

UN PASEO CIENTÍFICO INVESTIGANDO EN CÁNCER Y ENVEJECIMIENTO



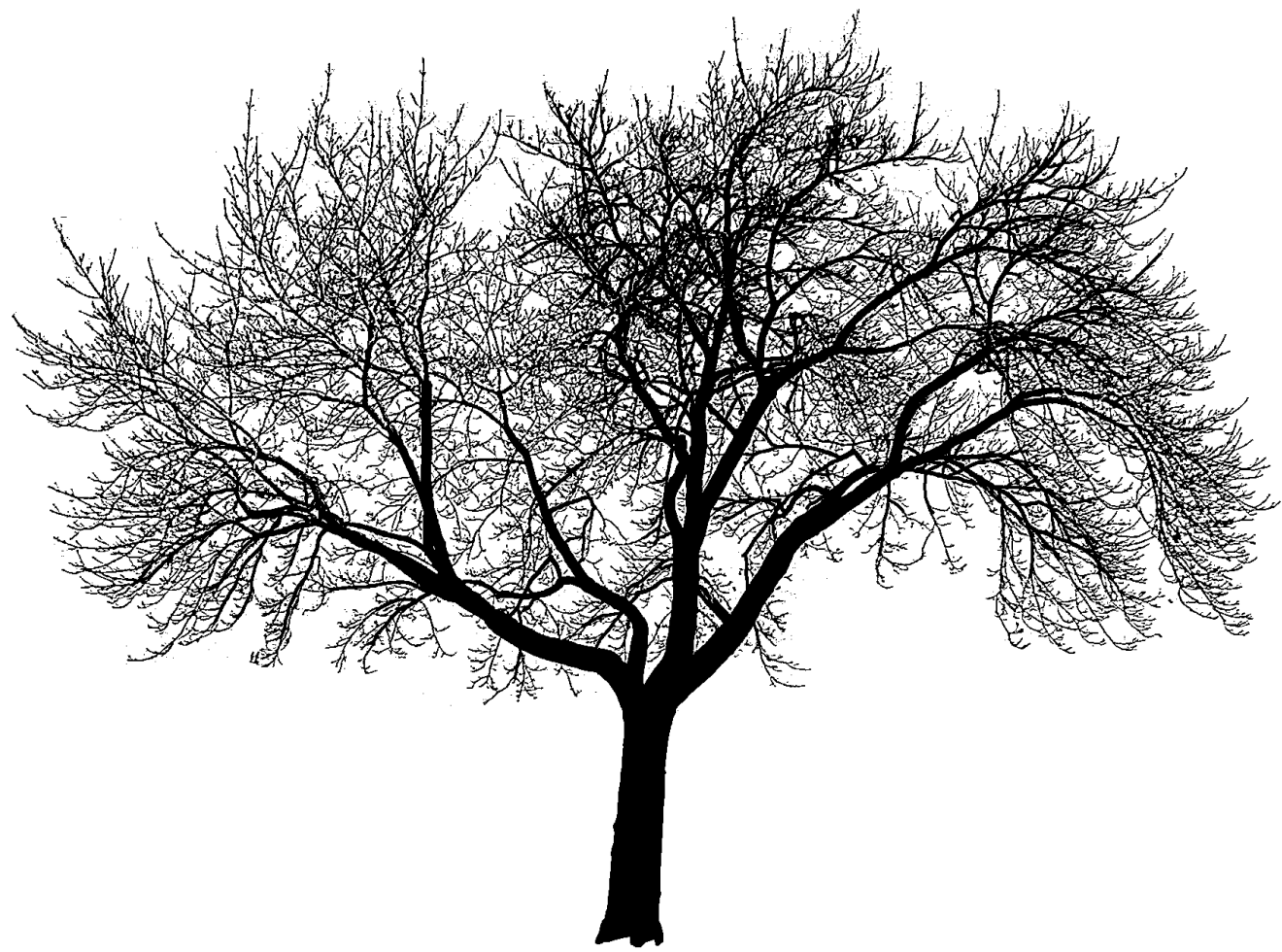
[@KP_Twitt_Ilo](#)

Oscar Fernández-Capetillo

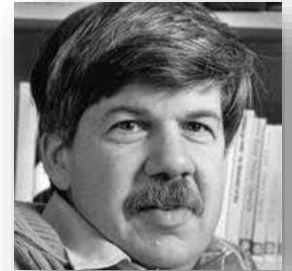
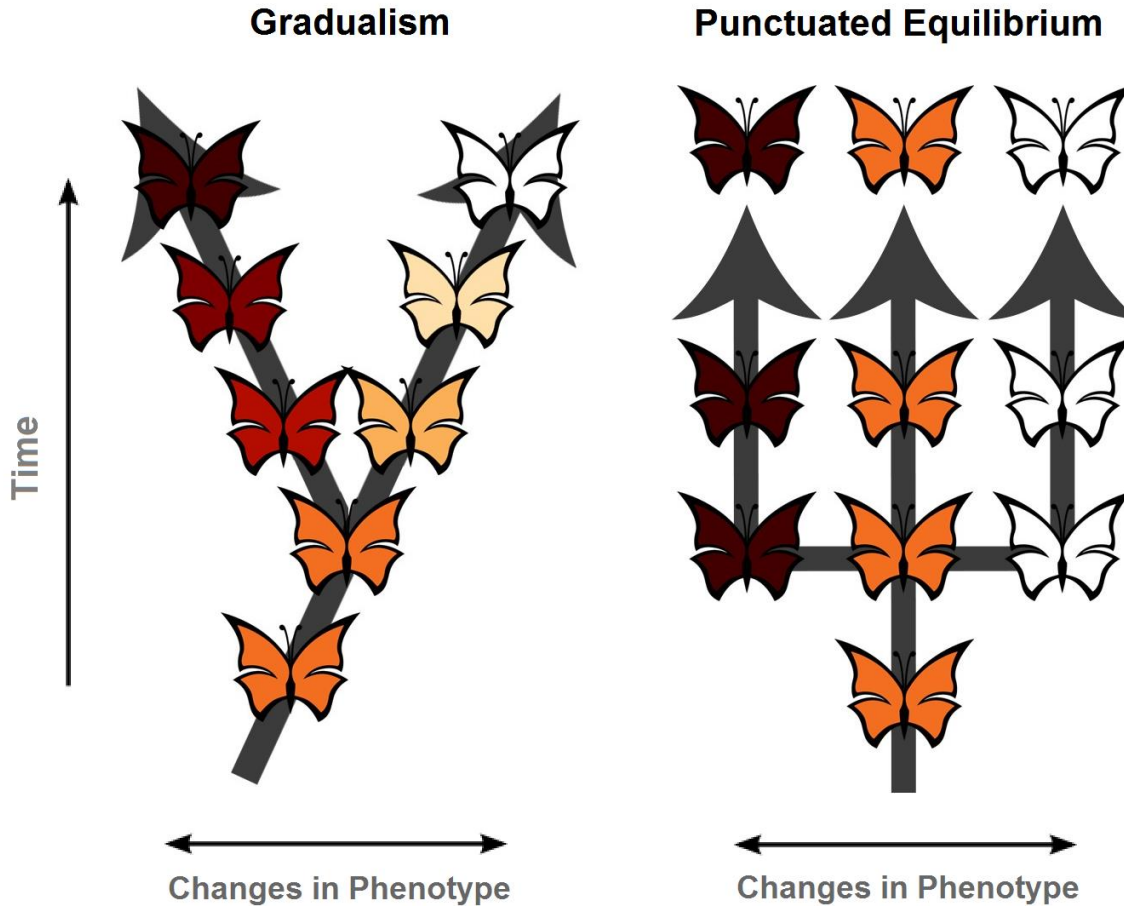
cnio



**Karolinska
Institutet**



TEORÍA DEL **EQUILIBRIO PUNTUADO** DE LA EVOLUCIÓN



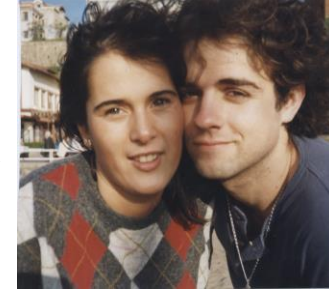
SJ Gould

IMPACTO DEL AZAR EN LA VIDA CIENTÍFICA: UN EJEMPLO (YO)

Quiero estudiar *Matemáticas!*

Lic. Bioquímica, Bilbao

WHY?



1997-2001

Univ. del País Vasco

Mentor: **Ana M Zubiaga**

Ratones, Inmunología, Biología Molecular

Ciencia...

No fue del todo bien

Informática

(UNED)

Trabajo como consultor

mercado bursatil

IMPACTO DEL AZAR EN LA VIDA CIENTÍFICA: UN EJEMPLO (YO)

Dr. en Bioquímica, Bilbao

WHY?

