

***Otra buena práctica es la llevada a cabo por el Instituto de Salud Carlos III consistente en “la creación de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer”***

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), es uno de los Organismos Intermedios del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), y como tal es responsable del seguimiento y control de los fondos que provienen de la Unión Europea, de dar a conocer y exigir a los beneficiarios el cumplimiento de la normativa de aplicación en materia de cofinanciación, así como de la difusión y publicidad del empleo de los mismos frente al público en general.

Atendiendo a estas responsabilidades, el ISCIII presenta como buena práctica de actuaciones cofinanciadas por FEDER en el período 2007-2013: la creación de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (en adelante, Red de Cáncer).

El proyecto se ha cofinanciado con 13.593.901 euros en términos de gasto del Programa Operativo Economía Basada en el Conocimiento (POEC), lo que con una tasa de retorno de un 50% o un 80%, dependiendo de las regiones, supone una ayuda total de 8.845.468 euros.



La Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC) tiene su origen en la convocatoria de ayudas destinadas a financiar estructuras estables de Investigación Cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, mediante la participación en Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud, que se hizo pública a través de la Resolución de 13 de junio de 2006 (BOE de 19 de junio), del Instituto de Salud Carlos III.

Esta convocatoria se enmarcó dentro del Programa INGENIO 2010, que integraba actuaciones estratégicas innovadoras que tenían como finalidad el aumento de la masa crítica y la excelencia investigadora, capacitando a los grupos españoles en la mayor obtención de recursos del Programa Marco europeo y en liderazgo. Con su implementación se pretendía impulsar la coordinación territorial/regional, buscando evitar la dispersión de recursos,

aumentar la efectividad de la inversión pública en I+D+I y reducir los desequilibrios territoriales existentes.

Siguiendo esta idea, el Instituto de Salud Carlos III, como principal organismo estatal responsable del fomento y financiación de la investigación en Biomedicina y Ciencias de la Salud, puso en marcha la creación de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud, para conseguir la evolución desde una investigación individual al fomento de redes de excelencia, de una investigación basada en proyectos específicos atomizados a desarrollar grandes líneas de investigación y de mayor alcance y duración.

Así, las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud se configuraron como la asociación de grupos de investigación de diferentes administraciones, instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público o privado sin ánimo de lucro, con líneas y objetivos de investigación en común, con el objeto de promover la complementariedad de actuaciones compartiendo objetivos y recursos, y contribuir a un mayor posicionamiento en el Espacio Europeo de Investigación.

Estas Redes se constituyeron en aquellas áreas de interés general en salud, especialmente en grupos de enfermedades con altas cifras de morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de calidad de vida y de años productivos, y en otro tipo de patologías de interés social, o para la investigación en salud pública y en tecnologías sanitarias.

Como describe la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, al igual que ocurre en la mayor parte de los países occidentales, en España, el cáncer es en la actualidad una de las enfermedades o grupos de enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio, si bien en varones ocupan el primer lugar desde el año 2005. Las últimas cifras disponibles indican que en 2013 los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 295,2 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (con 183,1). Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad.

La implementación de la Red de Cáncer constituye una respuesta directa a las recomendaciones de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud que, tras identificar los problemas clave de la investigación oncológica en nuestro país, recomendó el fomento de la investigación cooperativa, multidisciplinar y multicéntrica, aplicando criterios de excelencia y sistemas de evaluación objetivos al cumplimiento de los objetivos planteados.

Como punto de partida, es necesario señalar que para formar parte de esta estructura de la Red de Cáncer, los grupos de investigación que solicitaron su incorporación debían reunir una serie de requisitos que acreditaran su calidad investigadora en los términos descritos en la Convocatoria para la creación de la Red, antes indicada, y en las sucesivas resoluciones para la incorporación de nuevos grupos a las mismas.

Tras el correspondiente proceso de evaluación de sus solicitudes, el Instituto de Salud Carlos III concedía subvenciones a los centros a los que pertenecen dichos grupos, al objeto de que estos grupos de investigación, a través de esta financiación, pudieran desarrollar su actividad en colaboración con otros grupos seleccionados, y de esta forma, constituir la red temática.

En este contexto, la Red de Cáncer inició sus actividades en el año 2007, con la incorporación de 79 grupos de investigación, distribuidos en 40 instituciones, fundamentalmente hospitales y centros de investigación de 11 Comunidades Autónomas.

Estas cifras se modificaron los años siguientes, a consecuencia de las sucesivas convocatorias de incorporación de grupos y del proceso de evaluación de los mismos, hasta configurarse en el año 2012 una red con un total 92 grupos.

