

**UBICACIÓN / LOCATION**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

NOMBRE DEL LABORATORIO / RESEARCH GROUP NAME

Patología Molecular. CANC- 25 del IBSAL

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH LINE

Estudio molecular del cáncer. Rutas de señalización. Nuevas dianas terapéuticas. Nuevos métodos diagnósticos.

El grupo descrito viene desarrollando diferentes líneas de investigación fundamentalmente del cáncer Colorrectal, Pulmonar y de mama.

Cobran especial mención el estudio de las alteraciones moleculares encaminadas a descubrir las diferentes rutas intracelulares utilizadas para el estudio de moléculas que pudieran representar nuevas dianas terapéuticas.

Otro punto fundamental de estudio en los canceres comentados son el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos más rápidos y eficaces para el diagnóstico de las alteraciones moleculares y/o genéticas que cobran especial interés para valorar el pronóstico y establecer la mejor terapéutica posible.

Por otro lado el seguimiento de las alteraciones moleculares en el tiempo (estudio de metástasis, biopsia líquida...), nos dan a conocer las modificaciones que se producen en el tiempo teniendo un mayor conocimiento de la evolución, desarrollo de resistencia etc. Que abren abren nuevas rutas terapéuticas.

Todos estos estudios van encaminados a mejorar el conocimiento y diagnóstico de las diferentes neoplasias de cara a un mejor y más personalizado tratamiento

INVESTIGADOR RESPONSABLE O PRINCIPAL DEL GRUPO / *GROUP TEAM LEADER*

Dra. María Dolores Ludeña de la Cruz

Catedrática y jefa del Servicio de Anatomía Patológica (plaza vinculada),
Departamento de Biología Celular y Patología. Facultad de Medicina, Universidad de
Salamanca.

PERSONAL ADSCRITO / *GROUP MEMBERS*

*** M^a Mar Abad Hernández**

Catedrática de Anatomía Patológica, Facultativo Especialista de Área (plaza
vinculada). Departamento de Biología Celular y Patología. Facultad de Medicina,
Universidad de Salamanca.

*** Patricia Antúnez Plaza**

Profesora Asociada. Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de
Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Luis Miguel Chinchilla Tábor**

Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Sofía del Carmen Martínez**

Profesora Asociada. Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de
Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** M^a Asunción Gómez Muñoz**

Profesora Asociada. Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de
Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Joaquín González Rivero**

Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Cristina González Velasco**

Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Enrique Montero Mateos**

Residente de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital
Clínico Universitario de Salamanca

*** José Antonio Muñoz León**

Residente de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital
Clínico Universitario de Salamanca

*** M^a del Carmen Parra Pérez**

Profesora Asociada. Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de
Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Alba Rodríguez Carreño**

Técnico y Biólogo molecular. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Marta Rodríguez Castaño**

Profesora Asociada. Patóloga. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Julia Sanz Repetto**

Residente de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Jose María Sayagués Manzano**

Investigador (Biólogo molecular). Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Ruth Gervás Ríos**

Técnico de Banco de Tumores. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

PROYECTOS VIGENTES / ON-GOING RESEARCH PROJECTS

Caracterización y comparación del estado mutacional del gen *PIK3CA* entre el tumor primario, tejido metastásico y sangre periférica de pacientes con cáncer de mama avanzado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA)

IP: M^a Dolores Ludeña de la Cruz

ROCHE- CAUSA

Duración: 2021-2022

Estudio de la reprogramación celular en enfermedad metastásica del cáncer colorrectal esporádico mediante nuevas herramientas de expresión génica

IP: Sofía del Carmen Martínez

Entidad financiadora: Fundación memoria de d. Samuel Solórzano Barriuso (FS/8-2020)

Fecha de inicio-fin: 2021 – 2022

Firma genómica como factor predictivo del proceso metastásico en pacientes con cáncer colorrectal esporádico

IP: María del Mar Abad Hernández

Centro: Hospital universitario de Salamanca.

Fecha y año: 2019-2020

Entidad: Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS2051/A/19)

"Nuevo método para identificar y clasificar las mutaciones de EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PDL1, ARV7, IDH1 E IDH2 a nivel de célula individual, implicadas en la sensibilidad y resistencia a fármacos en pacientes con diferentes neoplasias"

Investigador principal: M^a Dolores Ludeña de la Cruz

Entidad financiadora: JCYL.