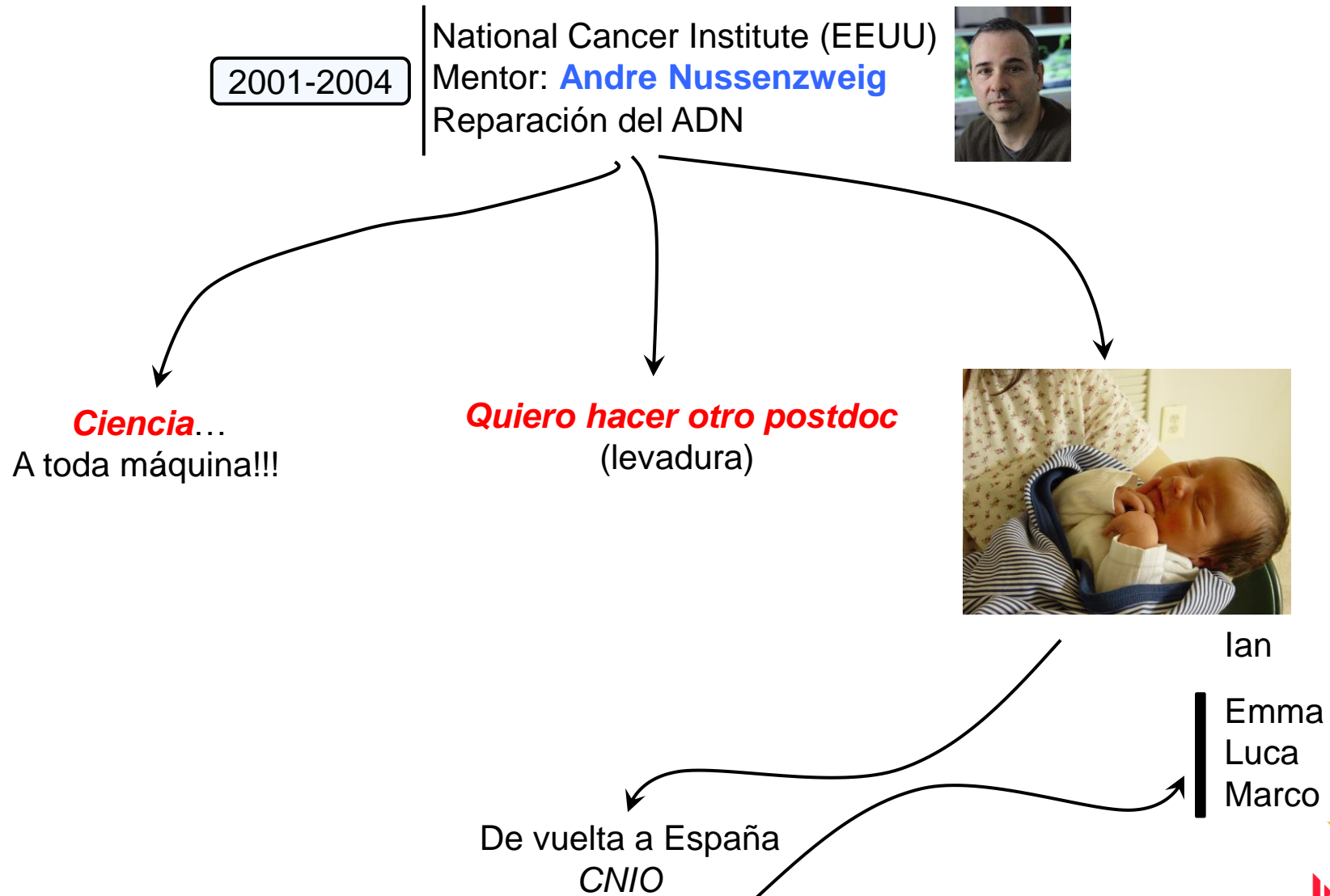


2001-2004

Instituto Nacional del Cáncer (EEUU)
Mentor: **Andre Nussenzweig**
Reparación del ADN



IMPACTO DEL AZAR EN LA VIDA CIENTÍFICA: UN EJEMPLO (YO)



DE VUELTA A ESPAÑA EN LOS BUENOS TIEMPOS

LOS SENIORS



LOS JUNIORS

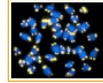


PROGRAMA DE ONCOLOGÍA MOLECULAR

Director: **María A. Blasco**

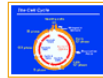
Secretaria: **María Jesús Alcamí**

Grupos



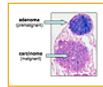
Grupo de Telómeros y Telomerasa

Jefe de Grupo: **María A. Blasco**



Grupo de Oncología Experimental

Jefe de Grupo: **Mariano Barbacid**



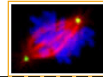
Grupo de Supresión Tumoral

Jefe de Grupo: **Manuel Serrano**



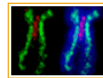
Grupo de Señalización y Ciclo Celular

Jefe de Grupo: **Ángel R. Nebreda**



Grupo de División Celular y Cáncer

Jefe de Grupo: **Marcos Malumbres**



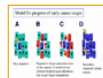
Grupo de Dinámica Cromosómica

Jefe de Grupo: **Ana Losada**



Grupo de Replicación de ADN

Jefe de Grupo: **Juan Méndez**



Grupo de Competición Celular

Jefe de Grupo: **Eduardo Moreno**



Grupo de Inestabilidad Genómica

Jefe de Grupo: **Óscar Fernández-Capetillo**



Programa de Oncología
Molecular

Grupos

Objetivos

Presentación

4^A POSICIÓN **MUNDIAL**



GLOBAL – CIENCIAS DE LA VIDA / SALUD

4^a posición en centros monográficos del cáncer en ciencias de la vida a nivel global. Único centro español en el top 100

POSICIÓN EN EL RANKING

INSTITUCIÓN	1 ago, 2016 – 31 jul, 2017	1 ago, 2017 – 31 jul, 2018	1 nov, 2017 – 31 oct, 2018
	MD Anderson	10	4
Memorial Sloan-Kettering	3	6	7
Instituto Dana Farber	15	15	15
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)	53	48	41 ↑↑
Instituto del Cáncer de los Países Bajos	35	29	43

DAÑO EN EL ADN

CANCER



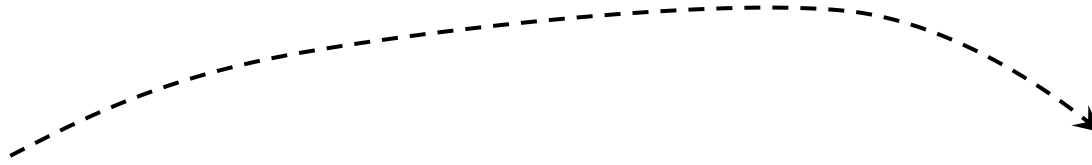
ENVEJECIMIENTO



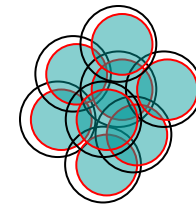
ENVEJECIMIENTO

Todo empieza antes de lo que pensamos

El daño en el ADN es lo que nos hace **envejecer**



Daño en el ADN



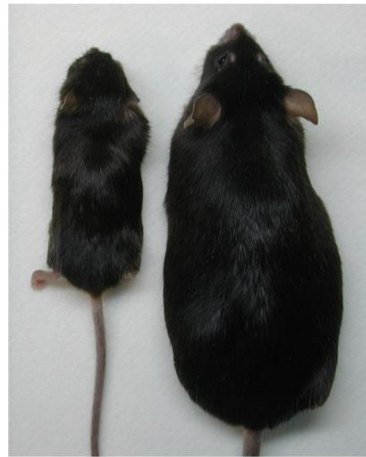
Células Madre



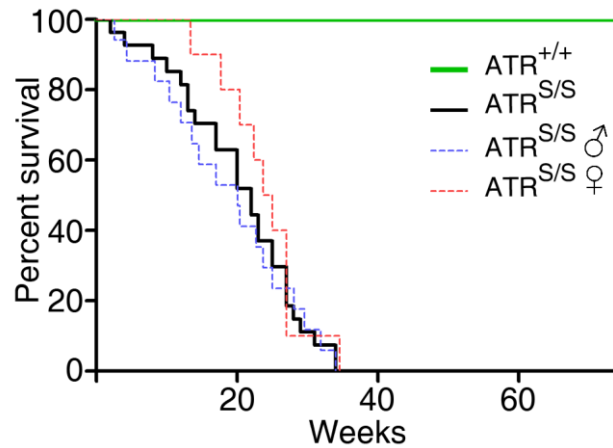
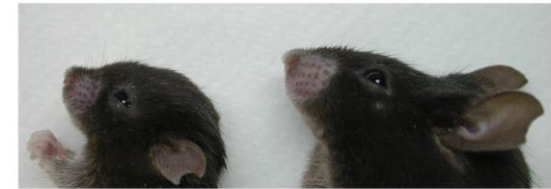
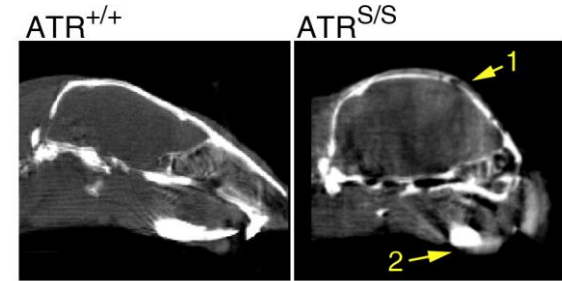
Un modelo animal de una enfermedad humana: **SECKEL**