En lo que se refiere a la planificación de su actividad, debemos referirnos al Plan Estratégico de la Red de Cáncer, basado en un esquema matricial, que articulaba la investigación de la red alrededor de cuatro Líneas verticales: (i) Mecanismos moleculares del cáncer (ii) Epidemiología molecular y prevención del cáncer esporádico y familiar, (iii) Tumores Hematológicos y (iv) Tumores sólidos y pediátricos, y seis Programas Horizontales: (i) Formación y Movilidad (ii) Banco de tumores, (iii) Genómica, Proteómica y Bioinformática, (iv) Diagnóstico Molecular Genético y por Imagen, (v) Epidemiología, Prevención, Bioestadística y Registro de tumores y (vi) Investigación Traslacional, estando tanto las Líneas verticales como los Programas Horizontales liderados por un coordinador con un liderazgo científico reconocido en cada área específica, encargado de dinamizar los planes de trabajo conjuntos de la red, a través de un plan estratégico de actuación concreto.

**2. ACTIVIDAD LINEAS PROGRAMAS/PLATAFORMAS RTICC**

**RESUMEN ACTIVIDADES 07-11**

- *Objetivos y Acciones*
- *Hitos*
- *Proyectos colaborativos*
- *Publicaciones*
- *Actividades de transferencia*

[www.rticc.org](http://www.rticc.org)

The screenshot displays the RTICC website interface. At the top, there is a navigation bar with the RTICC logo and the text 'Red Temática de Investigación en Cáncer'. Below this, the main content area is divided into several sections. On the left, there is a sidebar with the title 'RESUMEN ACTIVIDADES 07-11' and a list of activity categories. The main content area features several news items or announcements, each with a small image and a title. At the bottom of the page, there are logos for various partner organizations, including the Spanish Ministry of Health and the European Union.

Desde el principio de su andadura, se implementó en la Red de Cáncer una estructura organizativa, acorde con lo establecido en el Plan Estratégico, constituida por un coordinador nacional, Dr. Eugenio Santos, un Comité Ejecutivo formado 15 miembros, el coordinador nacional, los coordinadores de las cuatro Líneas Verticales y seis Programas Horizontales y algunos investigadores principales de la Red de Cáncer de especial relevancia, un Comité científico Asesor Externo de carácter internacional formado por diez miembros, y una organización funcional en cuatro Líneas Verticales y seis Programas Horizontales conforme a lo establecido en el Plan Estratégico, incorporándose los grupos de investigación adscritos a la Red de Cáncer a al menos una Línea Vertical de investigación y participando muchos de los grupos adscritos a la red en las actividades y oferta de servicios de alguna de las Plataformas Horizontales.

***Se considera una Buena Práctica porque:***

La actuación presentada cumple con los criterios para la identificación y selección de buenas prácticas de actuaciones cofinanciadas, acordados en el seno de la red GERIP de responsables de información y publicidad, atendiendo a lo siguiente:

***Elevada difusión entre los beneficiarios, beneficiarios potenciales y el público en general***

En primer lugar, señalar que la convocatoria para la creación de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, entre las que se encuentra la Red de Cáncer, que se presenta como buena práctica, así como las sucesivas convocatorias para la incorporación de nuevos grupos, se dirigían a todos los grupos de investigación en esa temática a nivel nacional. Estas convocatorias del Instituto de Salud Carlos III fueron publicadas en el Boletín Oficial del Estado, y por tanto, tuvieron un gran alcance para identificar a los potenciales beneficiarios de las subvenciones que constituirían las redes.

Por otro lado, en los que se refiere ya a la actividad subvencionada en sí, decir que la Red de Cáncer, en la que finalmente han participado 92 grupos dedicados a la investigación oncológica, pertenecientes a 52 instituciones hospitalarias, universidades y centros de investigación de todo el país, con una amplia distribución geográfica, ha realizado a su vez una gran difusión de sus actividades y resultados, cuyos destinatarios han sido los profesionales sanitarios e investigadores, y al público en general.

