

13:00h.- PRESENTACIÓN DEL SEMINARIO

13:05h.- La imagen preclínica con PET

Dr. Miguel Ángel Pozo García, Catedrático del Dpto. de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UCM, Instituto Pluridisciplinar de la UCM, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

La incorporación de las técnicas de imagen molecular, que permiten visualizar los procesos moleculares in vivo, ha contribuido de manera decisiva al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades. Este es el caso de la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés positron emission tomography) con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (FDG) marcada con el emisor de positrones ¹⁸F, un análogo a la glucosa que permite evaluar in vivo el metabolismo celular de glucosa. En neurología, una disminución de la actividad glucolítica está asociada con enfermedades neurodegenerativas, por tanto, la FDG-PET proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios de metabolismo observados en muchas enfermedades neurológicas. Además, la PET puede utilizar otros trazadores específicos cerebrales capaces de determinar in vivo los sistemas de neurotransmisión, la hipoxia-isquemia cerebral o la presencia de placas de amiloide.

En la presentación se expondrán las características de la técnica PET, su aplicación en modelos experimentales de enfermedades como la epilepsia, el ictus cerebral o la enfermedad de Alzheimer y, por último, su participación como herramienta clave en la investigación traslacional.

Bibliografía de referencia:

- Balcerzyk M, Kontaxakis G, Delgado M, Garcia L, Correcher C, Gonzalez AJ, Gonzalez A, Rubio JL, Benlloch JM & Pozo MA.; Initial performance evaluation of a high resolution Albira small animal positron emission tomography scanner with monolithic crystals and depth-of-interaction encoding from a user's perspective: **Meas. Sci. Technol** (20): (2009).
- Sobrado, M; Delgado, M; Fernández-Valle, E; García-García L; Torres M, Sánchez-Prieto, J; Vivancos, J; Manzanares, R; Moro, MA, Pozo, MA & Lizasoain, I.: Longitudinal studies of ischemic penumbra by using ¹⁸F-FDG PET and MRI techniques in permanent and transient focal cerebral ischemia in rats. *NeuroImage* 57(1):45-54 (2011).
- Autores: Prieto E, Collantes M, Delgado M, Juri C, García-García L, Molinet F, Fernández-Valle ME, Pozo MA, Gago B, Martí-Climent JM, Obeso JA, Peñuelas I.: Statistical parametric maps of (18)F-FDG PET and 3-D autoradiography in the rat brain: a cross-validation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011
- Nunez Miller Rodolfo; Pozo Miguel A: *Clinical & Translational Oncology* 13 (11): 780-786. 2011

13:25h.- Mutaciones, Leucemia y modelos celulares

Dr. Eduardo Anguita Mandly, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Para comprender la patogénesis del cáncer sería ideal poder identificar las diferentes mutaciones que conducen a éste desde el proceso premaligno. El síndrome mielodisplásico (SMD) es una enfermedad clonal adquirida preleucémica. No obstante, los estudios de la transición de SMD a leucemia aguda (LA) han sido escasos y las causas de este fenómeno permanecen sin esclarecer. Los factores de transcripción son fundamentales para la diferenciación celular (1-3), por lo que están frecuentemente afectados en las LLAA, no obstante su papel en el SMD es en poco conocido. Durante los últimos años hemos centrado nuestro interés en uno en particular, GFI1B, crucial para los progenitores eritroides. Hemos descubierto tres zonas reguladoras a distancia y estudiado las modificaciones de la cromatina asociadas a ellas y su función (4). Además, hemos investigado la existencia de mutaciones en este gen, identificándose dos SNPs del promotor que determinan la expresión de GFI1B en niveles anormales (5). También, hemos encontrado una mutación clonal que supone el cambio de un aminoácido extremadamente conservado en la evolución. Esta mutación se encontró en un paciente con LA desarrollada tras un SMD, pero ausente en ésta. Hemos clonado las secuencias de GFI1B normal y mutada en vectores de lentivirales y transfectado células madre hematopoyéticas humanas. Nuestros resultados han mostrado que la hiperexpresión de la proteína mutada incrementa la expresión de genes que son normalmente inactivados por GFI1B, bloquea la diferenciación eritroide, desviando la diferenciación hacia la línea mieloide, e incrementa la supervivencia de las células precursoras hematopoyéticas humanas normales y de pacientes con SMD. Además, hemos realizado *knockdowns* de genes hiperexpresados en las células mutantes y restaurado el fenotipo normal. Por lo tanto, las observaciones descritas establecen un vínculo entre GFI1B y el desarrollo de LA tras SMD (6).

Bibliografía de referencia:

- (1) Valverde-Garduno V, Guyot B, Anguita E, et al. *Blood* 2004; 104: 3106-3116.
- (2) Anguita E, Hughes J, Heyworth C, et al. *EMBO J* 2004; 23: 2841-2852.
- (3) De Gobbi M, Anguita E, Hughes J, et al. *Blood* 2007; 110: 4503: 4510.
- (4) Anguita E, Villegas A, Iborra F, et al. *Haematologica* 2010; 95: 36-46.
- (5) Hernández A Villegas A, Anguita E. *Ann Hematol* 2010; 89: 759-765.
- (6) Anguita E, Gupta R, Olariu V, et al. En revisión

13:45h.- Función telomérica y cáncer

Dra. María Pilar Iniesta Serrano, Prof. Titular del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II de la Facultad de Farmacia de la UCM, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

La longitud de los telómeros y la actividad de la telomerasa son considerados factores importantes en el campo de la oncología molecular. Por ello, durante los últimos años, el grupo de “Biología Molecular del Cáncer” ha desarrollado diferentes estudios con objeto de establecer la posible relevancia de la función telomérica en relación con el pronóstico clínico del cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) y del cáncer colorrectal (CCR).

Los resultados obtenidos indican que el acortamiento telomérico en CNMP sería indicativo de un pronóstico clínico adverso, mientras que en CCR estaría relacionado con una evolución favorable de la enfermedad. El fallo de las vías de senescencia celular en CNMP, en respuesta al acortamiento crítico de los telómeros, podría promover la progresión tumoral y el rescate de células cancerosas por reactivación de la telomerasa. Sin embargo, en CCRs con telómeros acortados, la viabilidad de las rutas de senescencia celular contribuiría a limitar la tumorigénesis.

Bibliografía de referencia:

- García-Aranda C, De Juan C, Díaz-López A, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Díaz-Rubio E, Balibrea JL, Benito M, Iniesta P: Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 541–551.
- Frías C, García-Aranda C, De Juan C, Morán A, Ortega P, Gómez A, Hernando F, López-Asenjo JA, Torres AJ, Benito M, Iniesta P: Telomere shortening is associated with poor prognosis and telomerase activity correlatos with DNA repair impairment in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 60: 416–425.
- Fernández-Marcelo T, Morán A, De Juan C, Pascua I, Head J, Gomez A, Hernando F, Lopez-Asenjo JA, Hernandez S, Sanchez-Pernaute, Torres AJ, Benito M, Iniesta P: Differential Expression of Senescence and Cell Death Factors in Non-Small Cell Lung and Colorectal Tumors Showing Telomere Attrition. *Oncology* 2011 DOI: 10.1159/000335678.

14:05h.- PREGUNTAS