MATILDE MURGA



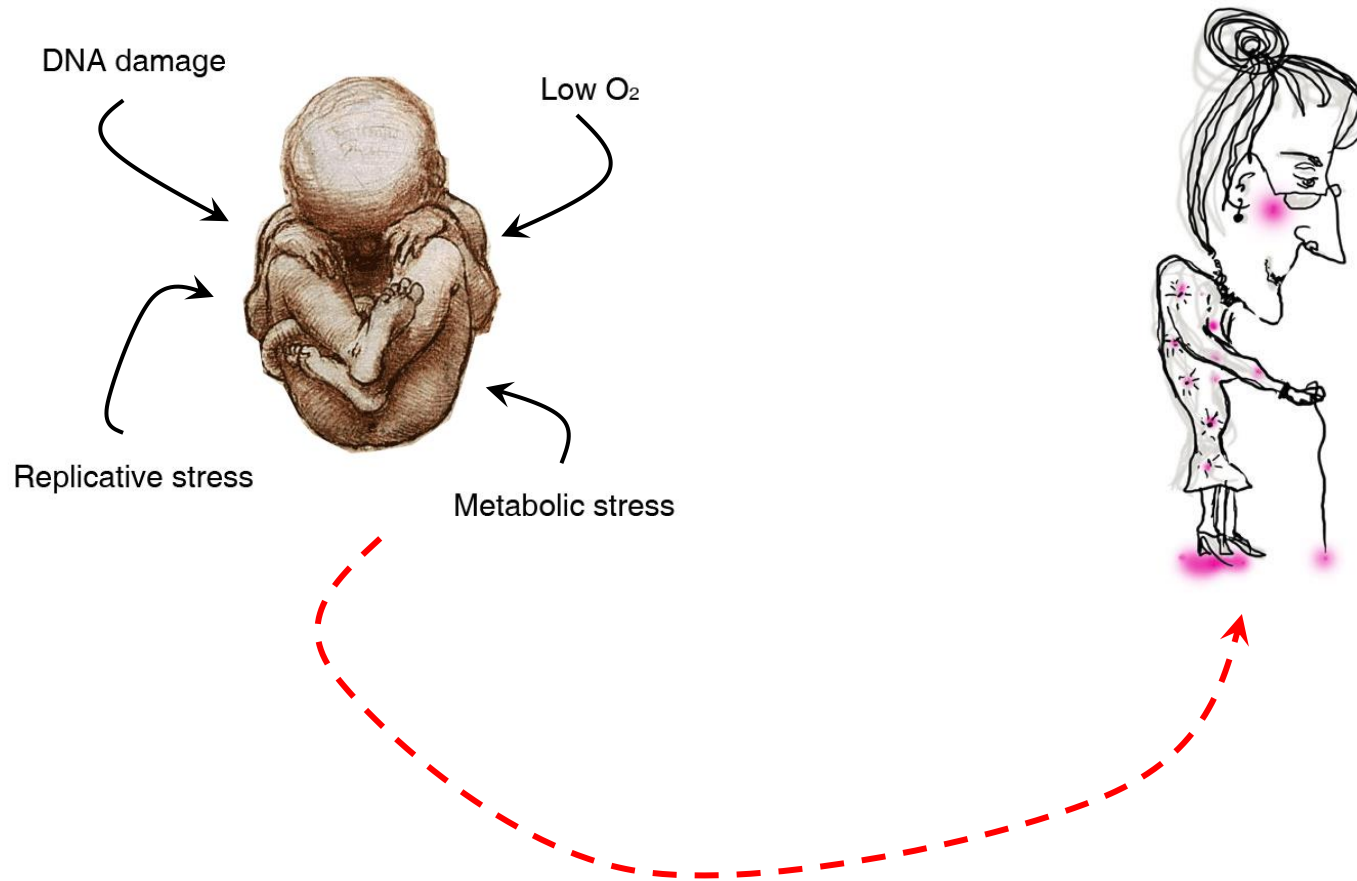
$ATR^{S/S}$ $ATR^{+/+}$







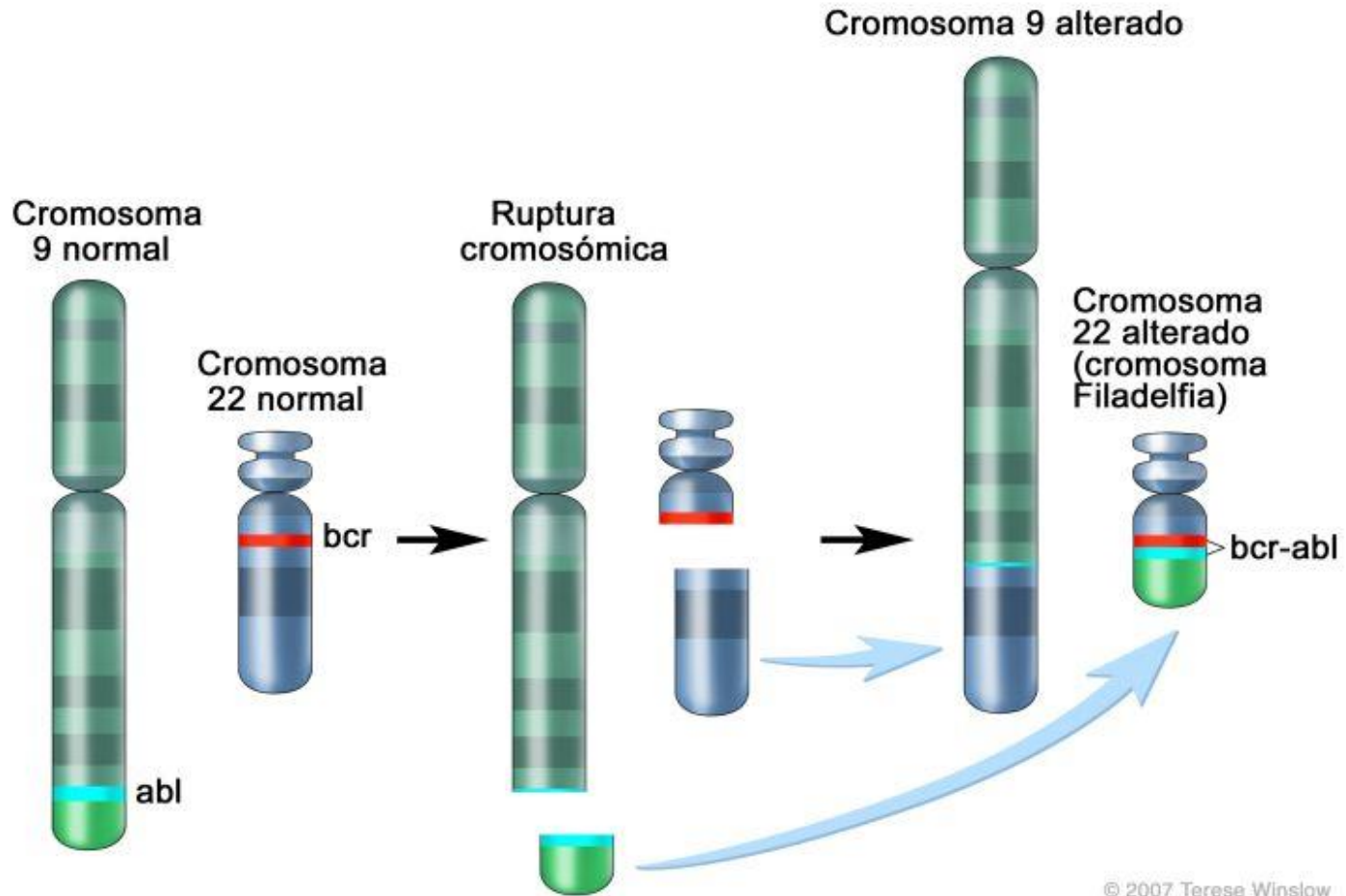
Programación Intrauterina del Envejecimiento



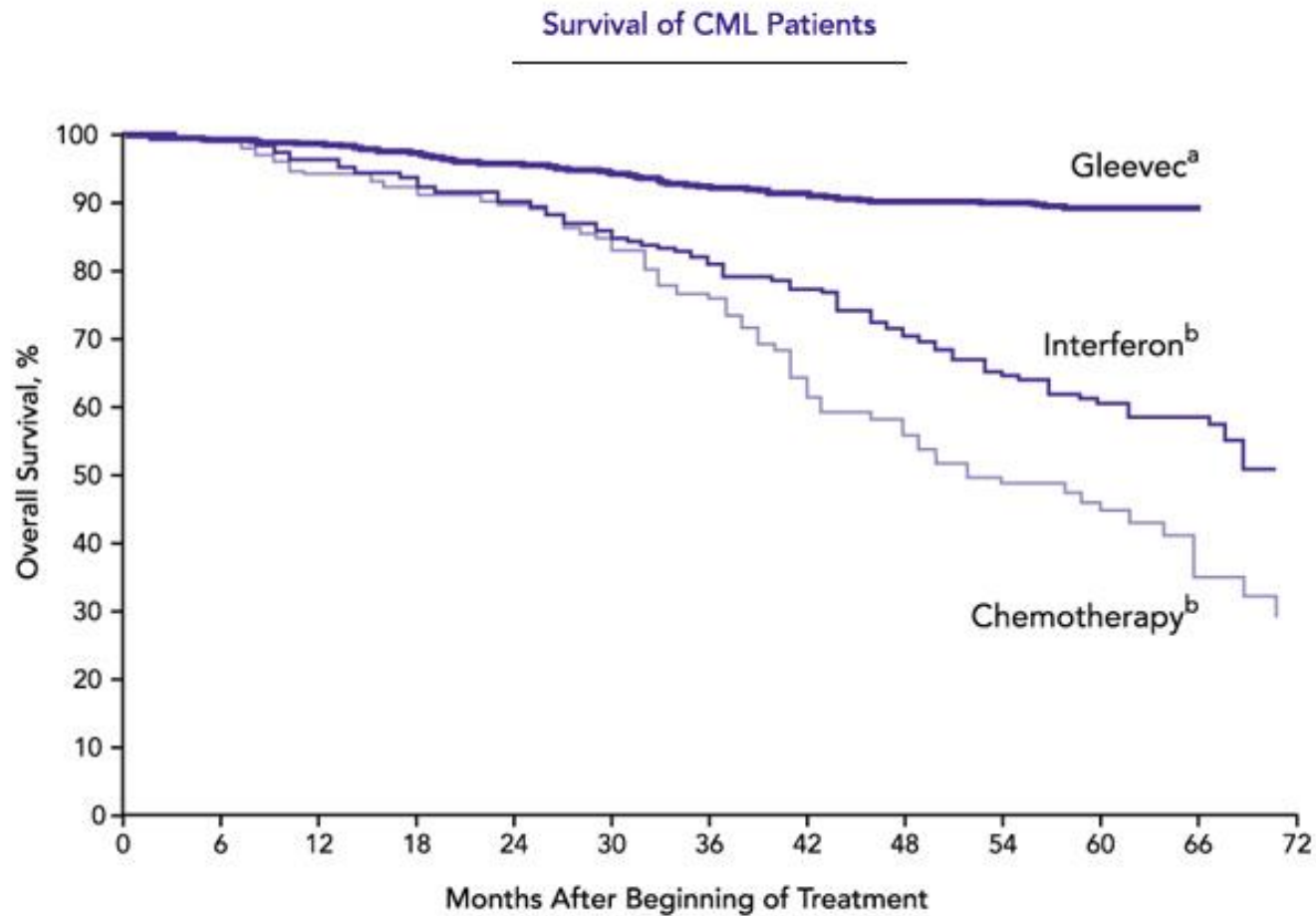
CANCER

Desarrollo de una nueva terapia antitumoral

Éxito de la estrategia “Bala Mágica”: *Gleevec*



Nuevas armas contra el cáncer: “Bala mágica”



^a From Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. *N Engl J Med.* (2006) 355:2408-2417.

^b From The Italian Cooperative Study Group On Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* (1994) 330:820-825.

Nuevas armas contra el cáncer: “Bala mágica”

WAY 26, 2001 www.time.com AOL Keyword: TIME

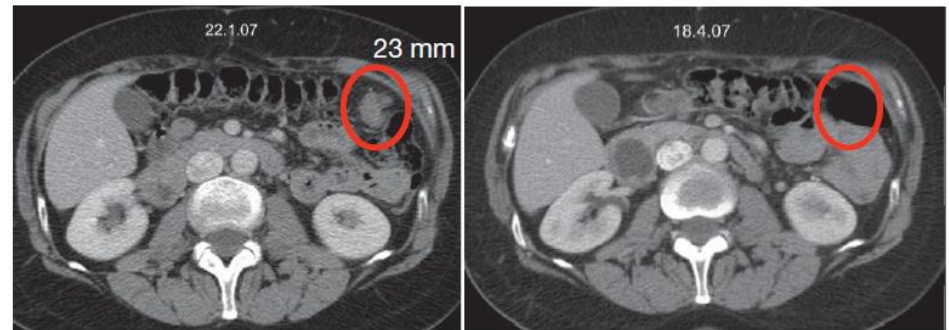
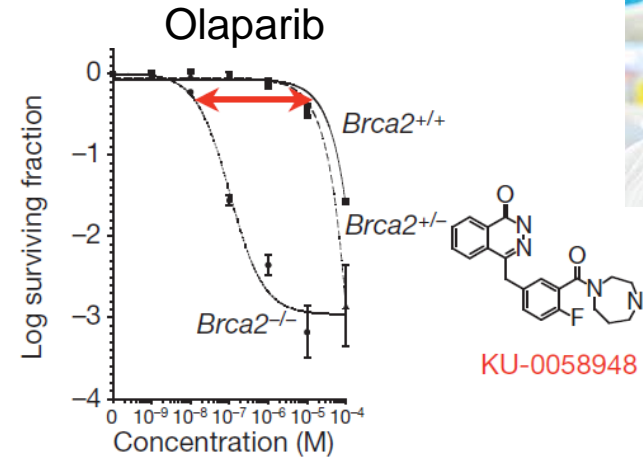
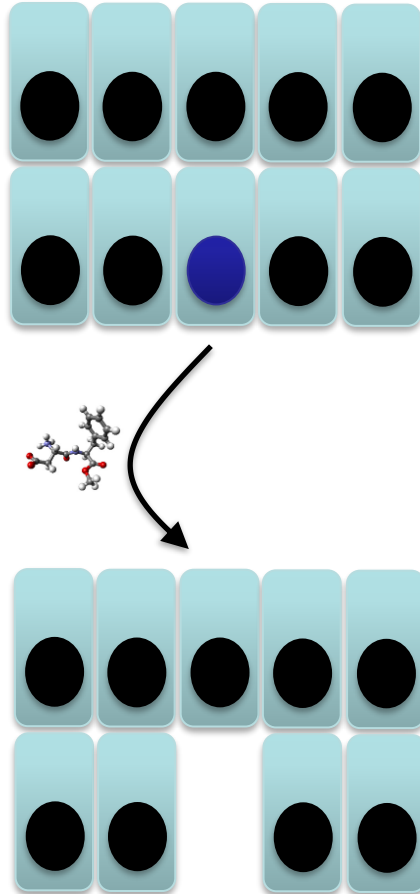
TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?



