



*Super*



*Gaitz larria edo onkologikoa duten  
umeentzako eta ikerkuntzarako  
laguntza elkarte*

Con el nombre de **SuperH, asociación de ayuda a la investigación y al niño oncológico o con enfermedad grave**, se ha constituido SuperH asociación sin ánimo de lucro, acogándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación y Ley 7/2007, de 22 de junio, de Asociaciones de Euskadi, aprobada por el Parlamento Vasco, de acuerdo con lo establecido en los artículos 9 y 10.13 del Estatuto de Autonomía para el País Vasco.

### Que Es "Super H"

**"SuperH"** es un superhéroe que surgió con la finalidad de ayudar en la investigación de enfermedades raras y oncológicas, en concreto en la investigación de la **"Histiocitosis de células de Largenhans"**, así como prestar ayuda al niño oncológico o con enfermedad grave y a la familia de este.

SuperH tiene diferentes objetivos, entre ellos:

- *Sensibilizar y concienciar a la sociedad sobre las necesidades de los afectados desde el momento en que se diagnostica la enfermedad.*
- *Ayudar a los niños oncológicos o con enfermedad grave y a sus familias durante y después del proceso de la enfermedad.*
- *Apoyar a los diferentes proyectos de investigación sobre las causas y tratamiento de enfermedades oncológicas, en especial el cáncer infantil, así como mejorar y financiar la formación de investigadores y de personal especializado en estas enfermedades.*
- *Contribuir a la investigación y a que el conocimiento de las enfermedades minoritarias (también comúnmente conocidas como "enfermedades raras") llegue y sensibilice a la población en general.*
- *Colaborar y prestar su ayuda a colectivos o personas que lo necesiten, siempre con la debida justificación al respecto.*

## Que Es Una Enfermedad Rara?

Una enfermedad rara es una enfermedad que tiene una baja frecuencia en la población. Para ser considerada como rara, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de personas. Concretamente, cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen cerca de 7.000 enfermedades raras que afectan al 7% de la población mundial. Eso significa que 3 millones de españoles, 27 millones de europeos y 42 millones de personas en Iberoamérica estarán afectados por enfermedades raras.

Las enfermedades raras son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas. El 65% de las patologías son graves e invalidantes y se caracterizan por:

- *Comienzo precoz en la vida (normalmente antes de los dos años)*
- *Dolores crónicos (1 de cada 5 enfermos)*
- *Desarrollo de déficit motor, sensorial o intelectual, que puede originar una discapacidad en la autonomía (1 de cada 3 casos)*
- *En casi la mitad de los casos el pronóstico vital está en juego, ya que a las enfermedades raras se le puede atribuir el 35% de las muertes antes de un año, del 10% entre 1 y 5 años y el 12% entre los 5 y 15 años.*

SuperH trabaja para que estas enfermedades por mal o poco conocidas se denominan como "raras", pasen a denominarse "poco frecuentes", se hagan más visibles y se diagnostiquen de forma más rápida. En general, son enfermedades hereditarias y habitualmente se inician en edad pediátrica. Requieren estudios genéticos muy especializados. Seguimiento multidisciplinar y coordinación entre centros. Y triste pero cierto tienen escasa rentabilidad para la industria médica, por lo que no son tan estudiadas; y es esto, el desconocimiento y la desinformación lo que en muchos casos lleva al diagnóstico erróneo.

## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN H.C.L**

*Hospital San Juan de Dios de Barcelona*

*Investidación liderada por el Dr. Jaume Mora, jefe de oncología pediátrica.*

### **Relevancia de la investigación en oncología infantil**

De los aproximadamente 120 fármacos contra el cáncer aprobados en adultos, solamente 30 se usan en niños. Además, la mayoría de los tratamientos para el cáncer son aplicados en niños años después de ser aprobados y usados con éxito en adultos, y muchas veces dicha aplicación a los niños se realiza simplemente ajustando las dosis del fármaco según el peso del menor.

Sin embargo, muchos factores de la fisiología y el metabolismo de los niños son diferentes si se comparan con los de los adultos. Además, los tipos de cáncer que encontramos en niños, causados por errores accidentales en el desarrollo, son también diferentes que los tumores del adulto. Es por ello que nuestros pacientes requieren una investigación específica para su enfermedad y para su estado del desarrollo.

### **La Histiocitosis**

Las Histiocitosis comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades raras que afectan mayoritariamente a niños, y cuyos síntomas se pueden manifestar en cualquier órgano del cuerpo. Estas enfermedades son raras y pueden ser muy graves. Están provocadas por la activación anormal y muy intensa de unos glóbulos blancos muy específicos (células histiocitarias) de la sangre. La causa de esta activación puede ser hereditaria, alteraciones o defectos primarios en la regulación de estas células, o más frecuentemente, adquirida –secundaria- debida a un estímulo del sistema inmunológico. El curso de la enfermedad es muy variable con formas leves y otras muy graves que precisan tratamiento con quimioterapia e incluso trasplante.

