

UNIVERSIDAD: Universidad de Navarra (UNAV)

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT:

Hematología: terapias avanzadas e innovación diagnóstica

PROGRAMA DE DOCTORADO: <https://www.unav.edu/web/programa-de-doctorado-de-medicina-aplicada-y-biomedicina>

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

Nuestra **línea de investigación** se centra en **terapias CAR T** para neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Mediante el uso de tecnologías de edición génica, tecnologías genómicas a nivel de célula única, muestras de pacientes de ensayos clínicos y modelos de enfermedad *in vitro* e *in vivo*, nuestros **objetivos** son:

- Desarrollar **terapias CAR T innovadoras** con una **mayor persistencia, eficacia y seguridad**, incluyendo:
 - Vectores de transferencia génica no viral innovadores
 - Células CAR T de 4ª generación (TRUCKs) que expresan moléculas inmunomoduladoras
 - Células CAR T editadas genéticamente mediante tecnología CRISPR
- Diseccionar los **mecanismos moleculares** implicados en la **respuesta antitumoral, resistencia y toxicidades** asociadas de las **terapias CAR T**, incluyendo:
 - Análisis transcriptómicos y epigenéticos a nivel de célula única, tanto de las células CAR T como del microambiente tumoral
 - Implementación de nuevas herramientas computacionales para el análisis de redes reguladoras génicas.
 - Librerías CRISPR/Cas9 para high throughput screenings



Nuestro **equipo de investigación multidisciplinar** reúne experiencia en múltiples aspectos, lo que representa un valor añadido para el desarrollo de nuestros ambiciosos objetivos.

NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

Bases moleculares de las neoplasias hematológicas

RESPONSABLE DEL GRUPO:

Apellidos, Nombre: Prosper Cardoso, Felipe

<https://orcid.org/0000-0001-6115-8790>

Departamento: Departamento de Hematología y Hemoterapia / Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra

Email: fprosper@unav.es

Telefono: +34948255400

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Felipe Prósper

Juan Roberto Rodríguez

Susana Inoges

Ascensión López

Cristina Calviño

Ángel Martín

Paula Rodríguez-Marquez

Maria Luisa Palacios

Ana Alfonso

Jose Rifon

Paula Rodriguez-Otero



Rebeca Martínez
Saray Rodríguez
Patricia Jaúregui
Patxi San Martín
M^a Erendira Calleja

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO: breve descripción de cada una de ellas

- **Papel de las alteraciones epigenéticas en la patogénesis y tratamiento de tumores hematológicos:** Nuestro objetivo general es estudiar y conocer a fondo tanto el epigenoma alterado, como la regulación aberrante de las enzimas que regulan los mecanismos epigenéticos (metilación del DNA y las modificaciones de histonas) en las células tumorales de distintas neoplasias hematológicas. Nuestra finalidad es conocer mejor la enfermedad y detectar nuevas dianas, en este caso epigenéticas, para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.
- **Mecanismos de regulación génica en leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos:** Los estudios en síndromes mielodisplásicos (SMD) se han centrado en la caracterización de los perfiles mutacionales asociados a esta enfermedad. Sin embargo, pocos estudios investigan las bases moleculares fundamentales que están en el origen de esta patología. Nuestro objetivo es profundizar en el estudio de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de los SMD, centramos en el estudio del transcriptoma de pacientes con SMD, tanto codificante como no codificante. Nuestro objetivo es identificar rutas moleculares implicadas en el desarrollo de esta enfermedad y caracterizar los mecanismos reguladores a nivel transcripcional, con el fin de identificar dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de esta patología.
- **Papel del nicho hematopoyético en los tumores hematológicos:** En el laboratorio, estamos interesados en entender los diferentes niveles de organización y las relaciones celulares que se dan en el nicho de la médula ósea

(MO) en homeostasis y tras la transformación neoplásica. Para ello combinamos el uso de animales genéticamente modificados, la citometría de flujo multiparamétrica y tecnologías multi-ómicas. Otro gran objetivo es el desarrollo de regímenes de movilización de células madre hematopoyéticas, así como de agentes de acondicionamiento no-genotóxico, que permitan emplear el trasplante de progenitores hematopoyéticos en diferentes enfermedades monogénicas y adquiridas.