Concepto de **bala mágica**



Thomas Helleday, Karolinska Institutet, **Estocolmo**

LETTERS

The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient

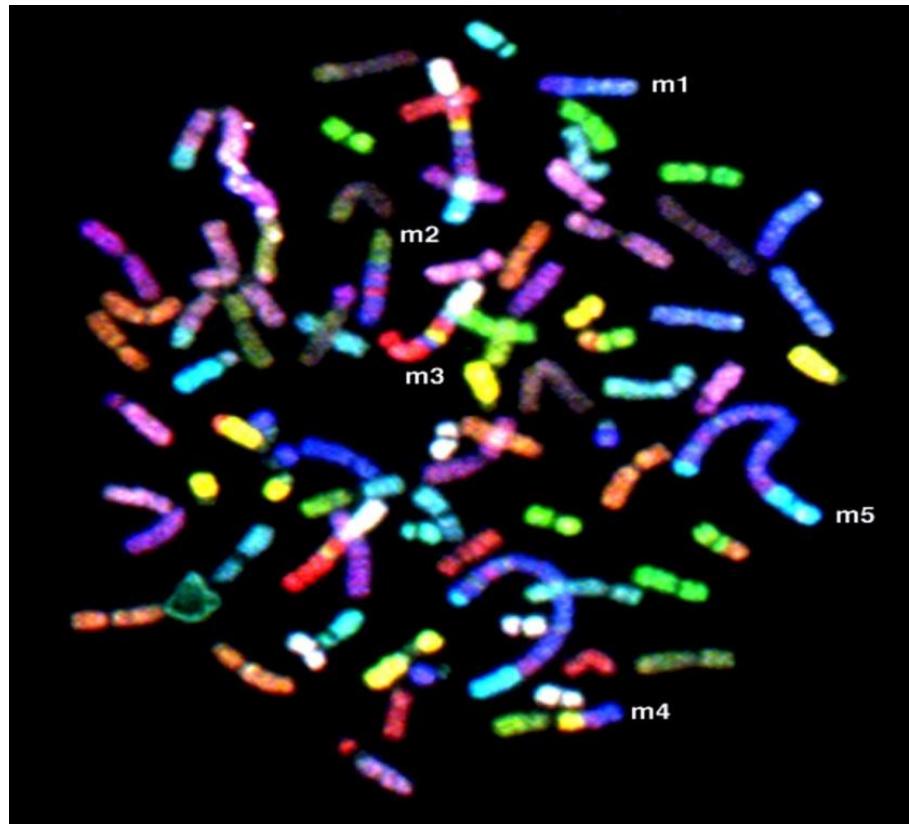
William Lee¹, Zhaoshi Jiang¹, Jinfeng Liu¹, Peter M. Haverty¹, Yinghui Guan², Jeremy Stinson², Peng Yue¹, Yan Zhang¹, Krishna P. Pant³, Deepali Bhatt², Connie Ha², Stephanie Johnson⁴, Michael I. Kennemer³, Sankar Mohan⁵, Igor Nazarenko³, Colin Watanabe¹, Andrew B. Sparks³, David S. Shames⁵, Robert Gentleman¹, Frederic J. de Sauvage², Howard Stern⁴, Ajay Pandita⁵, Dennis G. Ballinger³, Radoje Drmanac³, Zora Modrusan², Somasekar Seshagiri² & Zemin Zhang¹

Problema: El número de mutaciones es demasiado alto

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with non-small-cell lung carcinomas in smokers being the predominant form of the disease^{1,2}. Although previous studies have identified important common somatic mutations in lung cancers, they have primarily focused on a limited set of genes and have thus provided a constrained view of the mutational spectrum³⁻⁸. Recent cancer sequencing efforts have used next-generation sequencing technologies to provide a genome-wide view of mutations in leukaemia, breast cancer and cancer cell lines⁹⁻¹³. Here we present the complete sequences of a primary lung tumour (60× coverage) and adjacent normal tissue (46×). Comparing the two genomes, we identify a wide variety of somatic variations, including >50,000 high-confidence single nucleotide variants. We validated 530 somatic single nucleotide variants in this tumour, including one in the *KRAS* proto-oncogene and 391 others in coding regions, as well as 43 large-scale structural variations. These constitute a large set of new somatic mutations and yield an estimated 17.7 per megabase genome-wide somatic mutation rate. Notably, we observe a distinct pattern of selection against mutations within expressed genes compared to non-expressed genes and in promoter regions up to 5 kilobases upstream of all protein-coding genes. Furthermore, we observe a higher rate of amino acid-changing mutations in kinase genes. We present a comprehensive view of somatic alterations in a single lung tumour, and provide the first evidence, to our knowledge, of distinct selective pressures present within the tumour environment.

Nuestra "idea" para una nueva bala mágica

Podríamos atacar selectivamente a las células con muchas mutaciones?



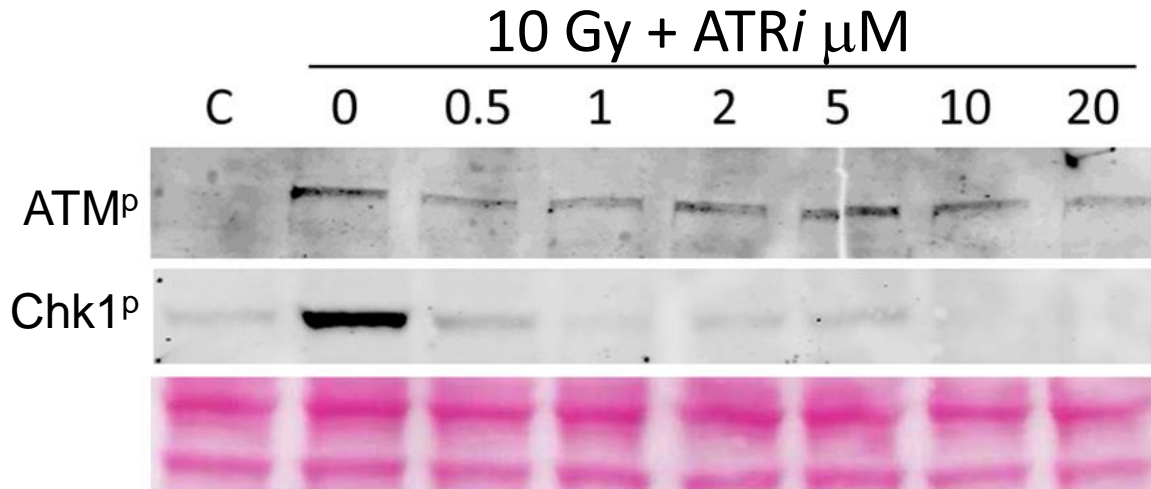
IDEA

INHIBIR LA REPARACIÓN DEL ADN

Si uno elimina a los bomberos en una zona sin fuego, no pasa nada.

Si los elimina en una zona incendiada, devastación absoluta.

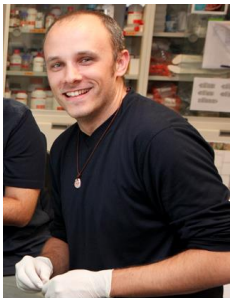
Desarrollo de **inhibidores** de reparación del ADN



Enviado a > 200 laboratorios de todo el mundo

Publicamos cómo sintetizarlo

TOLEDO *ET AL* (2011)