Dada su baja incidencia, existen muy pocos proyectos de investigación sobre esta enfermedad a nivel mundial. Cabe destacar que no existen medidas de prevención, por lo que la investigación es la única vía para avanzar en el tratamiento de la histiocitosis.

El Hospital San Juan de Dios de Barcelona, gracias al impulso de varias familias afectadas por la enfermedad, ha iniciado un proyecto de investigación específico para conocer mejor las vías moleculares afectadas en la histiocitosis, que podrían ser diana terapéutica para nuevos fármacos ya disponibles actualmente en el mercado

### **Antecedentes y fundamentos del proyecto que se propone**

La forma más frecuente de histiocitosis es la histiocitosis de células de Langerhans, caracterizada por la proliferación anormal y diseminación de histiocitos que son cuasi idénticos a las células dendríticas normales (descritas por Paul Wilhelm Heinrich

Langerhans en 1868). Las células dendríticas –Langerhans- normales se encuentran típicamente en la epidermis, en los ganglios linfáticos, el timo, el epitelio de la mucosa gastrointestinal y sistema respiratorio, y el cérvix uterino. Las células de Langerhans presentan el mismo patrón de antígenos de superficie característico de las células dendríticas normales (CD1a +, Langerina +, E-caderina +, HLA-DR +, S100 +, CD14 -, CD163 -) y retienen la función de células presentadoras de antígenos (las células que fijan los antígenos para presentarlos a otras células del sistema inmunitario, principalmente los linfocitos T para estimular la proliferación y actividad de los linfocitos T) propia de las células dendríticas.

La variedad de manifestaciones con las que se presenta la histiocitosis de células de Langerhans ha dado lugar a la descripción de múltiples entidades clínicas basadas cada una de ellas en aspectos clínicos propios del abanico de estas entidades. Dichas entidades acabaron siendo conocidas por los nom-

bres de quienes las describieron originalmente. Así, las formas multifocales de la enfermedad se han conocido como la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, una descripción de la particular forma de presentación con exoftalmos, lesiones óseas, y diabetes insípida. Las primeras descripciones de esta entidad se atribuyen a Alfred Hand (1868–1949) quien en 1892 trató a un niño de 3 años con exoftalmos, poliuria, y osteomalacia localizada en la calota craneal.

En 1915 Arthur Schüller (1874–1957) describió la presentación radiográfica de la lesión ósea en calota característica de la enfermedad (calota geográfica).

En 1919, Henry Asbury Christian (1876–1951) describió un síndrome que incluía defectos en la calota craneal, exoftalmos, y diabetes insípida en una niña de 5 años. La forma de presentación aguda, progresiva, y a menudo fatal de la enfermedad multisistémica de la histiocitosis que habitualmente afecta a lactantes se conoce como la enfermedad de Letterer-Siwe.

En 1924, Erich Letterer, describió una enfermedad sistémica severa en un lactante de 6 meses que él atribuyó a la proliferación del sistema reticular de defensa. Nueve años más tarde, Sture Siwe, un pediatra en Lund, observó un caso similar al que había descrito Letterer, así como identificó otros 2 casos descritos en la literatura y concluyó que todos ellos se debían a una reticuloendoteliosis sistémica.

En 1941 Sidney Farber sugirió por primera vez que tanto la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, como el Letterer-Siwe y el granuloma eosinofílico de hueso que había sido descrito en 1940 por Lichtenstein y Jaffe eran variantes de la misma enfermedad. No fue, sin embargo hasta 1953 cuando Louis Lichtenstein introdujo el concepto que el amplio espectro de manifestaciones clínico-patológicas eran una sola enfermedad que denominó histiocitosis X.

En 1973, Christian Nezelof propuso finalmente que la célula responsable de estas histiocitosis era la célula dendrítica descrita por Langerhans por lo que acabó llamándose histiocitosis de Paul Wilhelm Heinrich Langerhans.

La morfología benigna de las células y el infiltrado inflamatorio característico de la patología del LCH sugiere que podría tratarse de un trastorno inflamatorio. Así la expresión alterada de citoquinas inflamatorias como interleukina-17A se ha descubierto como clave en la patogenia de las lesiones. Sin embargo las células de Langerhans en la LCH son clonales. Además la presencia de mutaciones en BRAF del tipo V600E en el 57% de casos estudiados en material de archivo de LCH en 2010 sugiere muy claramente que la LCH es efectivamente una neoplasia (Badalian-Verly et al., 2010).