Ejemplos de ello son:

*Actos públicos, realización de reuniones y congresos.*

**III ENCUESTRO CIENTÍFICO Jóvenes Investigadores de la RTICC**

19 | 20 Noviembre  
**BARCELONA 2012**

Lugar: Salón de Actos del Fabriquán Docente del Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Paseo Vall d'Hebron 119-129 08035 Barcelona

**IV REUNIÓN ANUAL RTICC**

MADRID 15 octubre 2010

SEMINARIO 1  
SEMINARIO 2  
SEMINARIO 3  
SEMINARIO 4  
SEMINARIO 5  
SEMINARIO 6  
SEMINARIO 7  
SEMINARIO 8  
SEMINARIO 9  
SEMINARIO 10  
SEMINARIO 11  
SEMINARIO 12  
SEMINARIO 13  
SEMINARIO 14  
SEMINARIO 15  
SEMINARIO 16  
SEMINARIO 17  
SEMINARIO 18  
SEMINARIO 19  
SEMINARIO 20  
SEMINARIO 21  
SEMINARIO 22  
SEMINARIO 23  
SEMINARIO 24  
SEMINARIO 25  
SEMINARIO 26  
SEMINARIO 27  
SEMINARIO 28  
SEMINARIO 29  
SEMINARIO 30  
SEMINARIO 31  
SEMINARIO 32  
SEMINARIO 33  
SEMINARIO 34  
SEMINARIO 35  
SEMINARIO 36  
SEMINARIO 37  
SEMINARIO 38  
SEMINARIO 39  
SEMINARIO 40  
SEMINARIO 41  
SEMINARIO 42  
SEMINARIO 43  
SEMINARIO 44  
SEMINARIO 45  
SEMINARIO 46  
SEMINARIO 47  
SEMINARIO 48  
SEMINARIO 49  
SEMINARIO 50  
SEMINARIO 51  
SEMINARIO 52  
SEMINARIO 53  
SEMINARIO 54  
SEMINARIO 55  
SEMINARIO 56  
SEMINARIO 57  
SEMINARIO 58  
SEMINARIO 59  
SEMINARIO 60  
SEMINARIO 61  
SEMINARIO 62  
SEMINARIO 63  
SEMINARIO 64  
SEMINARIO 65  
SEMINARIO 66  
SEMINARIO 67  
SEMINARIO 68  
SEMINARIO 69  
SEMINARIO 70  
SEMINARIO 71  
SEMINARIO 72  
SEMINARIO 73  
SEMINARIO 74  
SEMINARIO 75  
SEMINARIO 76  
SEMINARIO 77  
SEMINARIO 78  
SEMINARIO 79  
SEMINARIO 80  
SEMINARIO 81  
SEMINARIO 82  
SEMINARIO 83  
SEMINARIO 84  
SEMINARIO 85  
SEMINARIO 86  
SEMINARIO 87  
SEMINARIO 88  
SEMINARIO 89  
SEMINARIO 90  
SEMINARIO 91  
SEMINARIO 92  
SEMINARIO 93  
SEMINARIO 94  
SEMINARIO 95  
SEMINARIO 96  
SEMINARIO 97  
SEMINARIO 98  
SEMINARIO 99  
SEMINARIO 100

**Hereditary and Familial Cancer in the Personal Genomics era**

Barcelona 14 & 15 March 2013

a joint event  
4th IMPPC conference  
1st ICO-IDIBELL  
Hereditary Cancer Program Meeting

Antonis Antoniou, UK  
Judith Balmaña, Spain  
Ignacio Blanco, Spain  
John Burn, UK  
Gabriel Capella, Spain  
Martina Cornel, the Netherlands  
Emmanouil Dermitzakis, Switzerland  
Eric Faaron, USA  
James Ford, USA  
Stephen Gruber, USA  
Cecile Janssens, the Netherlands  
Joelle Jonkers, the Netherlands  
Chris Mettooks, UK  
Eduard Serra, Spain  
Jordi Surrallés, Spain  
Hans Vasen, the Netherlands

Registration is free but obligatory  
[www.imppc.org](http://www.imppc.org)

Organizers:  
Gabri Capella  
Oscar Lázaro  
Eduard Serra  
Ignacio Blanco

Co-organized by the Catalan Institute of Oncology (ICO) and the IMPPC

Generalitat de Catalunya  
IDIBELL  
la Caixa\* Fundación  
FUNDACIÓN FAECG  
RTICC  
NOVARTIS  
Multipl.com  
illumina  
MI  
Novartis  
Life

Noticias en medios en comunicación

Biobancos, muestras humanas para la investigación biomédica

Las plataformas tecnológicas de biobancos biológicos son esenciales para el estudio de la salud

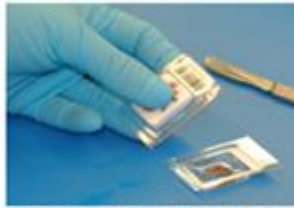
ALBERTO ORRIGO Y ENRIQUE DE ALAKA | 12 NOV 2018 | 09:30 CET

Actualizado en: España | Salamanca | Provincia Salamanca | Castilla y León | Historia | España | Salud



El apoyo a la investigación básica se percibe desde hace varias décadas como una inversión a largo plazo porque sus resultados raramente encuentran una aplicación inmediata, como desearía la sociedad. Esto no se debe tanto a la limitación del conocimiento científico, sino más bien a que el esfuerzo realizado en la transferencia del conocimiento a la práctica clínica no es suficientemente intenso, eficiente y mantenido en el tiempo.