Referencia: GRS 2050/A/19

PUBLICACIONES REPRESENTATIVAS / REPRESENTATIVE PUBLICATIONS

- Enrique Montero-Mateos, Sofía del Carmen, Julia Sanz, Raquel Rodríguez-García, José Antonio Alcázar, José María Sayagués, Mar Abad. Endoluminal tumor implant of a colorectal cancer in an anal fistula detected by FISH techniques: a case report. J Gastrointest Oncol 2021 | <http://dx.doi.org/10.21037/jgo-20-281>
- Del Carmen S, Sayagués JM, Abad M. Genetic alterations in colorectal cancer: implications for the prognosis and treatment of the disease. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112(9):716-721.
- Ortiz, J. , Chinchilla, L. , Muñoz, E. and Ludeña, M. Myxopapillary Ependymoma of the III Ventricle: Example of a Histological Variant of Ependymoma with Exceptional Localization. Open Journal of Pathology, 2020 10, 51-55. doi:10.4236/ojpathology.2020.101005.
- Blanco-Gómez A, Hontecillas-Prieto L, Corchado-Cobos R, García-Sancha N, Salvador N, Castellanos-Martín A, Sáez-Freire MDM, Mendiburu-Eliçabe M, Alonso-López D, De Las Rivas J, Lorente M, García-Casas A, Del Carmen S, Abad-Hernández MM, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, Claros-Ampuero J, García-Cenador B, García-Criado J, Orimo A, Gridley T, Pérez-Losada J, Castillo-Lluva S. Stromal SNAI2 is required for ERBB2 breast cancer progression. Cancer Res. 2020 Oct 6 :canres.0278.2020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0278. Online ahead of print. PMID: 33023950
- Del Carmen S, Corchete LA, Gervas R, Rodríguez A, García M, Alcázar JA, García J, Bengoechea O, Muñoz-Bellvis L, Sayagués JM, Abad M. Prognostic implications of EGFR protein expression in sporadic colorectal tumors: Correlation with copy number status, mRNA levels and miRNA regulation. Sci Rep. 2020 Mar 13;10(1):4662.
- Chinchilla Tábora L. M; Ortiz Rodríguez-Parets J; González Morais I; Pérez Sánchez A; Rodríguez González M.C; Sayagues J.M; Ludeña de la Cruz Mª D. Immunohistochemical and molecular analysis of CD99, PAX8, and c-Kit in a series of 15 cases of Ewing's sarcoma/PNET family tumours.
- Adrian Sanchez-Fdez, María Jesus Ortiz-Ruiz, Maria Florencia Re-Louhau, Pablo Rodríguez-Núñez, Isabel Ramos, Oscar Blanco Muñoz, María Ludeña, Mar Abad, Manuel Sánchez-Martín, Atanasio Pandiella, y Azucena Esparís –Ogando. MEK5 promotes lung adenocarcinoma. Eur Respir J. 2019 Nov 15. pii: 1801327. doi: 10.1183/13993003.01327-2018. PMID: 30442718
- Ortiz, J., Chinchilla, L., Muñoz, E. and Ludeña, Md. (2018) Título: Mucosal Schwann Cell Hamartoma—Colonic Lesion Susceptible to an Interesting Differential Diagnosis. Open Journal of Pathology, 8, 101-105. 2018. <https://doi.org/10.4236/ojpathology.2018.83012>.
- Del Carmen S, Sayagués JM, Bengoechea O, Anduaga MF, Alcazar JA, Gervas R, García J, Orfao A, Bellvis LM, Sarasquete ME, Del Mar Abad M. Spatio-temporal tumor heterogeneity in metastatic CRC tumors: a mutational-based approach. Oncotarget. 2018 Sep 28;9(76):34279-34288.
- Sayagués JM, Del Carmen S, Del Mar Abad M, Corchete LA, Bengoechea O, Anduaga MF, Baldeón MJ, Cruz JJ, Alcazar JA, Angoso M, González M, García J, Muñoz-Bellvis L, Orfao A, Sarasquete ME. Combined assessment of the TNM stage and BRAF mutational status at diagnosis in sporadic colorectal cancer patients. Oncotarget. 2018 May 8;9(35):24081-24096.