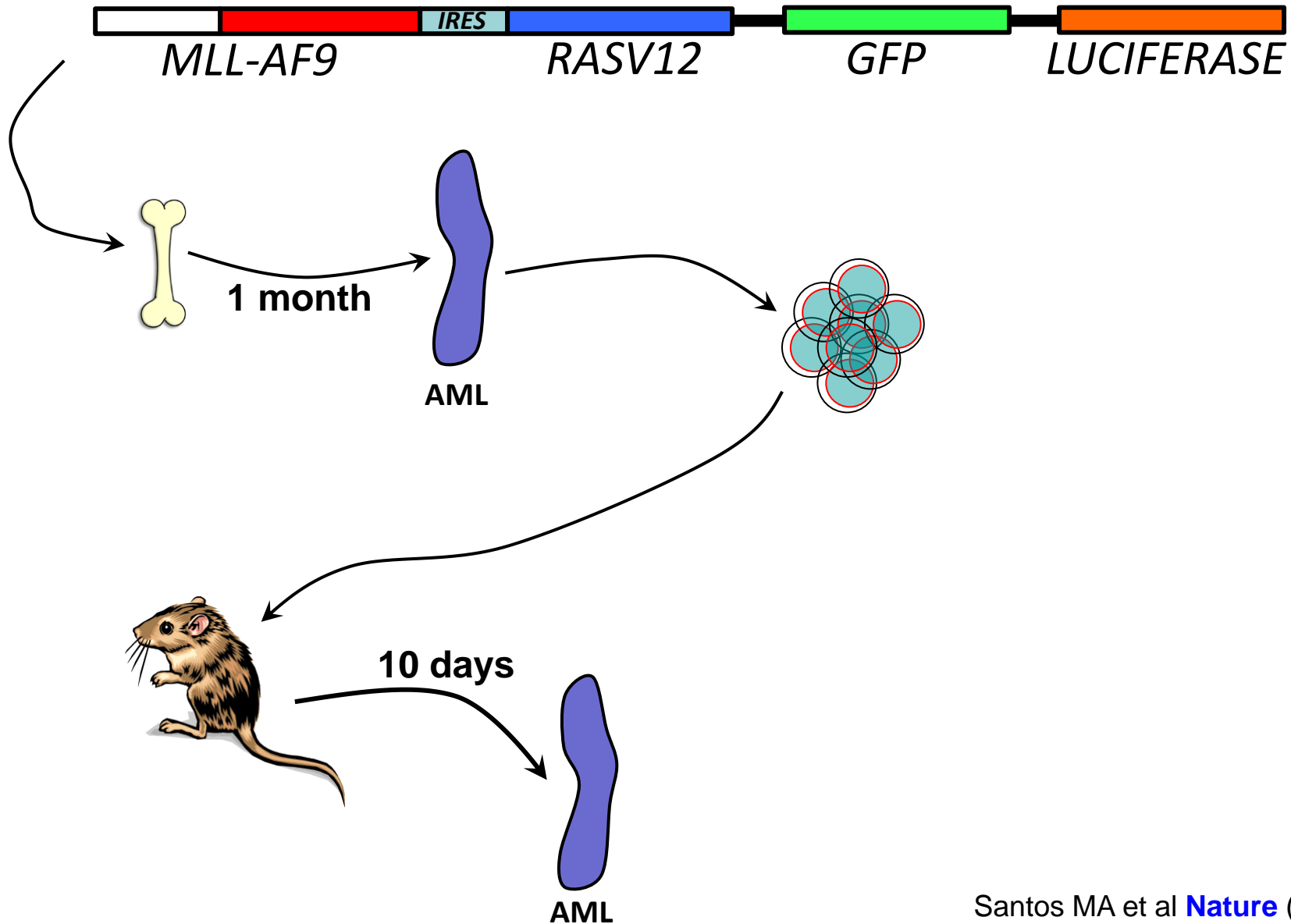
LUIS I TOLEDO



MATILDE MURGA

Leucemias **Pediátricas** de Mala Prognosis

Together with André Nussenzweig



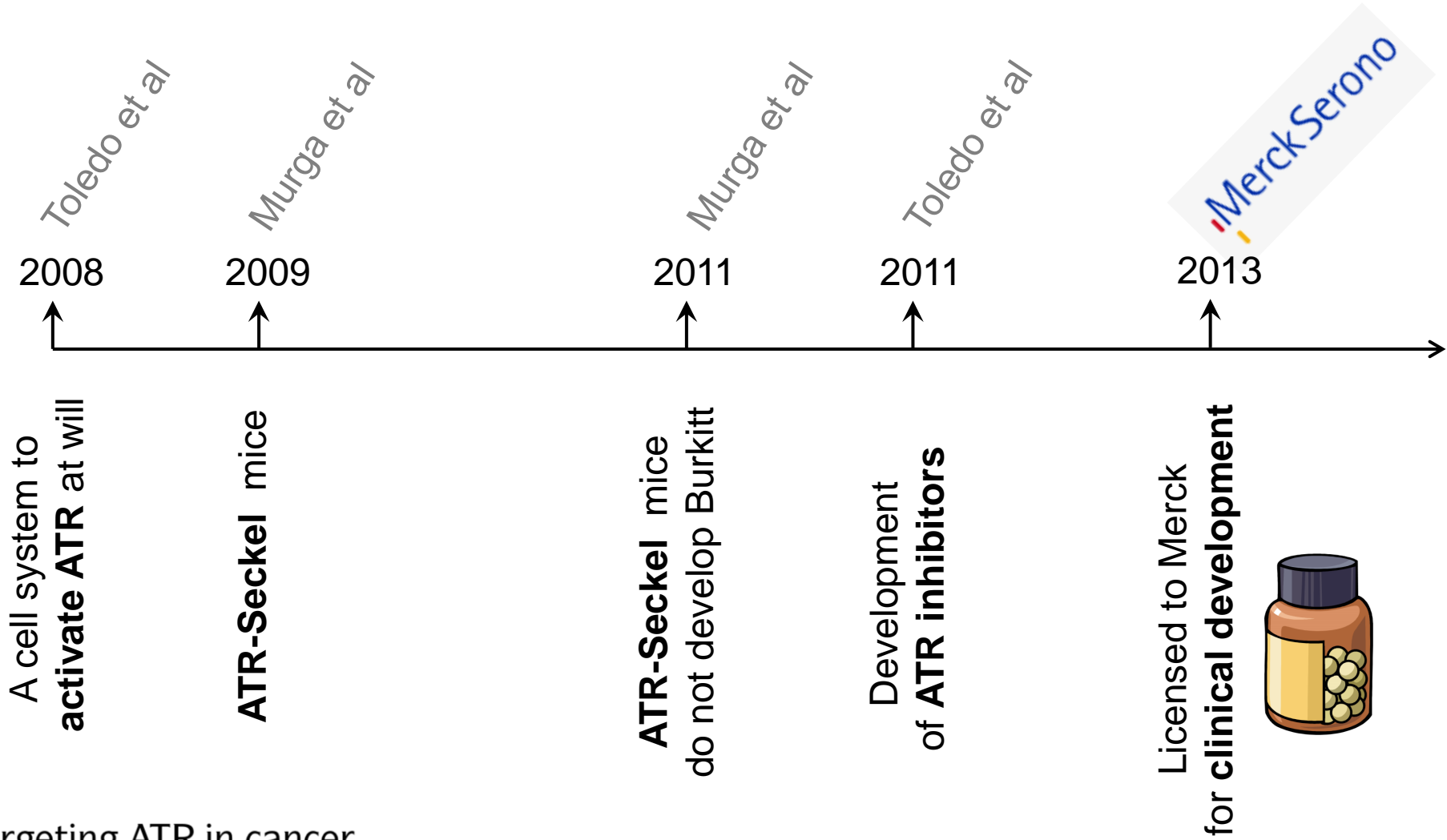
SIN TRATAMIENTO



TRATADOS



IT WAS A NICE RIDE...

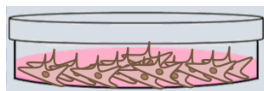
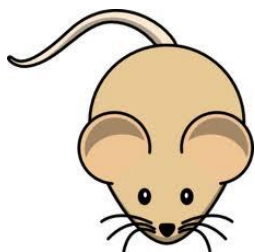


Targeting ATR in cancer

Emilio Lecona and Oscar Fernandez-Capetillo

Nat Rev Cancer (2018)

WHAT DO I DO NOW?



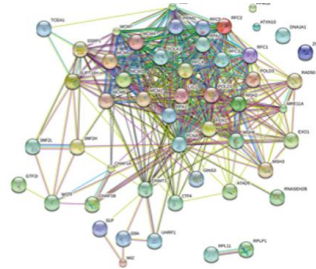
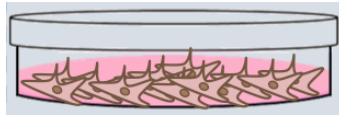
Una última (...) vuelta de tuerca: **ESTOCOLMO**



¿POR QUÉ?

En busca de una terapia para la **ELA**
(**E**scclerosis **L**ateral **A**miotrófica)

My current *iberonordic* life

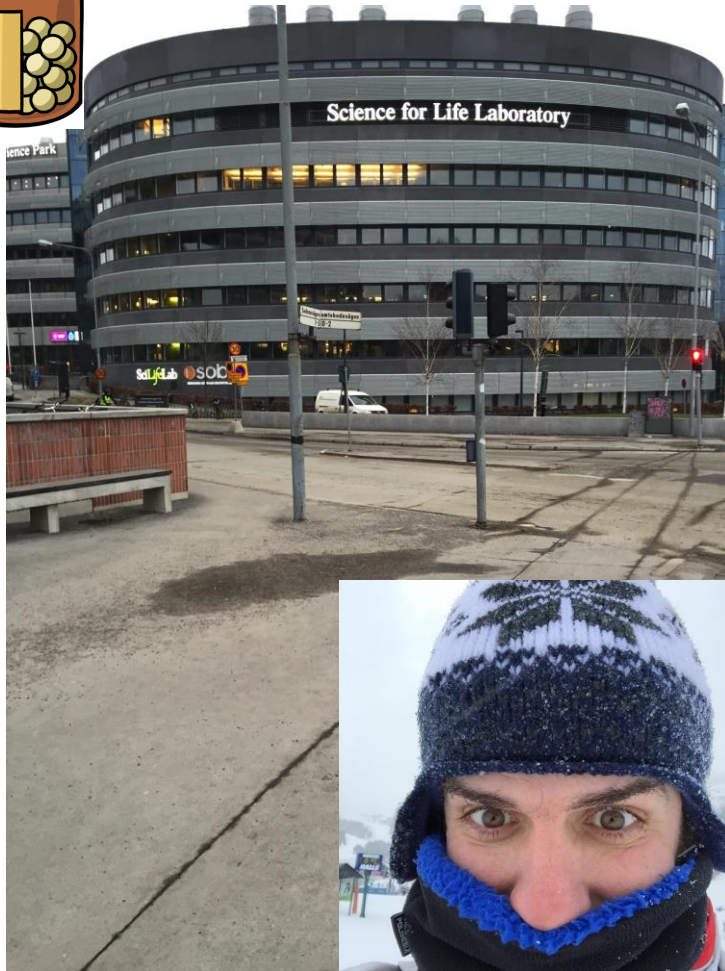


cnio
Centro Nacional
de Investigaciones
Oncológicas

SciLifeLab
STOCKHOLM



OUR LAB AT KAROLINSKA: **DRUG DEVELOPMENT**



Scilifelab (alpha, 5th floor)