Las mutaciones de BRAF en V600E se hallan presentes también en nevus benignos y ello se ha utilizado como ejemplo de senescencia inducida por oncogén in vivo. Un mecanismo similar podría explicar los casos de remisión espontánea en LCH así como la frecuente sobreexpresión de p53 wild-type. BRAF es un miembro de la familia de quinasas RAF, componentes de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK. En células normales, la actividad de la vía está controlada por mitógenos, incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, y hormonas que activan RAS a través de los receptores de membrana. RAS activa a su vez RAF y sus sustratos enzimáticos debajo potencian vías de supervivencia celular, proliferación, motilidad, y diferenciación. Las mutaciones somáticas activadoras de BRAF se han detectado en lesiones premalignas de piel y en un amplio abanico de tumores que incluye el melanoma, el cáncer papilar de tiroides, colorectal, y cáncer de pulmón, y el glioma de bajo grado pediátrico. La mutación V600E es la más común y confiere una activación constitucional y muy activa a BRAF; la actividad no controlada de señalización de la vía MEK-ERK contribuye a la disregulación de la proliferación celular, supervivencia, y finalmente progresión maligna.

Estos hallazgos en LCH sugieren que tratamientos dirigidos a la vía de BRAF deberían ser estudiados particularmente para pacientes con formas sistémicas agresivas de la enfermedad. Además, la presencia de la mutación proporciona una oportunidad para el estudio de enfermedad mínima residual en algunos subgrupos de pacientes con LCH. Además, como las lesiones de LCH

se tiñen de manera muy intensa con los anticuerpos para fosfo-MEK y -ERK independientemente de la presencia o no de las mutaciones de BRAF, sugiere que la activación de la vía de RAF-MEK-ERK podría ser una característica molecular universal de LCH. Así, mutaciones en otros genes que regulan esta vía deberían estudiarse en LCH con BRAF normal.

LCH se ha observado en asociación con otras neoplasias como linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y con leucemias linfoblásticas agudas T (T-ALL). Los casos con LCH y T-ALL a menudo comparten el mismo reordenamiento del receptor T (TCR) lo que sugiere que los dos tumores están relacionados con un precursor clonal común.

Progenitores con potencial linfoide pueden dar lugar a células dendríticas aunque los mecanismos moleculares que regulan este proceso de diferenciación se desconocen. La vía de Notch regula el desarrollo normal de la célula pre-T y mutaciones en NOTCH1 son las más comunes en T-ALL. La actividad de la vía de Notch en células dendríticas es menos clara. En el timo Notch bloquea la señal de diferenciación dendrítica pero en otros contextos Notch parece estimular el desarrollo de la célula dendrítica. Recientemente se ha descubierto que histiocitosis de células de Langerhans muy agresivas que se desarrollan después de T-ALL parecen asociadas con la expresión constitutiva de formas mutadas activadas de NOTCH1.





## **Objetivos del proyecto**

Objetivo general: Adquirir mayor conocimiento de la vía de RAF-MEK-ERK para preparar el posible tratamiento de LCH con inhibidores dirigidos a ésta.

## **Objetivos específicos:**

1. Caracterizar la expresión de la vía de RAF-MEK-ERK y las mutaciones en las lesiones de histiocitosis de células de Langerhans de nuestro centro. Correlación clínico-patológica e inmunológica.
2. Caracterizar el patrón de citoquinas en el tejido de las lesiones de LCH y relación con la activación de la vía de RAF-MEK-ERK.

## **Presupuesto**

La puesta en marcha del proyecto requiere la contratación de un investigador predoctoral específico para realizar los estudios clínico-biológicos en histiocitosis en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona

Para el desarrollo de su trabajo, el investigador contará con los equipos y recursos del Laboratorio de Investigación del Cáncer del Desarrollo de la Fundación San Juan de Dios, así como con las muestras biológicas conservadas en su banco de tumores.

Beca para la contratación de un investigador predoctoral: 40.000 € /año, durante 3 años.

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE TUMORES PEDIÁTRICOS RAROS

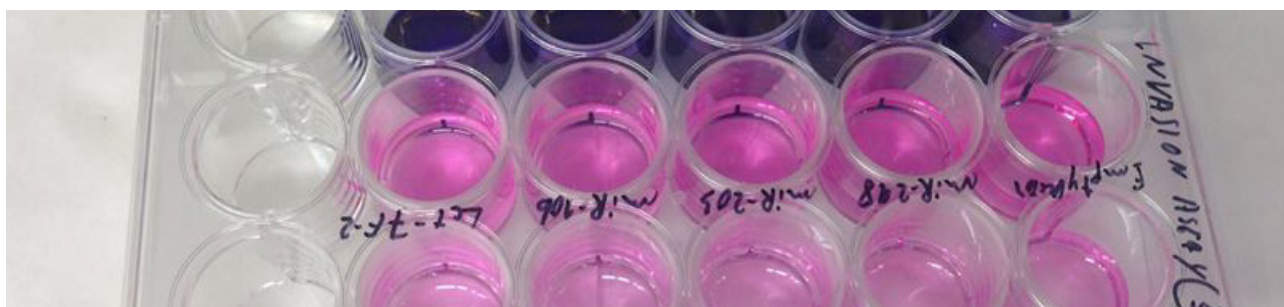
*Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia.*