- Santos-Briz A, Román C, Corral R, de Dios A, Vázquez L, Ludeña MD. Cutaneous indeterminate cell histiocytosis of donor origin after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Sep;39(9): 696-699. doi: 10.1097/DAD.0000000000000935. PubMed PMID: 28825606.
- M.López Zubizarreta M.A.Hernández Mezquita P.Álvarez Vega M.D.Ludeña de la Cruz M.Barrueco Ferrero. 49 Years-old man with fever, malaise and pulmonary nodules. *Rev Clin Esp*. 2017 (8): 484-488. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.02.010>.
- Javier Ortiz, Cristina Gonzalez, Elisa Muñoz, Dolores Ludeña. Myxoid and lipomatous solitary fibrous tumor of soft tissue: a case report. *Open Journal of Pathology*. Jan 2017. 7: 20-24. DOI:10.4236/ojpathology.2017.71003. <http://www.scirp.org/journal/OJPathology>.
- Dolores Lopez, Daniel López-López , PhD student; Ricardo Gómez-Nieto , PhD; Manuel J Herrero-Turrión , PhD; Norberto García-Cairasco, PhD; David Sánchez-Benito , PhD student; María D Ludena, MD, Ph. Over-expression of the immediate-early genes Egr1, Egr2 and Egr3 in two strains of rodents susceptible to audiogenic seizures. *Epilepsy & Behavior*. EB-15-590R2 (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.020>
- Sayagués JM, Corchete LA, Gutiérrez ML, Sarasquete ME, Del Mar Abad M, Bengoechea O, Fermiñán E, Anduaga MF, Del Carmen S, Iglesias M, Esteban C, Angoso M, Alcazar JA, García J, Orfao A, Muñoz-Bellvis L. Genomic characterization of liver metastases from colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2016 Nov 8;7(45):72908-72922.
- Carmen Sánchez-Jiménez, Maria Dolores Ludeña and José Izquierdo,"T-cell intracellular antigens function as tumor suppressor genes". *Cell Death and Disease* (2015) 6, e1669; doi:10.1038/cddis.2015.43.
- Castellanos-Martín A, Castillo-Lluva S, Sáez-Freire M del M, Blanco-Gómez A, Hontecillas-Prieto L, Patino-Alonso C, Galindo-Villardón P, Pérez Del Villar L, Martín-Seisdedos C, Isidoro-Garcia M, Abad-Hernández M del M, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, González-Sarmiento R, Alonso-López D, De Las Rivas J, García-Cenador B, García-Criado J, Lee do Y, Bowen B, Reindl W, Northen T, Mao JH, Pérez-Losada J. Unraveling heterogeneous susceptibility and the evolution of breast cancer using a systems biology approach. *Genome Biol*. 2015; 16:40.
- Pilar de la Puente and Dolores Ludeña Cell cultura in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering . *Exp Cell Research* 322: 1-11. 2014.
- M. Rodríguez, N.M.Novoa, J.L. Garcia, M.T. Gómez Hernández, Dolores Ludeña. Factors influencing malignant evolution and long-term survival in solitary fibrous tumours of the pleura. *Histology and Histopathology* 29: 1445-1454. 2014.
- González-González M, Garcia J, Alcazar JA, Gutiérrez ML, González LM, Bengoechea O, Abad MM, Santos-Briz A, Blanco O, Martín M, Rodríguez A, Fuentes M, Muñoz-Bellvis L, Orfao A, Sayagues JM. Association between the cytogenetic profile of tumor cells and response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(26):e153.
- Montero JC, Esparís-Ogando A, Re-Louhau MF, Seoane S, Abad M, Calero R, Ocaña A, Pandiella A. Active kinase profiling, genetic and pharmacological data define mTOR as an important common target in triple-negative breast cancer. *Oncogene*. 2014 Jan 9;33(2):148-56. doi: 10.1038/onc.2012.572. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23246963.