En los últimos años se han establecido estrategias para acelerar la transferencia y aplicación de los resultados de la investigación básica a al área biomédica y a la práctica clínica diaria. Destaca la promoción de la investigación traslacional, que incluye el proceso de transferencia de conocimientos y tecnología (diagnóstica o terapéutica) desde el laboratorio hasta la cabecera de la cama del enfermo y viceversa. En este momento, esta apuesta resulta especialmente urgente y relevante debido al incremento exponencial del conocimiento generado en campos como la bioquímica y la biología molecular, la genómica, proteómica, metabolómica y clínica. En el área biomédica, el investigador busca identificar qué factores genéticos, genómicos y fenotípicos están en el origen de todo tipo de enfermedades, cuyo desarrollo, curso clínico y respuesta al tratamiento dependen de interacciones entre factores genéticos y ambientales, modulados por el estilo de vida del individuo.



Una de las muestras de los biobancos y con ellas se realizan los tests de diagnóstico del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) en Salamanca. (E. ORRIGO)



Distintas muestras de los biobancos de los Centros de Investigación del Cáncer en Salamanca. (E. ORRIGO)

Publicaciones científicas, poster y libros.

HOMEBOX NIKX-3 PROTEIN INDUCES ONCOGENIC TRANSFORMATION IN B-CELL LYMPHOMA. This scientific poster includes a title, authors list, abstract, background, results, conclusions, and acknowledgements. It features several figures with graphs and microscopy images illustrating the effects of NIKX-3 on B-cell lymphoma.

# AICAR INDUCES BAX/BAK DEPENDENT APOPTOSIS THROUGH THE UPREGULATION OF THE BH<sub>3</sub>-ONLY PROTEINS BIM AND NOXA IN MOUSE EMBRYONIC FIBROBLASTS



Cristina Muncunill-Massagué, Diana González-Gironés, Daniel Iglesias-Serrat, Ana M. Cosúls, Alba Pérez-Peramias, Claudia Mariela Palmeri, Camila Rubio-Patiño, Gabriel Pons, and Joan G. Celis



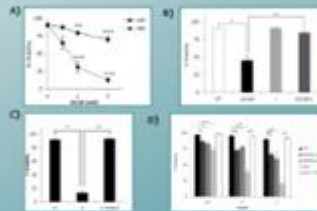
## Abstract

AICAR triggers apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells, though its complete mechanism of action remains unknown. Here we propose mouse embryonic fibroblasts (MEFs) as a useful model to further study AICAR cytotoxic effects. ZMP formation was required for AICAR-induced apoptosis and it activated its main target AMPK, yet direct activation of AMPK with A-769662 failed to induce apoptosis in MEFs. Moreover, AICAR also potently induced apoptosis in AMPK<sup>+/lacZ</sup> MEFs, demonstrating an AMPK-independent mechanism of cell death by AICAR. Notably, MEFs lacking Bax and Bak were completely resistant to the apoptosis triggered by AICAR, confirming the involvement of the mitochondrial pathway in its mechanism of action. Apoptosis was preceded by ZMP-dependent but AMPK-independent modulation of mRNA levels of different Bcl-2 family members, including Noxa, Bim and Bcl-2. Bim protein levels were accumulated upon AICAR treatment of MEF cells, suggesting its role in the apoptotic process. Strikingly, MEFs lacking both Bim and Noxa display high resistance to AICAR.

