

Investigación clínica independiente del grupo de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Cabueñes en colaboración con la Dra. María Dolores Chiara del ISPA

A.- Líneas de investigación básica/traslacional

1.- Investigación básica/traslacional para la mejora en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos. Engloba a las siguientes sublíneas de investigación:

1.a.- Análisis de la base genética de paragangliomas, feocromocitoma y otros tumores neuroendocrinos.

1.b.- Estudio de las rutas bioquímicas patogénicas de los tumores neuroendocrinos benignos y malignos: papel de la hipoxia y el ciclo de Krebs.

1.c.- Desarrollo de nuevas estrategias bioquímicas para el diagnóstico y seguimiento clínico de los tumores neuroendocrinos.

2.- Investigación básica/traslacional para desentrañar las bases moleculares y celulares de las metástasis. Engloba las siguientes sublíneas de investigación:

2.a.- Estudio de los procesos moduladores de la invasión colectiva de células de cáncer: papel de la hipoxia y el metabolismo celular.

2.b.- Desarrollo de modelos de bioimpresión 3D para estudio de la invasión celular colectiva y su modulación por el microentorno tisular. E

2.c.- Estudio del papel de la transferencia intercelular de mitocondrias en metástasis.

Estas líneas de investigación han conseguido desde 2015 la siguiente **financiación** en convocatorias públicas competitivas:

- Co-investigadora principal con la Dra. Chiara “Protocadherinas en paragangliomas y feocromocitomas: su papel como marcadores predictivos y pronósticos de enfermedad metastásica y como dianas terapéuticas”. PI20/01754. Entidad financiadora: Fondo de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III (FIS).
Período 2020-2022.
Dotación: 127.050,00 euros.
- Co-investigadora principal con la Dra. Chiara del proyecto “ Relevancia de las protocadherinas como biomarcadores predictores de metástasis en paragangliomas y feocromocitomas. IV BECA GETHI (Grupo Español de Tumores Huérfanos Infrecuentes)-RAMÓN DE LAS PEÑAS. Noviembre de 2019- noviembre de 2020.
Dotación: 12.000 euros
- Investigadora principal: Dra. Chiara. Investigadora asociada: Nuria Valdés VII Edición de Ayudas de Investigación sobre Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Colegio de Farmacéuticos de Sevilla. 1ª Ayuda Fundación Cajasol “Secuenciación

dirigida del exoma de genes de susceptibilidad que predisponen a tumores neuroendocrinos gastrointestinales, paragangliomas y feocromocitomas”. Enero 2018. Dotación: 6.000 Euros.

- Investigadora principal: Nuria Valdés. “Validación y análisis funcional de los cambios epigenéticos presentes en los tumores neuroendocrinos metastásicos asociados a mutaciones germinales en genes SDH: implicaciones fisiopatológicas Beca Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE). Período: 01/01/2016 al 31/12/2018. Dotación: 20.000 euros.

Los resultados de estas investigaciones se han plasmado en los siguientes **artículos**:

- Epigenetic deregulation of protocadherin PCDHGC3 pheochromocytoma/paragangliomas associated with SDHB mutations. Bernardo-Castiñeira C, Valdés N,* Celada L, San José Martínez A, Sáenz-de-Santa-María I, Bayón GF, Fernández AF, Sierra MI, Fraga MF, Astudillo A, Jiménez-Fonseca P, Rial JC, Hevia MÁ, Turienzo E, Bernardo C, Forga L, Tena I, Molina-Garrido MJ, Cacho L, Villabona C, Serrano T, Scola B, Chirivella I, Olmo MD, Menéndez CL, Navarro E, Tous M, Vallejo A, Athimulam S, Bancos I, Suarez C, Chiara MD. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Nov 1;104(11):5673-5692. **F.I.: 5.789. Quartile 1.**
- Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. Martínez-Morillo E, Valdés Gallego N, Eguía Ángeles E, Fernández Fernández JC, Prieto García B, Álvarez FV. Endocrinología Diabetes y Nutrición. 2019 May;66(5):312-319. **F.I.: 1.268. Quartile: 4.**
- Clinical significance and peculiarities of succinate dehydrogenase B and hypoxia inducible factor 1 expression in parasympathetic versus sympathetic paragangliomas. Bernardo-Castiñeira C, Sáenz-de-Santa- María I, Valdés N, Astudillo A, Balbín M, Pitiot AS, Jiménez-Fonseca P, Scola B, Tena I, Molina-Garrido MJ, Sevilla MA, Beristein E, Forga L, Villabona C, Oriola J, Halperin I, Suarez C, Chiara MD. Head Neck. 2019 Jan;41(1):79-91. **F.I.: 2.471. Quartile 1.**
- SDHC promoter methylation, a novel pathogenic mechanism in parasympathetic paragangliomas. Bernardo-Castiñeira C, Valdés N, Sierra MI, Sáenz-de-Santa-María I, Bayón GF, Perez RF, Fernández AF, Fraga MF, Astudillo A, Menéndez R, Fernández B, Del Olmo M, Suarez C, Chiara MD. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jan 1;103(1):295-305. **F.I.: 5.789. Quartile 1.**
- Role of VHL, HIF1A and SDH on the expression of miR-210: Implications for tumoral pseudo-hypoxic fate. Merlo A, Bernardo-Castiñeira C, Sáenz- de-Santa-María I, Pitiot AS, Balbín M, Astudillo A, Valdés N, Scola B, Del Toro R, Méndez-Ferrer S, Piruat JI,

Suarez C, Chiara MD. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):6700-6717. **F.I.: 5.168. Quartile 1.**

Los resultados también han sido la base de la solicitud de una **patente internacional**:

- Título propiedad industrial registrada internacionalmente: “Method for predicting and/or diagnosing cancer metastasis”. Inventores/autores/obtentores: Nuria Valdés Gallego; María Dolores Chiara Romero; Cristóbal Bernardo Castiñeira Entidad titular de derechos: Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias.
Gestoría de Registro Propiedad Intelectual y Patentes: Pons S.L. Expediente: ES3805.3 N° de solicitud: P201930398. País de inscripción: España, Principado de Asturias. Fecha de registro: 06/05/2019.