Cancer Therapy Group



Per Moberg Jordi Carreras



T Helleday



VETENSKAPSRÅDET
THE SWEDISH RESEARCH COUNCIL

Ya he llegado a Suecia, y ahora, **QUÉ HAGO?**

CANCER

AGEING

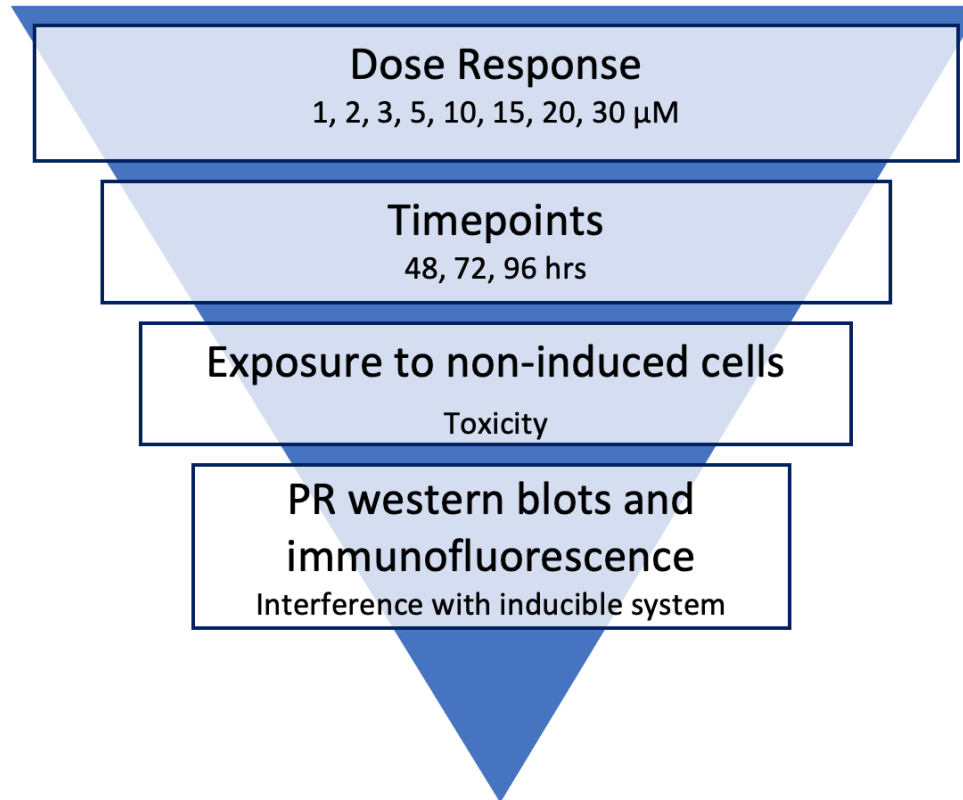


NEURODEGENERATION

COVID-19

SALSA: AIMING FOR A NEW ALS THERAPY

37,000 compounds



Bartek Porebski



Catherine Hansel



SALSa

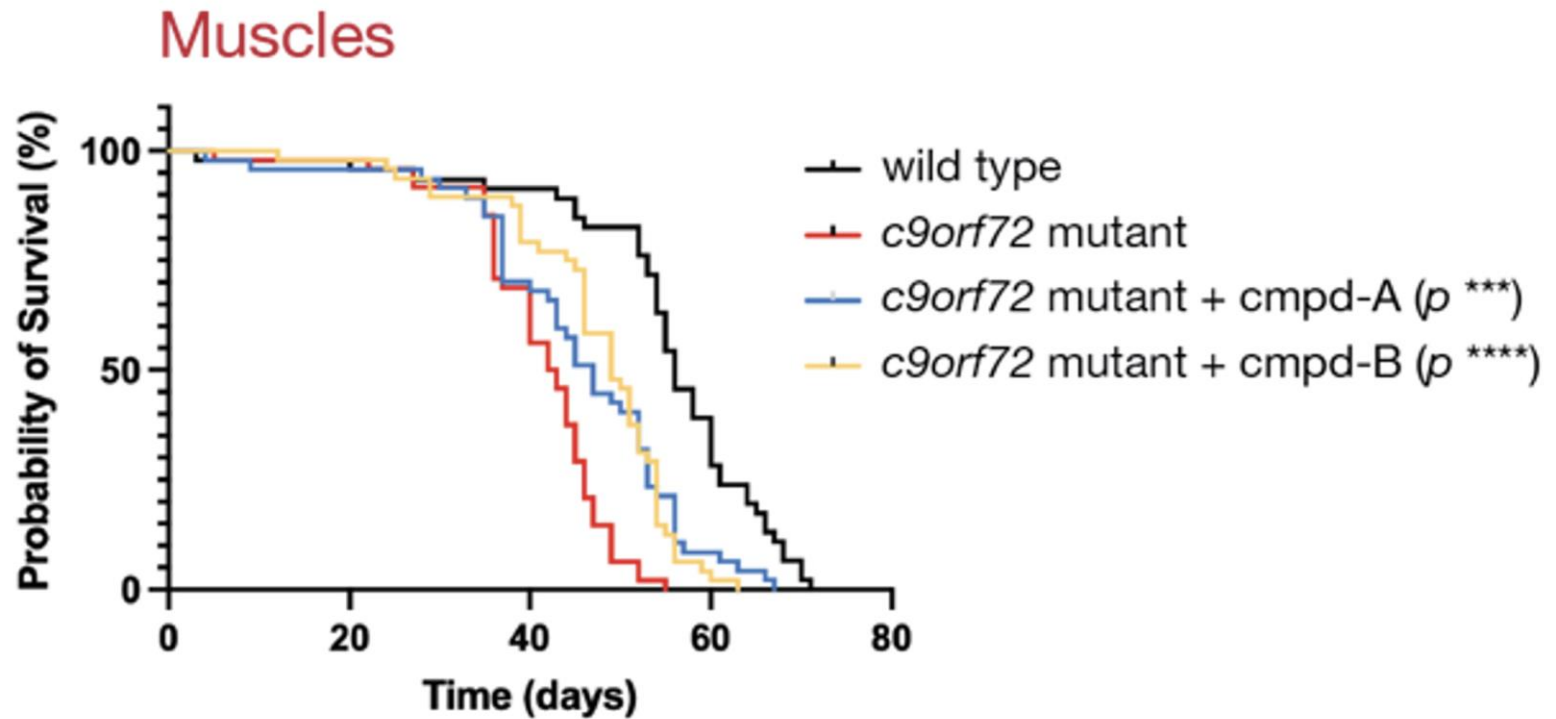
2 lead compounds from
original HTS

SALSb

SALSA: RESCUING ALS IN FLIES

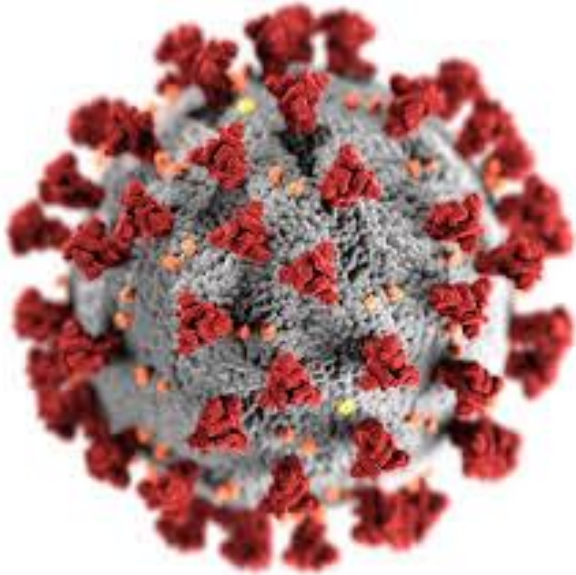


c9orf72 mutation



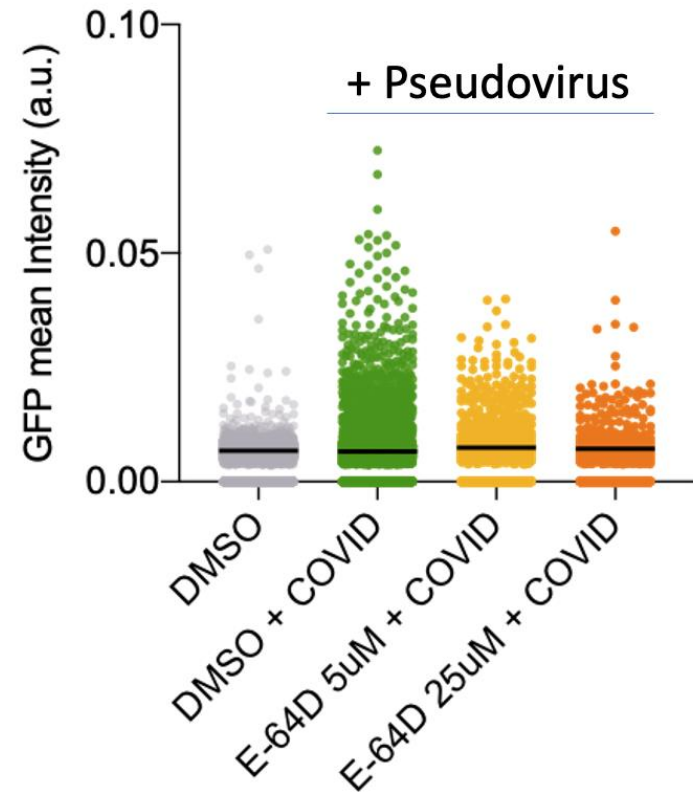
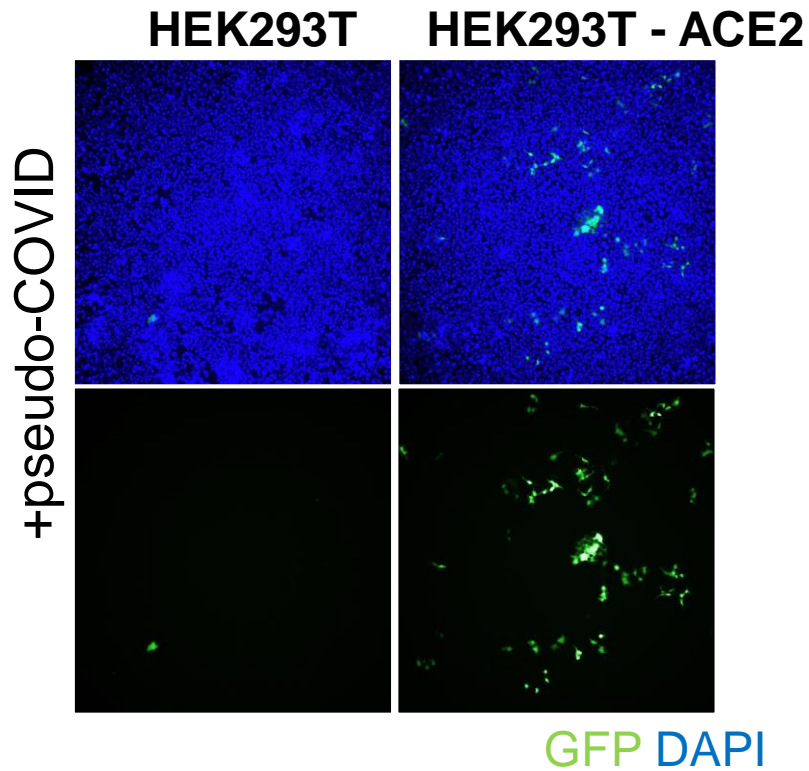
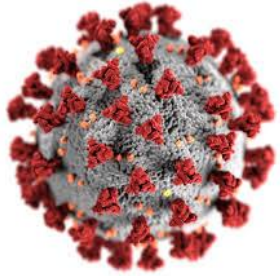
COVID-19: PREVENTING INFECTION