## Results

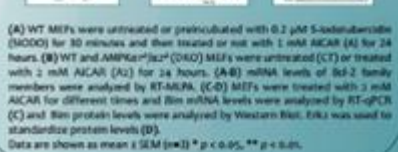
### 1. AICAR triggers ZMP-dependent apoptosis in MEFs independently of AMPK

(A) WT MEFs were untreated or treated with 0.5, 1 and 3 mM AICAR for 24 and 48 hours (n=8). (B) WT MEFs were untreated (CT) or pretreated with 0.2 μM of the inhibitor of adenosine kinase 5-iodotubercidin (I) for 30 minutes and then incubated with 1 mM AICAR for 48 hours (n=3). (C) WT MEFs were untreated or treated with 3 mM AICAR or 50 μM A-769662 for 48 hours (n=3). (D) MEFs from WT, AMPK<sup>+/lacZ</sup>, AMPK<sup>+/lacZ</sup> and AMPK<sup>+/lacZ</sup> (DKO) mice were untreated or treated with 0.5, 1 and 3 mM AICAR for 48 hours. In addition, DKO MEFs were pretreated with 0.2 μM 5-iodotubercidin (5-iodo) for 30 minutes and then incubated with 0.5, 1 or 3 mM AICAR for 48 hours. (A-D) Viability was measured by flow cytometry and it is expressed as the percentage of nonapoptotic cells (Annexin V<sup>-</sup>/PI<sup>-</sup>). Data are shown as mean ± SEM of at least three independent experiments. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.



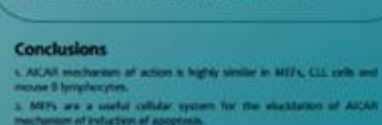
### 2. AICAR modulates the expression of Bcl-2 family members in MEFs

(A) WT MEFs were untreated or pretreated with 0.2 μM 5-iodotubercidin (5-iodo) for 30 minutes and then treated or not with 1 mM AICAR (A) for 24 hours. (B) WT and AMPK<sup>+/lacZ</sup> (DKO) MEFs were untreated (CT) or treated with 3 mM AICAR (A) for 24 hours. (A-B) mRNA levels of Bcl-2 family members were analyzed by RT-PCR. (C-D) MEFs were treated with 3 mM AICAR for different times and Bim mRNA levels were analyzed by RT-PCR (C) and Bim protein levels were analyzed by Western Blot. EthD was used to standardize protein levels (D). Data are shown as mean ± SEM (n=3). \* p < 0.05, \*\* p < 0.01.



### 3. AICAR requires the joint induction of Bim and Noxa to induce apoptosis through the mitochondrial pathway

MEFs WT, Bim<sup>-/-</sup>, Noxa<sup>-/-</sup> and Bim<sup>-/-</sup>Noxa<sup>-/-</sup> (A) or Bax<sup>-/-</sup>, Bak<sup>-/-</sup> and Bax<sup>-/-</sup>Bak<sup>-/-</sup> (B) were untreated or treated with 0.5, 1 and 3 mM of AICAR for 48 hours. Viability was measured by flow cytometry and it is expressed as the percentage of nonapoptotic cells compared to untreated cells. Data are shown as mean ± SEM (n=3). \* p < 0.05, \*\*\* p < 0.005.

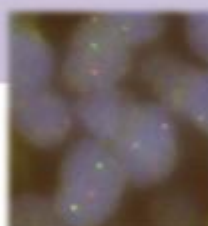


## Conclusions


1. AICAR mechanism of action is highly similar in MEFs, CLL cells and mouse B lymphocytes.
2. MEFs are a useful cellular system for the elucidation of AICAR mechanism of induction of apoptosis.

The work has been supported by a grant (P12/BMD/2012) from Red de Investigación Cooperativa en Cáncer (RICC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spanish National Research Council (CSIC) and Ministerio de Sanidad y Consumo (MSSC) (Spain) and by a grant from RICC, which is a project of a research network from the project "Red de Investigación Cooperativa en Cáncer" (RICC) (www.ricc.es).

## CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in Cyclin D1-negative Mantle Cell Lymphoma



Cristina Royo  
Hospital Clínic, Barcelona



Web de la Red de Cáncer

En estas actuaciones, la Red de Cáncer ha realizado la publicidad correspondiente a la cofinanciación FEDER, incluyendo imagen institucional del órgano concedente (Instituto de Salud Carlos III) y de la entidad cofinanciadora

(FEDER), con la referencia “Unión Europea”, haciendo mención expresa de que la ayuda ha sido cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, e indicando el lema “Una manera de hacer Europa”, en cumplimiento de la normativa comunitaria en materia de comunicación y publicidad de FEDER.

### ***Incorporación de elementos innovadores***

Podemos hablar de elementos innovadores desde dos puntos de vista:

#### *Organización y estructura innovadora*

En primer lugar, señalar que la puesta en marcha de la Red de Cáncer representa, en sí misma, una **estrategia innovadora** en el panorama de la investigación oncológica a nivel nacional, que ha aportado un definitivo valor añadido a las actividades de los grupos individuales componentes de la misma: la Red de Cáncer ha contribuido a encaminar la investigación oncológica española hacia estructuras y redes más potentes que aumenten la masa crítica investigadora y permitan nuevas sinergias y abordajes de los problemas junto con una mejor integración de la investigación básica, clínica, traslacional y epidemiológica del cáncer.