- **Estudio del transcriptoma, epigenoma y metabolismo de las células plasmáticas tumorales del mieloma múltiple:** Nuestro objetivo general es estudiar y conocer a fondo tanto el transcriptoma (sobre todo el referente a los RNAs largos no-codificantes), el epigenoma alterado y el metabolismo aberrante de las células plasmáticas tumorales de la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma múltiple. Este objetivo persigue la finalidad de conocer mejor la biología de la enfermedad y detectar nuevas dianas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

ENTIDADES INVOLUCRADAS EN LAS LÍNEAS Y PERSONA RESPONSABLE:

ACADEMICAS:

- Marc Guell: Universitat Pompeu Fabra (<https://www.upf.edu/web/synbio/research>)
- Lars Bullinger : Charité University Medicine Berlin (https://haema-onko-cvk.charite.de/forschung/arbeitsgruppen/ag_bullinger/)
- Leonor Puchades : Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (<https://www.iislafe.es/es/investigacion/lineas-de-investigacion/grupo/170/unidad-de-descubrimiento-de-farmacos-udf>)
- André Catic: Baylor College of Medicine (<https://www.bcm.edu/research/faculty-labs/andre-catic-lab>)
- Maria Diez Campelo: Hospital Universitario de Salamanca (<https://hematosalamanca.es/proyectos-de-investigacion/>)
- David Valcarlel: Vall d'Hebron Instituto de Oncología (<https://www.vhio.net/es/programas-y-grupos/investigacion-clinica/grupo-de-hematologia-experimental/>)
- Josep Solé: Josep Carreras Research Institute (https://www.carrerasresearch.org/en/Myelodysplastic_Syndromes)



- Kevin Rouault: Pierre: Cancer Research UK Barts Center
(<https://www.bartscancer.london/staff/dr-kevin-rouault-pierre/>)
- Jude Fitzgibbon: Cancer Research UK Barts Center
(<https://www.bartscancer.london/staff/professor-jude-fitzgibbon/>)
- Luca Malcovati: IRCCS Fondazione San Matteo / University of Pavia
(<http://medmol.unipv.eu/site/home/persona/docenti---ricercatori/scheda870004702.html>)
- Iñaki Martín Subero: IDIBAPS – Fundación Clinic
(<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/oncologia-y-hematologia/epigenomica-biomedica>)
- Francis Planes: Tecnun - Universidad de Navarra
(<https://www.unav.edu/en/web/departamento-de-ingenieria-biomedica-y-ciencias/investigacion/computational-biology>)
- Brian Huntly: University of Cambridge (<https://www.unav.edu/en/web/departamento-de-ingenieria-biomedica-y-ciencias/investigacion/computational-biology>)
- Jesper Tegnér: KAUST King Abdullah University of Science and Technology
(<https://www.kaust.edu.sa/en/study/faculty/jesper-tegner>)
- Fernando Pastor: CIMA Universidad de Navarra
(<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-aptameros>)
- José Ángel Martínez-Climent: CIMA Universidad de Navarra
(<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-sindromes-linfoproliferativos>)
- María Blanco: Universidad de Navarra (<https://www.unav.edu/en/web/grupo-investigadores/nanomedicines-and-drug-delivery>)
- Ari M. Melnick: Weill Cornell Medical College (<https://melnicklab.weill.cornell.edu/>)
- Jesús M. Paramio. CIEMAT-Hospital 12 de Octubre
(<http://rdgroups.ciemat.es/web/oncomol/>)
- Esteban Ballestar: Josep Carreras Research Institute
(https://www.carrerasresearch.org/es/epigen%C3%A9tica-y-enfermedades-inmunitarias_124402)
- Cynthia Zahnow: Johns Hopkins University (<https://cmm.jhmi.edu/index.php/cmm-faculty/cynthia-a-zahnow-phd/>)
- Karine Breckpot: Vrije Universiteit Brussel (<https://lmct.research.vub.be/en>)
- Anna Mondino. IRCCS San Raffaele Scientific Institute
(<https://research.hsr.it/en/divisions/immunology-transplantation-and-infectious-diseases/lymphocyte-activation.html>)



INDUSTRIALES:

- María Peñas: Recombina Biotech (<https://www.recombina.com/es/>)
- Ernesto Ruiz: NASERTIC (<https://hpc.nasertic.es/>)
- Natalia Elizalde: VIVEBiotech (<https://www.vivebiotech.com/en/>)

RESEÑA DEL GRUPO

El Dr. Felipe Prosper es Director del Área de Terapia Celular y del Departamento de Hematología y Hemoterapia de la Clínica Universidad de Navarra y Director de los Programas de Hemato-Oncología y Medicina Regenerativa del CIMA Universidad de Navarra. El grupo del Dr. Prosper ha publicado más de 400 artículos en revistas de alto impacto y su laboratorio está financiado a través de proyectos competitivos nacionales e internacionales. El grupo tiene un largo historial de formación con más de 30 estudiantes de doctorado y postdoctorado.