USING PSEUDOTYPE VIRUSES

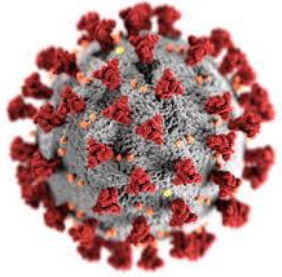


- PACKAGING: Lentiviral psPAX2
- TRANSFER VECTOR: CMV-driven GFP (pHR-cppt-CMV-GFP)
- ENVELOPE: envelope plasmid expressing Flag-tagged Spike with C-terminal truncation of 19 aa (improves expression)

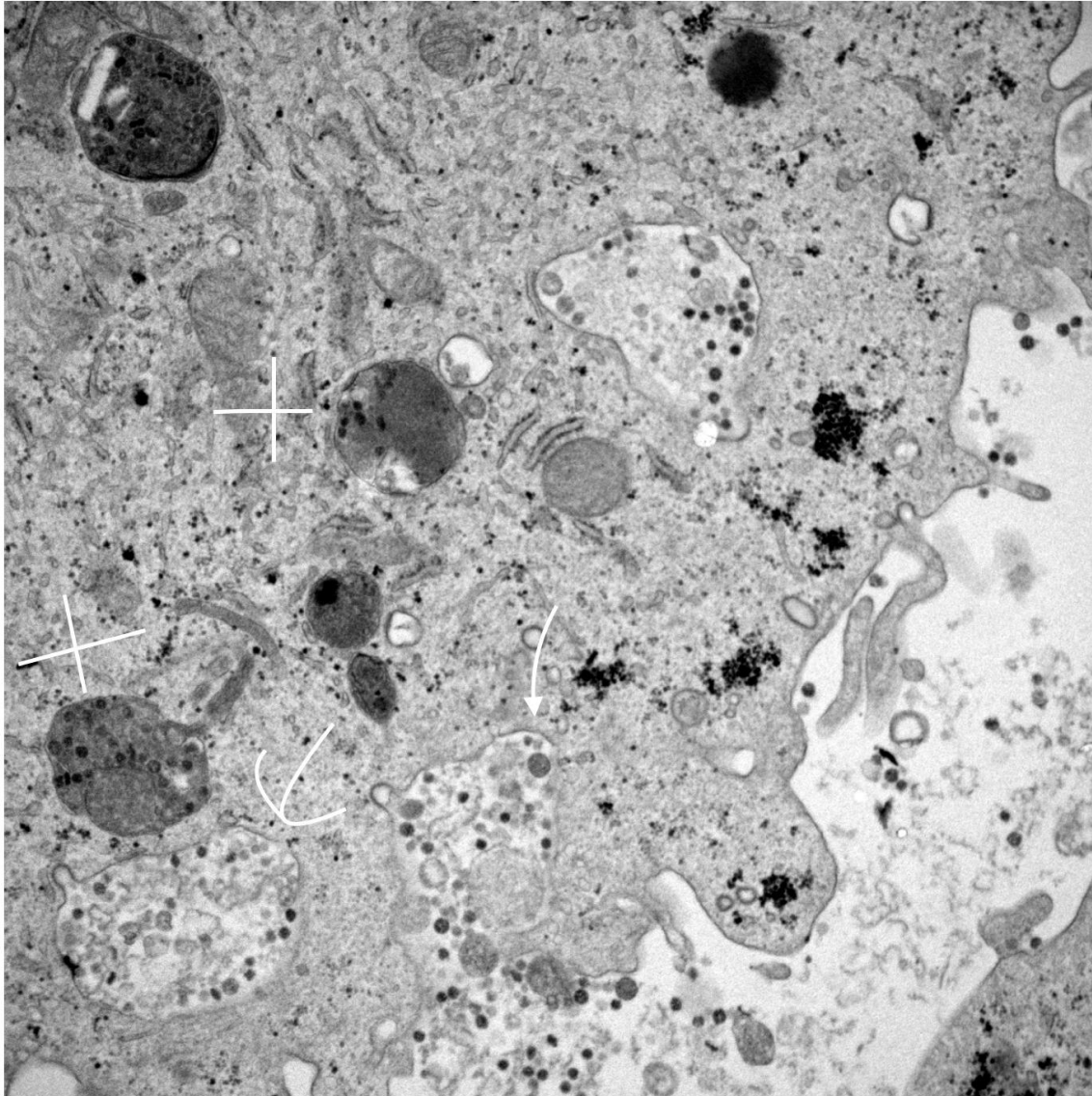
COVID-19: PREVENTING INFECTION



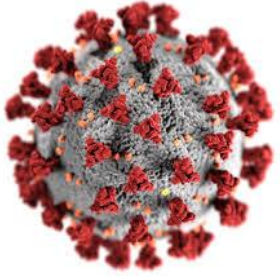
COVID-19: PREVENTING INFECTION



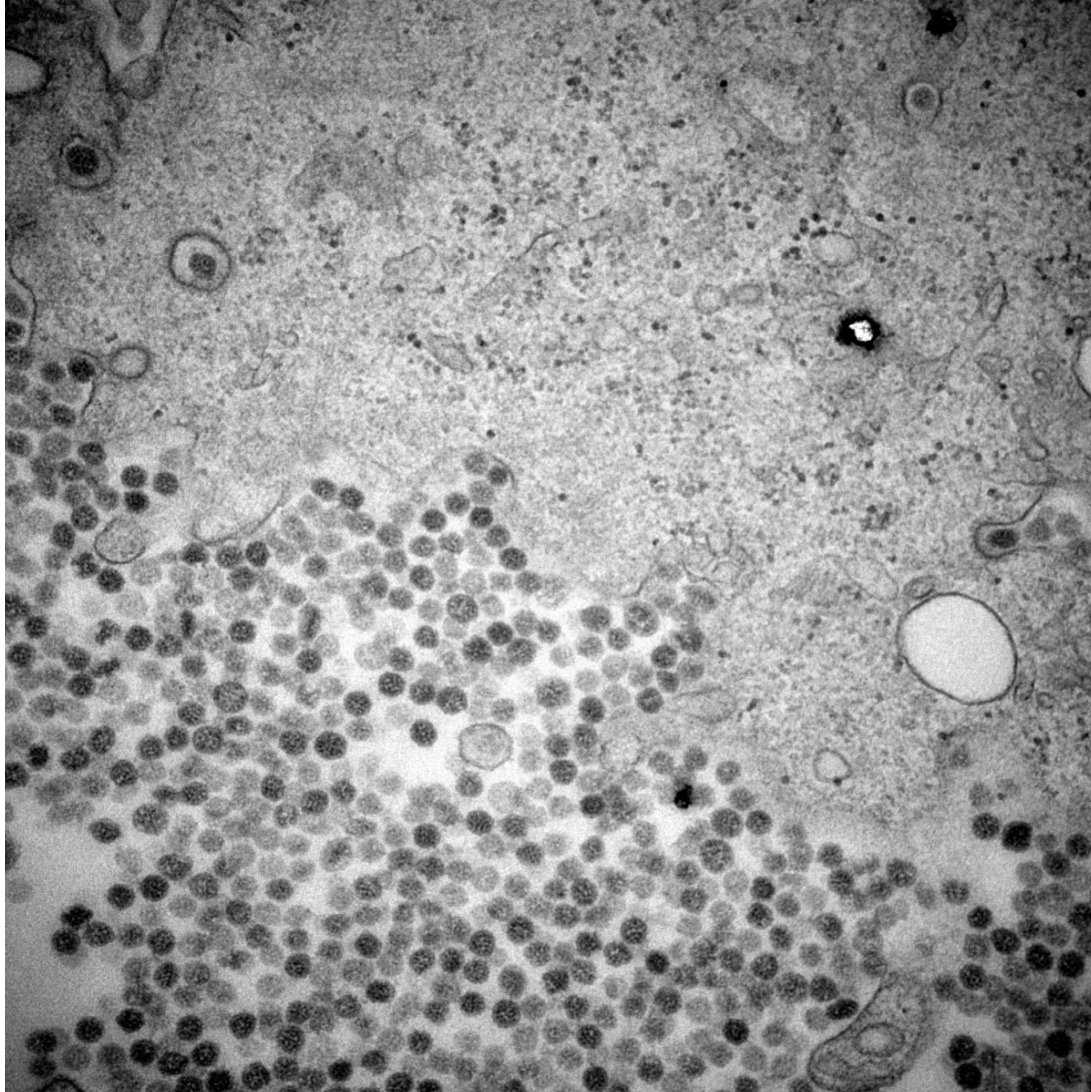
INFECTED CELL



COVID-19: PREVENTING INFECTION



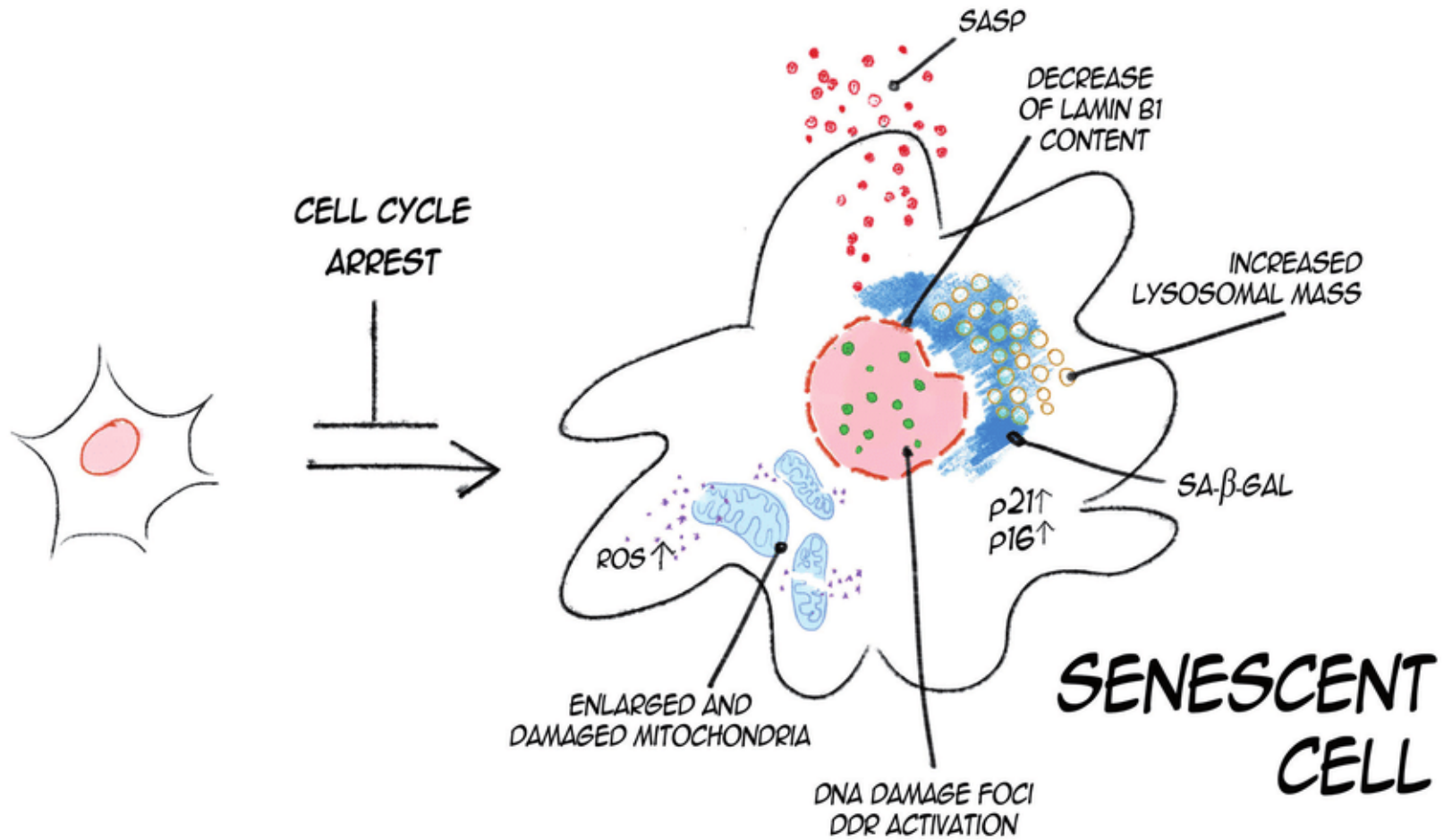
INFECTED CELL + KI^{COVID}



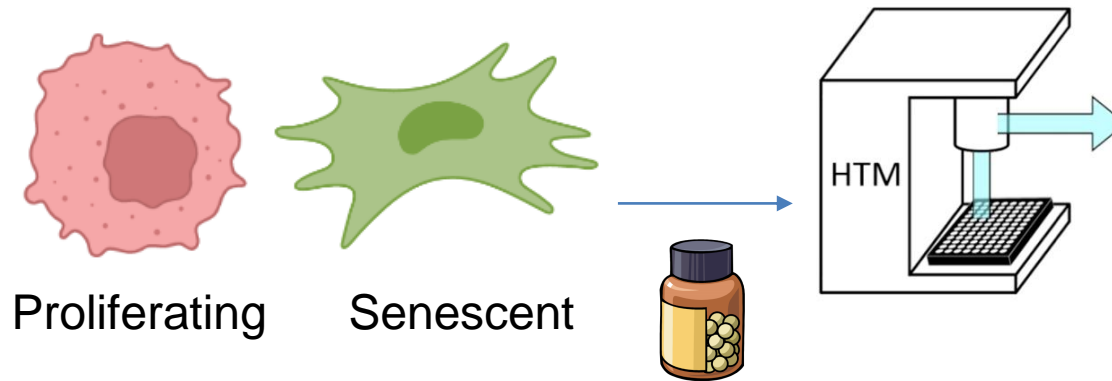
CANCER

IDENTIFYING NEW SENOLYTICS

CELLULAR SENESCENCE



CANCER: FINDING NEW **SENOLYTICS**



Wareed Ahmed



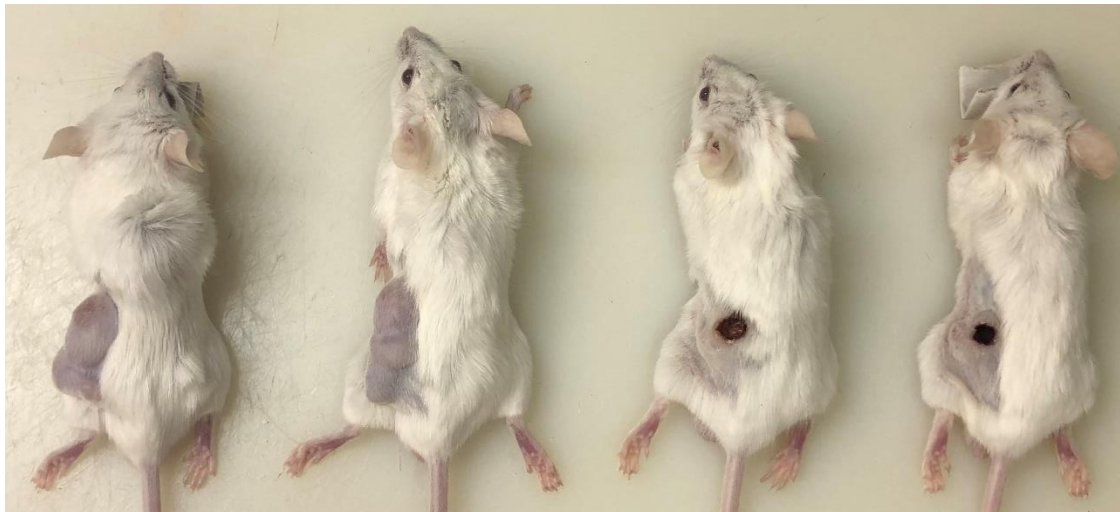
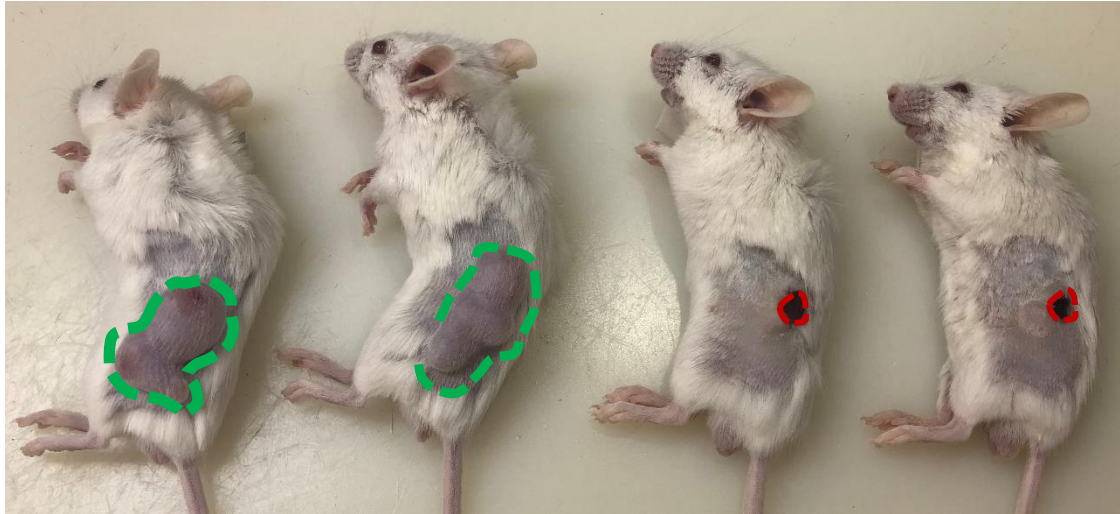
Mine Tanriover

TESTING NEW SENOLYTICS **IN VIVO**