Así mismo, esta red ha introducido en el Sistema de I+D+I una **organización novedosa de recursos compartidos**, que ha permitido a los grupos de investigación en cáncer de nuestro país acceder a las infraestructuras científicas y tecnológicas más avanzadas, y a programas comunes de formación y de desarrollo de recursos humanos en este campo.

#### *Utilización de medios innovadores*

Por otro lado, hay que tener en cuenta que en el contexto de los inicios de la Red de Cáncer en 2007, el empleo de las **nuevas tecnologías de la comunicación** por parte de los miembros de la red para poner en común los conocimientos, dada su dispersión geográfica, supuso una gran revolución en los procesos de trabajo colaborativo frente a las formas tradicionales de participación en investigación en cáncer.

Destacar por último las **técnicas innovadoras** utilizadas y desarrolladas por los grupos de investigación en cáncer de la red en sus proyectos para, entre otras, la identificación de nuevas dianas terapéuticas, el análisis de actividad antitumoral de nuevos fármacos en modelos in vitro e in vivo, farmacodinámica, farmacocinética, farmacogenómica y farmacogenética en sistemas experimentales, el estudio de biomarcadores fundamentalmente de tejido tumoral y en el asesoramiento en el diseño y análisis de estudios predictivos, pronósticos o farmacodinámicos aplicados a muestras biológicas derivadas de pacientes.

### ***Adecuación de los resultados obtenidos a los objetivos establecidos***



Como ya se ha indicado, los principales objetivos que se pretendía con la puesta en marcha de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa eran el incremento de la masa crítica y de la excelencia investigadora.

En concreto, la actividad de la Red de Cáncer ha fomentado un aumento importante del número de colaboraciones entre investigadores de instituciones y disciplinas diversas afiliadas a la misma, aumentando el número de proyectos de investigación colaborativos entre los grupos de la red, las publicaciones resultado de estas interacciones han aumentado en calidad y su impacto y la transferencia de todos los resultados al Sistema Nacional de Salud, a la práctica clínica y al tejido industrial y social (ensayos clínicos, guías de práctica clínica, innovaciones terapéuticas, nuevos fármacos, patentes, contratos, etc.), por lo que podemos afirmar los resultados se han adecuado a los objetivos establecidos.



**RTICC** PREMIO INVESTIGACIÓN COOPERATIVA EN ONCOLOGÍA RTICC 2011

**PNAS**  
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

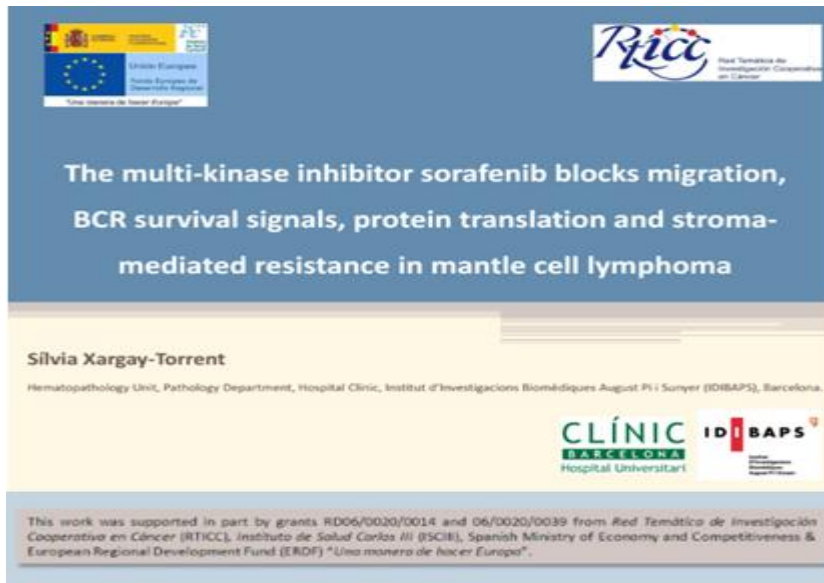
Proc Natl Acad Sci U S A.  
2011 Jul 26;108(30):12461-6. Epub 2011 Jul 11.  
PMID: 21746927

***A cyclin-D1 interaction with BAX underlies its oncogenic role and potential as a therapeutic target in mantle cell lymphoma***