B.- Líneas de investigación clínica

B.1.- Explotación para el análisis clínico del Registro Nacional de Neoplasia Endocrina Múltiple, Feocromocitomas/Paragangliomas (Registro REGMEN) de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

En el año 2012 la Dra. Nuria Valdés como Coordinadora del Grupo de Neoplasia Endocrina Múltiple, Feocromocitomas/Paragangliomas de la SEEN diseñó y desarrolló un registro online de dicha patología (www.regmen.net) con el objetivo de recoger datos clínicos de estas patologías raras a nivel nacional para realizar estudios epidemiológicos y de investigación clínica.

Se han desarrollado varios estudios clínicos nacionales y se ha participado en uno internacional que se han sido publicados:

- Natural history, treatment, and long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicenter, retrospective study. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, Else T, Dvorakova S, Qi XP, Elisei R, Maia AL, Glod J, Lourenço DM Jr, Valdes N, Mathiesen J, Wohllk N, Bandgar TR, Drui D, Korbonits M, Druce MR, Brain C, Kurzwinski T, Patocs A, Bugalho MJ, Lacroix A, Caron P, Fainstein-Day P, Borson Chazot F, Klein M, Links TP, Letizia C, Fugazzola L, Chabre O, Canu L, Cohen R, Tabarin A, Spehar Uroic A, Maiter D, Laboureau S, Mian C, Peczkowska M, Sebag F, Brue T, Mirebeau-Prunier D, Leclerc L, Bausch B, Berdelou A, Sukurai A, Vlcek P, Krajewska J, Barontini M, Vaz Ferreira Vargas C, Valerio L, Ceolin L, Akshintala S, Hoff A, Godballe C, Jarzab B, Jimenez C, Eng C, Imai T, Schlumberger M, Grubbs E, Dralle H, Neumann HP, Baudin E. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):213-220. **F.I.: 19.313. Quartile 1.**
- RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation. Nuria Valdés,* Elena Navarro, Jordi

Mesa, Anna Casterás, Victoria Alcázar, Cristina Lamas, Javier Tébar, Luis Castaño, Sonia Gaztambide and Lluís Forga. Eur J Endocrinol 2015, 172:301-307. **F.I.: 5.107. Quartile 1**

- MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes. Lamas C, Navarro E, Casterás A, Portillo P, Alcázar V, Calatayud M, Álvarez-Escolá C, Sastre J, Boix E, Forga L, Vicente A, Oriola J, Mesa J, Valdés N. Endocr Connect. 2019 Oct;8(10):1416-1424. **F.I.: 2,592 Quartile 2.**

Proyectos actuales de investigación clínica con los datos del registro REGMEN coordinados por la Dra. Nuria Valdés:

- Evolución de los tumores hipofisarios en la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1).
- Penetrancia de feocromocitomas (FEOs) y paragangliomas (PGs) en portadores de mutaciones en genes *SDHx*, *TMEM127*, *MAX* y *FH*.
- Mutación germinal *SDHB* ¿ es un marcador de mal pronóstico en los feocromocitomas (FEOs) y paragangliomas (PGs) metastásicos?

B.2.- Participación en el Registro Europeo de ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors, Group of the European Society of Endocrinology) (www.ensat.org) y en los proyectos de investigación del Grupo.

Los endocrinólogos, oncólogos e investigadores básicos del Grupo ENSAT desarrollan diversos proyectos de investigación básica y clínica asociada a los datos clínicos recogidos a través del Registro online desarrollado por el Grupo.

La participación en diferentes proyectos de colaboración del Grupo ha originado las siguientes publicaciones:

- The IGF2 methylation score for adrenocortical cancer: an ENSAT validation study. Creemers SG, Feelders RA, Valdes N, Ronchi CL, Volante M, van Hemel BM, Luconi M, Ettaieb MHT, Mannelli M, Chiara MD, Fassnacht M, Papotti M, Kerstens MN, Nesi G, Haak HR, van Kemenade FJ, Hofland LJ. Endocr Relat Cancer. 2020 Jul 1:ERC-19-0378.R1. **F.I.: 4.800 Quartile 1.**
- Prognosis of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP- Prono study): an ENS@T retrospective study. S Hescot, M Curras- Freixes, T Deutschbein, A van Berkel, D Vezzosi, L Amar, C de la Fouchardière, N Valdes, N Riccardi, C Do Cao, J Bertherat, B Goichot, F Beuschlein, D Drui, L Canu, P Niccoli, S Laboureau, A

Tabarin, S Leboulleux, B Calsina, R Libé, A Faggiano, M Schlumberger, F Borson-Chazot, M Mannelli, A.P Gimenez-Roqueplo, P Caron, H Timmers, M Fassnacht, M Robledo, I Borget, E Baudin; European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). J Clin Endocrinol Metab. 2019 Feb 1. doi: 10.1210/jc.2018-01968. **F.I.:** **5.789. Quartile 1.**

B.3.- Registro de Carcinoma Adrenocortical, ICARO del Grupo Español de Tumores Infrecuentes (GETHI) y de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
<http://www.icarostudy.com/>

Miembro del comité científico de dicho registro que se ha puesto en marcha en 2019. Actualmente se están analizando estadísticamente los datos clínicos introducidos durante 2019-2020.