Control

+Palbocyclib

Palbocyclib
KI^{Seno1}



What is now **cooking**



- [1] Nuevas **ideas** para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
- [2] Entender (y superar) la **resistencia** que se desarrolla a las terapias antitumorales.
- [3] **Mejorar la eficacia de la quimioterapia**, para limitar la aparición de tumores en el futuro.

**MI ACTITUD CUANDO ME PREGUNTAN SI EN EL
FUTURO ME ENFOCARÉ EN UN PROBLEMA**



EN RESUMEN...



**A man will never live happy
without his own approval.**

Mark Twain



The WHO

Genomic Instability

Gema Lopez

Elena Fueyo

Matilde Murga

Antonio Galarreta

Pablo Valledor

Vanesa Lafarga

Laura Sanchez

Oleksandra Shiroz

Sara Rodrigo

Marta Anton

Anabel Sanz



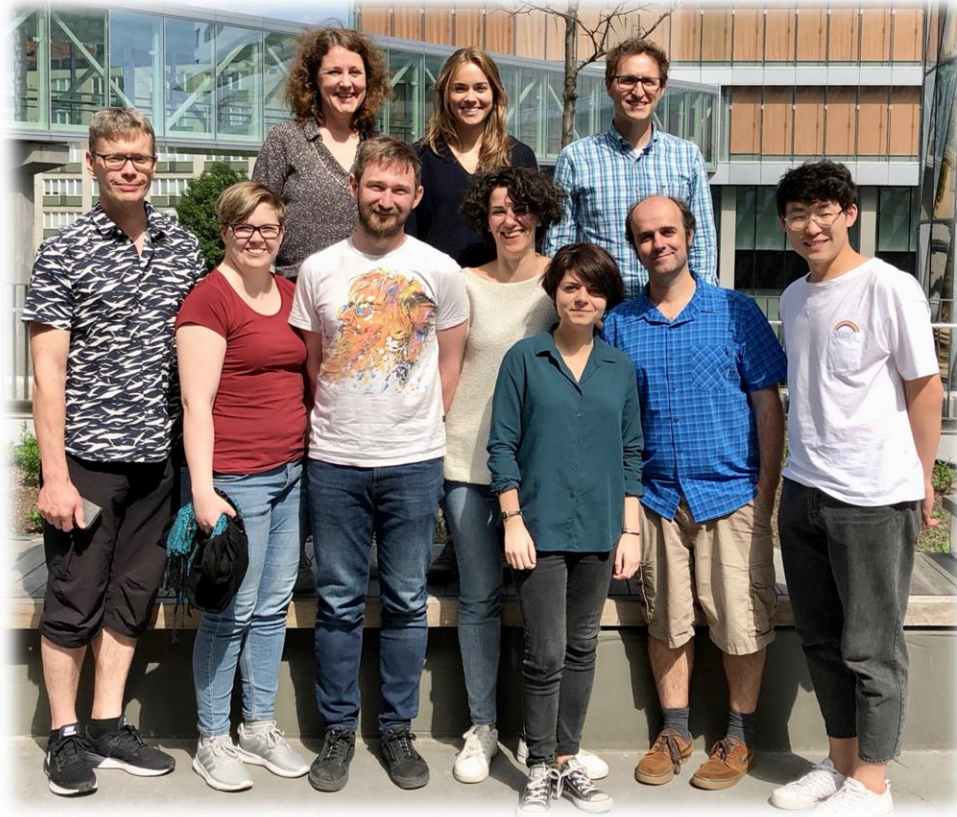
The HOW



HHMI



The WHO



The HOW



VETENSKAPSRÅDET
THE SWEDISH RESEARCH COUNCIL



Cancerfonden