**Abstract**  
The chromosomal translocation t(11;14)(q13;q32) leading to cyclin-D1 overexpression plays an essential role in the development of mantle cell lymphoma (MCL), an aggressive tumor that remains incurable with current treatment strategies. Cyclin-D1 has been postulated as an effective therapeutic target, but the evaluation of this target has been hampered by our incomplete understanding of its oncogenic functions and by the lack of valid MCL murine models. To address these issues, we generated a cyclin-D1-driven mouse model in which cyclin-D1 expression can be regulated externally. These mice developed cyclin-D1-expressing lymphomas capable of recapitulating features of human MCL. We found that cyclin-D1 inactivation was not sufficient to induce lymphoma regression in vivo; however, using a combination of in vitro and in vivo assays, we identified a novel pro-survival cyclin-D1 function in MCL cells. Specifically, we found that cyclin-D1, besides increasing cell proliferation through deregulation of the cell cycle at the G(1)-S transition, sequesters the proapoptotic protein BAX in the cytoplasm, thereby favoring BCL2's antiapoptotic function. Accordingly, cyclin-D1 inhibition sensitized the lymphoma cells to apoptosis through BAX release. Thus, genetic or pharmacologic targeting of cyclin-D1 combined with a proapoptotic BH3 mimetic synergistically killed the cyclin-D1-expressing murine lymphomas, human MCL cell lines, and primary lymphoma cells. Our study identifies a role of cyclin-D1 in deregulating apoptosis in MCL cells, and highlights the potential benefit of simultaneously targeting cyclin-D1 and survival pathways in patients with MCL. This effective combination therapy also might be exploited in other cyclin-D1-expressing tumors.

**Autores de grupos RTICC participantes:**  
**Grupo RTICC RD06/0020/0088:** Elena Beltran, Vicente Fresquet, Javier Martinez-Useros, Jose A. Richter-Larrea, Ainara Sagardoy, Izaskun Sesma, Raquel Malumbres, Melissa Rieger & Jose A. Martinez-Clement  
**Grupo RTICC RD06/0020/0107:** Santiago Montes-Moreno & Miguel A. Piris  
**Grupo RTICC RD06/0020/0111:** Felipe Prosper  
**Grupo RTICC RD06/0020/0078:** Maria Jose Calasanz  
**Otros autores no RTICC:** Reiner Siebert, Stefan Gesk, Izidore S. Lossos., Martin E. Fernandez-Zapico & Luciana L. Almada

Durante el periodo 2007-2014, los grupos que participan en la Red de Cáncer han publicado más de 10.000 artículos (35% de ellos en colaboración entre varios grupos de la misma) y se han desarrollado alrededor de 4.000 proyectos de investigación (de los cuales en un 20% colaboran varios grupos adscritos a la red). Cabe citar que entre estos, un 10% corresponden a proyectos internacionales y el 8% a proyectos europeos. También se han generado casi 250 patentes y los grupos que participan en la Red de Cáncer han colaborado en más de 3.000 ensayos clínicos (40% de ellos en colaboración entre varios grupos de la red), desarrollándose aproximadamente 700 guías e innovaciones sanitarias.



Entre los principales valores aportados por la Red de Cáncer podemos mencionar los siguientes:

- El consenso y satisfacción general generados a nivel de centros de investigación y hospitales de todo el país en relación al desarrollo de investigación cooperativa entre grupos de investigación básicos, clínicos y aplicados.
- Autoevaluación continuada aceptada y ejecutada a nivel interno.
- El desarrollo de programas y plataformas transversales de servicios que sin la existencia de la red no hubieran sido posibles.
- Desarrollo de proyectos nacionales y participación en proyectos internacionales como la Acción Transversal en Cáncer y el International Cancer Genome Consortium.
- La potenciación de la investigación oncológica traslacional enfocada al desarrollo de ensayos clínicos con la participación de grupos de investigación básicos en colaboración con grupos clínicos.
- Las actividades formativas de jóvenes investigadores y técnicos de laboratorios así como el intercambio de investigadores entre grupos de investigación que ha permitido el desarrollo de proyectos conjuntos de colaboración





### ***Contribución resolución de un problema o debilidad regional***

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células. Lo que confiere la característica de malignidad a esta proliferación celular es su capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia.

El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mejor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo del número de pacientes de cáncer (prevalencia).

En lo que se refiere a la *contribución* de esta actuación cofinanciada a la *resolución de un problema* como el descrito, debemos indicar que la investigación realizada por la Red de Cáncer en prevención, diagnóstico y curación del cáncer es sin duda esencial para trasladar los resultados obtenidos a la práctica clínica diaria, y con ello conseguir la efectividad de los tratamientos que se aplican.