El Área de Terapia Celular engloba uno de los mayores programas clínicos de hematología y terapia celular e inmunoterapia más activos de España, con un laboratorio GMP acreditado con experiencia en productos ATMP. Además, nuestro programa CAR T tiene como objetivo proporcionar resultados clínicamente relevantes. Para ello, el grupo participa activamente en varios proyectos nacionales (TranspoCART, DESCARThES, ARI0002h), iniciativas internacionales (CARAMBA, T2Evolve) y ensayos clínicos, que involucran terapias CAR T para enfermedades hematológicas, con la visión de acelerar el desarrollo y el acceso a estrategias inmunoterapéuticas innovadoras.

ENLACE DEL GRUPO AL PORTAL DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia>



LINKS A LAS ENTIDADES INDUSTRIALES O ACADÉMICAS INVOLUCRADAS EN LA PROPUESTA

Entidades académicas:

- Michael Hudecek: University Hospital Würzburg (<https://www.ukw.de/research/research-hudecek-lab/home/>)
- Zolta Ivics: Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (<https://www.pei.de/EN/research/groups/medical-biotechnology/medical-biotechnology-research-node.html;jsessionid=E60EBE4E70C03EBE6DB66BE2439CCFC8.intranet242>)
- Toni Cathomen: Institute for Cell and Gene Therapy, Medical Center - University of Freiburg (<https://www.uniklinik-freiburg.de/itg-en.html>)
- John Maher: King's College London (<https://www.kcl.ac.uk/research/car-mechanics-group>)
- Christoph Bock: CeMM - Research Center of Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (<https://cemm.at/research/groups/christoph-bock-group>)
- David Gomez-Cabrero: Navarrabiomed (<https://www.navarrabiomed.es/es/directorio/gomez-cabrero>) & KAUST- King Abdullah University of Science and Technology (<https://www.kaust.edu.sa/en/study/faculty/david-gomez-cabrero>)
- Mikel Hernaez: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-biologia-computacional>)
- Antonio Pineda: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-terapias-moleculares/grupo-investigacion-quimica-medica>)
- Bruno Paiva: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-mieloma-multiple>)
- Juan José Lasarte: CIMA Universidad de Navarra (<https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-inmunomodulacion-microambiente-tumoral>)
- Juan Bueren: CIEMAT - Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (<http://rdgroups.ciemat.es/web/terapias-innovadoras>)
- Fermín Sánchez-Guijo: IBSAL - Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (<https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c>)
- Margarita Redondo: CHN – Complejo Hospitalario de Navarra (http://www.navarra.es/home_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+departamentos/Salud/Organigrama/Estructura+Organica/?idunidadactual=10007319)



- José María Moraleda: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca – IMIB (<https://www.imib.es/web/personal.jsf?id=171>)
- Alvaro Urbano: Hospital Clinic de Barcelona – IDIBAPS (<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/oncologia-y-hematologia/trasplante-de-progenitores-hemopoyeticos>)
- Carlos Fernández de Larea: Hospital Clinic de Barcelona – IDIBAPS (<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/oncologia-y-hematologia/mecanismos-de-progresion-en-gammapatias-monoclonales>)
- Manel Juan: Hospital Clinic de Barcelona – IDIBAPS (<https://www.clinicbarcelona.org/idibaps/areas-de-investigacion/agresion-biologica-y-mecanismos-de-respuesta/inmunogenetica-en-la-respuesta-autoinflamatoria>)
- Francisco Martín: Centro Pfizer – Universidad de Granada – Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO) (<https://www.genyo.es/research-groups/gene-and-cell-therapy/?lang=en>)

Entidades industriales:

- Recombina Biotech (<https://www.recombina.com/es/>)
- VIVEBiotech (<https://www.vivebiotech.com/en/>)
- LentiStem (<https://lentistem.weebly.com>)