*Investidación liderada por Idoia Garcia.*

El proyecto “Caracterización molecular de tumores pediátricos raros” se está desarrollando en el IIS Biodonostia. Mediante la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) se están analizando hasta 2.800 mutaciones de 50 genes (seleccionados por ser genes supresores de tumores u oncogenes) en muestras de pacientes del Hospital Donostia. En este proyecto se pretende identificar y caracterizar la presencia o ausencia de estas mutaciones en casos raros de cáncer infantil, para mejorar el diagnóstico de estos pacientes mediante una clasificación más rápida y eficaz. Además, la información obtenida pretende ayudar a decidir su mejor abordaje terapéutico.

El IIS Biodonostia potencia de forma preferente la investigación traslacional enfocada al paciente, da cobertura a toda la investigación llevada a cabo en el territorio histórico de Gipuzkoa dentro del ámbito de Osakidetza – Servicio Vasco de Salud y pretende mediante su estructura colaborativa multi-institucional e interdisciplinar mejorar la salud de los ciudadanos.

La investigación está organizada en 7 áreas temáticas que agrupan alrededor de 300 investigadores en 25 grupos. De cara a impulsar los avances científicos, el IIS Biodonostia ha logrado establecer una composición singular que la diferencia del resto de los Institutos, mediante la integración de los agentes tecnológicos más relevantes del territorio de Gipuzkoa.



Camisetas / Sudaderas SuperH

Camisetas de algodón, técnicas y sudaderas con la imagen de SuperH cuyo objetivo principal es el de sensibilizar y dar a conocer el trabajo que lleva a cabo la asociación, así como recaudatoria para poder colaborar en los distintos proyectos de investigación.



## Txapas / Varitas mágicas / Piratas

Elementos artesanales de merchandising con la imagen gráfica de SuperH.



## Pulseras y llaveros de silicona solidarios

Pulseras y llaveros de colores alegres que llevan impreso en blanco una frase representativa de la ideología de SuperH, siempre con mensaje positivo.

Frase 2014

***Todo lo que haga será insignificante pero es importante que lo haga (Ghandy)***



Frase 2015

***Todo parece imposible hasta que se hace (Mandela)***



125 bracelets PMS 368 debossed and fill in in PMS WHITE



125 bracelets PMS rhodamine red debossed and fill in in PMS WHITE



125 bracelets PMS 2592 debossed and fill in in PMS WHITE



125 bracelets PMS 300 debossed and fill in in PMS WHITE



125 bracelets PMS 185 c debossed and fill in in PMS WHITE

## Eventos: URNIETAKO MENDI LASTERKETA

Media maratón de montaña, que transcurre durante **21km** por los parajes de Urnieta, con un desnivel acumulado de **3.146m**, *desnivel positivo* de **1.578m**, y un *desnivel negativo* **1.568m**. La IV edición de la UML ha sido “**Campeonato de Euskadi de Carreras por Montaña**” donde salieron ganadores Aritz Egea y Maite Maiora.



## Eventos: SuperH Festa

Como antesala a la Urnietako Mendi Lasterketa este año se ha celebrado y en el mismo fin de semana la 1ª Fiesta de SuperH, con la presencia de Jose Mari Aguirretxe "Porrotx" como dinamizador del evento. La fiesta constaba de dos partes principales: talleres manuales + UMLTxikia. La fiesta se desarrolló durante toda la tarde con una gran participación.



## Eventos: Paretak Margotzen

Con la idea de dar a conocer la asociación y su proyecto, se realizó una actividad junto con los niños del pueblo en la que tuvieron la oportunidad de pintar junto a SuperH un gran mural. El mural era de 14m de ancho por 2.50m de alto. Y como idea principal un gran espacio de color lleno de cohetes y de estrellas de superhéroes.





## Próximos proyectos: SuperH bidaiaria / Muñecos para los niños hospitalizados

- SuperH de amigurumi que llevará una etiqueta con un mensaje de sensibilización sobre la importancia de **donación de médula osea y cordón umbilical**, así como la importancia de la **investigación** en enfermedades raras y oncológicas.



- Será una actividad abierta y promocionada en las redes sociales y constará de dos partes, una donde un SuperH viajará divulgando el mensaje de la asociación y otra donde serán regalados a los niños de reciente diagnóstico de la sección de oncología.



*Próximos proyectos: Batas para los niños hospitalizados*

Realizar batas de hospitalización para los niños hospitalizados.