En este sentido, la organización de los recursos que hace el Instituto de Salud Carlos III con la puesta en marcha de la Red de Cáncer ha sido determinante para alcanzar resultados en investigación oncológica de excelencia.

Ejemplo de ello son las guías de práctica clínica en cuya elaboración han participado los grupos de la Red Cáncer de manera activa, entendiendo tales como el conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes: Lung Cancer OncoGuia (Clin Transl Oncol. 2009 Dec;11(12):805-24.); Lung Cancer OncoGuia: surgical pathology report guidelines. (Clin Transl Oncol. 2009 Dec;11(12):825-7) ; Breast Cancer OncoGuia (Clin Transl Oncol. 2010. Feb;12(2):113-38.); Breast Cancer OncoGuia: surgical pathology report

guidelines. (Clin Transl Oncol. 2010 Feb;12(2):138-41.); Colorectal Cancer OncoGuia (Clin Transl Oncol. 2010 Mar;12(3):188-210); Colorectal Cancer OncoGuia: surgical pathology report guidelines. (Clin Transl Oncol. 2010 Mar;12(3):211-3).

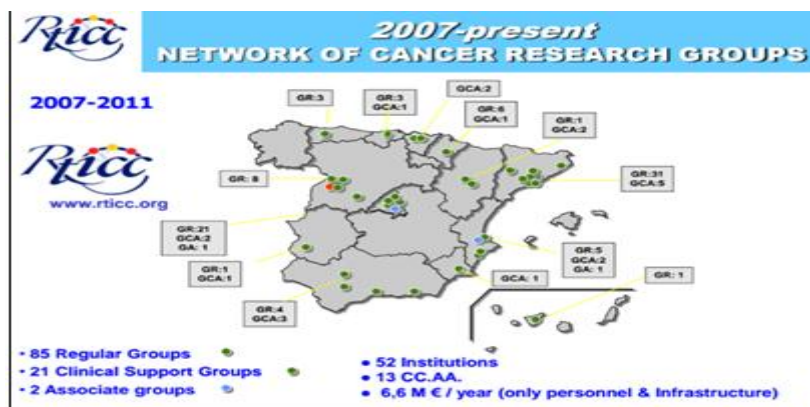
Otro ejemplo, es la creación de una base de datos de los ensayos clínicos en oncología realizados en España, que está disponible en la página web de la Red de Cáncer y que sirve de instrumento de consulta de los estudios clínicos en curso a nivel nacional, mediante la recopilación de estudios en curso y establecimiento de un sistema de registro permanente actualizado, que permite a los profesionales sanitarios su consulta online.

También destacar la puesta en marcha en el seno de la Red de Cáncer del Programa de Banco de Tumores, que ha propiciado un impulso definitivo para el desarrollo de los biobancos de muestras de tumores. Este Banco se ha convertido en un referente como plataforma tecnológica, proporcionando a los investigadores un gran número de muestras biológicas unidas a los datos (epidemiológicos, clínicos, genéticos, ambientales, de hábitos del donante, etcétera) que sean relevantes para el investigador, sirviendo como puente entre donante e investigador.

### ***Alto grado de cobertura sobre la población a la que va dirigido***

Como se ha indicado, la Red de Cáncer está compuesta por 92 grupos de investigación, que trabajan en 52 instituciones sanitarias y I+D+I de todo el país, y por tanto, el foco de su actividad desde el punto de vista geográfico es muy amplio.

Se garantiza con ello un alto grado de cobertura entre investigadores y otros profesionales sanitarios, que participan de los resultados de la Red de Cáncer a través de sus publicaciones científicas y en los Congresos y reuniones que organiza. No podemos olvidar que, en definitiva, la difusión de los nuevos conocimientos es lo que permite incorporar las mejoras en práctica clínica diaria, lo que redunda en el beneficio de los pacientes, destinatarios finales de la actividad investigadora de la Red de Cáncer.



### ***Consideración de los criterios horizontales de igualdad de oportunidades***

Con respecto a la *consideración de los criterios horizontales de igualdad de oportunidades*, señalar que la constitución de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer tiene su origen en las convocatorias públicas de ámbito nacional, promovidas por el ISCIII, en las que pueden participar en concurrencia competitiva todos los investigadores en igualdad de oportunidades.

### ***Sinergias con otras políticas o instrumentos de intervención pública***

La convocatoria para la creación de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa se incardina en la planificación estratégica del Instituto de Salud Carlos III, que queda enmarcada en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud y en las políticas de investigación.