer con quimioterapia e inmunoterapia, los pacientes y los oncólogos se enfrentan al reto de la resistencia y las recidivas. Proponemos como estrategia innovadora aumentar la actividad endógena anti-metastática de una subpoblación singular de leucocitos circulantes. Dado que ya existen inmunoterapias basadas en anticuerpos, se prevé una aplicabilidad clínica directa para este proyecto pues se podrían generar fragmentos o anticuerpos humanizados para tratar a los pacientes. Los beneficiarios principales de esta estrategia serían pacientes con cáncer que no hayan desarrollado todavía metástasis pulmonares así como pacientes que no hayan respondido o que hayan recaído tras otros tratamientos. El análisis de dichos leucocitos circulantes podría servir también como biomarcador para predecir la probabilidad de un paciente de desarrollar metástasis pulmonares y para seleccionar por medicina personalizada aquellos pacientes que se beneficiarían de esta nueva inmunoterapia.

¿Por qué nosotros? ¿Cuál es nuestra experiencia previa?

Nuestro grupo tiene acreditada experiencia y productividad en el estudio de los mecanismos por los que las proteasas regulan el comportamiento de células inmunes y tumorales (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arroyo+AG+not+del+Arroyo+AG>). Nuestros datos recientes demuestran que la ausencia de una proteasa mejora la capacidad endógena de una subpoblación de leucocitos para combatir agentes externos tales como células tumorales. Además de disponer de modelos animales deficientes, nuestro grupo es el único que posee agentes inhibidores específicos contra dicha proteasa (anticuerpos monoclonales) que podrían emplearse para prevenir la diseminación al pulmón de diversos tumores. Por último, mediante modelado bioinformático de proteínas hemos seleccionado nuevos epitopos en el dominio catalítico de la proteasa que nos permitirán obtener inhibidores optimizados en un futuro cercano con posible aplicabilidad clínica. Estamos por ello en una posición privilegiada para desarrollar este proyecto encaminado a implementar una nueva inmunoterapia para la prevención de metástasis pulmonares.

Cantidad a financiar solicitada (máximo 30000€).

Personal: se solicita la financiación de un investigador predoctoral por 1 año.....	28.000€
Fungible.....	2.000€

Compromisos adquiridos

El IP se compromete a lo recogido y establecido en la convocatoria de los proyectos de la SEI. En concreto:

- El IP se compromete a emitir un informe de 500 palabras y 1-2 imágenes sobre los resultados obtenidos al finalizar el periodo de dos años. Este informe se publicará en la web y en la revista de la SEI. Además, el IP presentará sus resultados en el siguiente congreso de la SEI a la finalización del proyecto.
- Se mencionará en Funding o acknowledgements section en los manuscritos como “funding from the Spanish Society for Immunology”.
- Además, el IP tendrá la posibilidad de premiar a los donantes, según el importe de la donación. Estos premios se indicarán en el momento de colgar el proyecto en la web. Ejemplos de premios a donantes son la entrega del informe final sobre resultados obtenidos, carta de agradecimiento del equipo, visita guiada al centro de trabajo, invitación a una conferencia, etc...

Solicitud de proyectos de la SEI-Convocatoria 2017
Investigador: Alicia García Arroyo

El Investigador Principal del proyecto solicitado Alicia García Arroyo certifica que reúne los requisitos de **elegibilidad** para la solicitud de proyectos de la SEI en la convocatoria de 2017. En concreto:

- a. El investigador principal **es miembro de la SEI** desde hace años.
- b. El investigador principal es y ha sido **IP de los siguientes proyectos competitivos** financiados por entidades públicas y privadas nacionales o internacionales en los últimos diez años:

1. *Cellular and molecular players in inflammation-driven angiogenesis*. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Economía y Competitividad): SAF2014-52050-R. 2015-2017.
2. *Next generation training in cardiovascular research and innovation (CardioNext)*. Support for training and career development of researchers (Marie Curie) Initial Training Networks (ITN)/Innovative Doctoral Programme (IDP). The European Union: PITN-GA-2013-608027. 2013-2017.
3. *Aortic aneurysm: from molecular mechanisms to new diagnostic and therapeutic approaches* within the 'Red de Enfermedades Cardiovasculares'. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Economía y Competitividad): RD12/0042/0023. 2013-2016.
4. *Targeting inflammation to improve heart repair and regeneration*. Fundación La Marató TV3. 2013-2016.
5. *Angiobodies 2.0: Desarrollo de anticuerpos recombinantes para uso terapéutico y diagnóstico en angiogénesis patológica y para la identificación de nuevos marcadores angiogénicos*. Comunidad Autónoma de Madrid: Ref. S2010/BMD-2312. 2012-2016.
6. *MT-MMPs and their substrates: a molecular roadmap for understanding inflammation-driven angiogenesis*. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia e Innovación): SAF2011-25619. 2012-2014.
7. *Molecular and Cellular Mechanisms in Chronic Inflammatory and Autoimmune diseases (MEICA)*. Genoma España. 2009-2012.
8. *Comparative and functional degradomics of the proteases MT1-MMP and MT4-MMP in the inflammatory context*. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Ciencia e Innovación): SAF2008-02104. 2009-2011.
9. *Factores de riesgo, evolución y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y sus mecanismos*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Red de enfermedades Cardiovasculares (RECAVA): RD06/0014. 2008-2010.
10. *Degenerative-calcific aortic valve disease: from pathogenical to epidemiological characterization*. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). 2008-2010.
11. *Novel molecular markers of formation and evolution of the atheroma plaque: Matrix metalloproteinases (MT1-MMP and MT4-MMP) and regulatory molecules (EMMPRIN)*. Fundación Ramón Areces. 2007-2010.

12. *National Network of Cell Adhesion and Migration (RAMIC)*. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Educación y Ciencia): SAF2006-27519-E. 2006-2009.

13. *Characterization of novel functions of the matrix metalloproteinase MT1-MMP in inflammation*. Plan Nacional I+D+I (Ministerio de Educación y Ciencia): SAF2005-02228. 2005-2008.

c. El **Centro de trabajo** del IP Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) está acreditados como **entidad de investigación reconocida y ubicada en España**.

d. El **Centro de trabajo** del IP ha firmado una **carta en la que apoya la propuesta** y acredita que el IP reúne las condiciones para realizar dicha investigación.



MINISTERIO
DE ECONOMÍA, INDUSTRIA
Y COMPETITIVIDAD



cnic

Madrid, 04 de abril de 2017

Carta de apoyo al proyecto liderado por la Dra. Alicia G. Arroyo para la 1ª Convocatoria de PROYECTOS SEI para micromecenazgo

D. **Alberto Sanz Belmar** en calidad de Director Gerente y Representante Legal de la **Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - CNIC**, con CIF G-82316753, clasificada como "Fundación Pública de carácter docente e investigación" con el número MAD-1-3-593 y domiciliada en Madrid, calle Melchor Fernández Almagro, 3, 28029 MADRID, y en nombre y representación de la misma, y en virtud de las atribuciones y facultades bastantes que tiene conferidas y otorgadas ante el Notario de Madrid D. Joaquín Corell Corell, el 14 de Diciembre de 2012, con el número de su protocolo 4.193.

MANIFIESTA su **total apoyo** al proyecto titulado "*Prevención de metástasis pulmonares por activación de leucocitos circulantes*" que presenta la **Dra. Alicia G. Arroyo** a la "1ª Convocatoria de *Proyectos SEI para micromecenazgo*".

La Dra. Arroyo, Investigadora del CNIC con categoría de *Associate Professor* es **miembro de la SEI**. En los últimos diez años ha sido **Investigadora Principal de 13 proyectos competitivos** financiados por entidades públicas y privadas nacionales e internacionales, listados en el correspondiente anexo de la propuesta, por lo que **acreditamos que cumple las condiciones** para realizar la investigación propuesta.

Y para que conste,

Fdo. Alberto Sanz Belmar
Director Gerente
Fundación CNIC