- Pilar de la Puente, Dolores Ludeña , Marta López , Jennifer Ramos, Javier Iglesias. Differentiation inside autologous fibrin scaffolds of porcine dermal cells with mesenchymal stem cell phenotype. *Experimental Cell. Research* 319: 144-152. 2013.
- Ortiz, MD. Ludeña, J. Gonçalves , S del Carmen, A. Maillo, A. Bullon. Myxoid Meningioma. An example of a rare brain tumour of difficult diagnosis. *Open Journal of Pathology* 3: 51-53. 2013. DOI: 10.4236/ojpathology.2013.31009.
- L.Muñoz , D. Ludeña, A. Zvirbliene, R. Ulrich, D.López, Lymphoma outbreak in the hamster strain GASH: *Sal. Arch Virol* DOI 10.1007/s00705-013-1737-0
- Isabel Romero-Camarero, Marcos Barajas-Diego, Andrés Castellanos-Martín, Ángel García-Martín, Gonzalo Varela, Mar Abad, María Dolores Ludeña, Jesús Pérez-Losada and Isidro Sánchez-García. New models towards assessing anti-cancer therapeutics. *Histology and Histopathology* 27(2). 157-170. 2012.
- Muñoz-Bellvis L, Fontanillo C, González-González M, Garcia E, Iglesias M, Esteban C, Gutierrez ML, Abad MM, Bengoechea O, De Las Rivas J, Orfao A, Sayagués JM. Unique genetic profile of sporadic colorectal cancer liver metastasis versus primary tumors as defined by high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Mod Pathol.* 2012 Apr;25(4):590-601.
- José M. Izquierdo, José Alcalde, Isabel Carrascoso, Raquel Reyes and María Dolores Ludeña. Knockdown of T-cell intracellular antigens triggers cell proliferation, invasion and tumor growth. *Biochemical Journal.* 435, 337-344 (2011).
- Pilar de la Puente, Dolores Ludeña, Ana Fernández, Jose L. Aranda , Gonzalo Varela , Javier Iglesias. Autologous fibrin scaffolds cultured dermal fibroblasts and enriched with encapsulated bFGF for tissue engineering. *Journal of Biomedical Mater Res Part A* (99):648–654. 2011.
- Rosa Cordovilla, Gonzalo Varela, M^a Carmen García-Macías, Jose M^a González Ruiz , Manuel Lanchas, Aldo Mateo Torrachi, M^a Dolores Ludeña. Discordance between intention-to-diagnose and per protocol accuracy of endobronchial ultrasound in thoracic malignancies. http://chestjournal.chestpubs.org/cgi/content/meeting_abstract/140/4/MeetingAbstracts/597A?sid=149a8bb8-7b08-4716-9b2f-3449424cb956. *Chest* 2011.
- Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Santaballa A, Rodríguez CA, Crespo C, Abad M, Domínguez S, Florián J, Llorca C, Méndez M, Godes M, Cubedo R, Murias A, Batista N, García MJ, Caballero R, de Álava E. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1):149-57.
- Sayagués JM, Fontanillo C, Abad M del M, González-González M, Sarasquete ME, Chillon Mdel C, Garcia E, Bengoechea O, Fonseca E, Gonzalez-Diaz M, De las Rivas J, Muñoz-Bellvis L, Orfao A. Mapping of genetic abnormalities of primary tumours from metastatic CRC by high-resolution SNP arrays. *PLoS One.* 2010 Oct 29;5(10):e13752.
- Sayagués JM, Abad M del M, Melchor HB, Gutiérrez ML, González-González M, Jensen E, Bengoechea O, Fonseca E, Orfao A, Muñoz-Bellvis L. Intratumoural cytogenetic heterogeneity of sporadic colorectal carcinomas suggests several pathways to liver metastasis. *J Pathol.* 2010 Jul;221(3):308-19.
- A.V. Lopez-Malpartida, MD. Ludeña, G.Varela, J. García Pichel. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer,* 65: 25-33. 2009.

- Montero JC, Ocaña A, Abad M, Ortiz-Ruiz MJ, Pandiella A, Esparís-Ogando A. Expression of Erk5 in early stage breast cancer and association with disease free survival identifies this kinase as a potential therapeutic target. PLoS One. 2009;4(5):e5565.
- De Alava E, Ocaña A, Abad M, Montero JC, Esparís-Ogando A, Rodríguez C A, Otero AP, Hernández T, Cruz JJ, Pandiella A. Neuregulin expression modulates clinical response to trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 2656-2663.
- M. Pollán, G. Varela, A. Torres, D. Ludeña et al. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. Int. J. Cancer: 107, 781-790. 2003.
- J. Ortiz, L. Pantoja, D. Ludeña. Blastoma pulmonar: Hallazgo casual en una mujer con poliartritis. Arch. de Bronconeumol. 38(4):197-199. 2002.
- M. Rodríguez, M. Capurro, F. Gómez, D. Ludeña. Migratory pulmonary infiltrates. Respir. Med. 92(8): 1081-1084. 1998.
- A. Cardesa, F. Llanes, J. Merchán, D. Ludeña, U. Mohr. Prexiform Structure in malignant schwannomas alter prenatal exposure to Ethyl-Nitrosourea. Exp. Pathol. 24: 103-115. 1983.