

RESÚMENES DE LAS COMUNICACIONES DE LAS REUNIONES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Resúmenes de la 1.^a Reunión Grupo de Investigación
en Dermatología de la AEDV
Barcelona, 12 de diciembre de 2009

RESÚMENES

RESÚMENES DE LA 1.^a REUNIÓN GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN DERMATOLOGÍA DE LA AEDV

Barcelona, 12 de diciembre de 2009

1. EVOLUCIÓN DE LOS GRUPOS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN SEVILLA 1981-2009

F.M. Camacho, M.J. García Hernández, D. Moreno, A. Ruiz, L. Ferrándiz, M. Hoffner, J. Domínguez y S.P. Avalos

Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla. España.

Desde 1981, se han creado en Sevilla tres grandes Grupos con varias líneas de investigación. Basándose en experiencias previas, se crearon los siguientes Grupos: 1. «Investigación en Tricología», que continúa en la actualidad. Ocasionalmente subvencionado por ensayos clínicos de distintos Laboratorios Farmacéuticos. 2. «Ensayo terapéutico y evolutivo en neoplasias provocadas por UV. solares», subvencionado por la CAICYT desde 1983 al 86, y que continuó con el «Centro de Fotobiología de Andalucía Occidental» subvencionado por la Dirección General de Universidades y posteriormente por la Junta de Andalucía, que se mantiene en la actualidad. 3. «Gnodermatosis» que empezó con el «Estudio epidemiológico de las gnodermatosis con trastornos de la queratinización», subvencionado por el Instituto Regional de Desarrollo de la Universidad de Sevilla en 1985 que se mantiene en la actualidad sin subvenciones.

En relación con el Grupo Centro de Fotobiología de Andalucía Occidental, en 1986 se realizó el «Estudio epidemiológico del cáncer y precáncer cutáneo en el distrito universitario de Sevilla», subvencionado por el Instituto Regional de Desarrollo de la Universidad de Sevilla, y con posterioridad, en 2004, «Evaluación de la estructura, el proceso y los resultados de un sistema de teleconsulta que relaciona los niveles de atención primaria y especializada para el diagnóstico del cáncer de piel», proyecto I+D de la Dirección del Instituto de Salud «Carlos III». En el tiempo intermedio y con posterioridad se han llevado a cabo otros proyectos de investigación vinculado a otros grupos como el de «Asociación entre factores de riesgo y cáncer de piel en Sevilla. Papel protector de la melaninas» proyecto FIS de la Asociación Sanitaria Virgen Macarena y dirigido por el Departamento de epidemiología de nuestro Hospital (Profa. Adoración Nieto), el de «Expresión HLA de clase I y respuesta al tratamiento en pacientes de melanoma sometidos a inmunoterapia», a desarrollar con el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (Prof. Federico Garrido), o el de «EPIDERM», estudio epidemiológico europeo de cáncer coordinado por la Universidad de Berlín (Prof. Stockfleth) y financiado por la Unión Europea, y pendiente el de «Impacto de la ecografía en la valoración de regiones ganglionares en riesgo de metástasis durante la estadificación inicial y el seguimiento del paciente con melanoma cutáneo».

Otras líneas de investigación del Departamento como «Investigación en ITS», «Investigación Quirúrgica» y «Enfermedades Ampollosas» no tienen subvenciones actuales. La línea de «Tratamientos biológicos en Dermatología» está en pleno desarrollo con personal becario adscrito y estamos actualmente en el desarrollo del proyecto IMID de la convocatoria de proyectos singulares del Ministerio de Educación.

2. EL PAPEL DE LOS FACTORES HEREDITARIOS Y ADQUIRIDOS EN EL DESARROLLO DE LAS PORFIRIAS

C. Herrero, J. To-Figueras, C. Muñoz, E. Darwich, M. Lecha y C. Badenas

Servicio de Dermatología. Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias con escasa penetrancia clínica. La enfermedad se manifiesta en menos de un 20% de los portadores del defecto genético y el cuadro clínico es variable y de diversa gravedad. Se ha supuesto una correlación entre el genotipo y el fenotipo de estas enfermedades, dependiendo éste último de la actividad enzimática residual. En diversos trabajos realizados por esta línea de investigación se ha demostrado que no siempre existe una clara relación genofenotípica, por lo que se supone que otros factores, genéticos y adquiridos, pueden modular la expresividad clínica de la enfermedad. Esta línea de investigación se ha dedicado al estudio de estos posibles factores modificadores de la enfermedad, sobre todo en la porfiria cutánea tarda y en la porfiria aguda intermitente. En la porfiria cutánea tarda se ha estudiado el papel de la hepatitis vírica, del hierro y de la asociación con genes de la hemocromatosis, del hexaclorobenceno como contaminante ambiental y de ciertas mutaciones en el gen de la enzima uroporfirínógeno-decarboxilasa (URO-D). En la porfiria aguda intermitente se ha demostrado la relación entre la actividad de la enfermedad y determinados marcadores hepáticos de la nutrición. Ambas líneas siguen activas, por lo que en la actualidad se continúa con el estudio de otros posibles genes modificadores, de otras proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro y de otros marcadores del metabolismo hepático.

3. ENFERMEDADES CUTÁNEAS INMUNOMEDIADAS: INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LOS RECEPTORES FC-GAMMA IIA Y IIIA EN EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA PSORIASIS

M. Julià, A. Guilbert, B. Suárez-Casasús, M. Alsina, J. de Dios Cañete, C. Muñoz, F. Lozano y J.M. Mascaró Jr.

Hospital Clínic de Barcelona. España.

La eficacia de las terapias biológicas basadas en el uso de anticuerpos monoclonales en la psoriasis, no sólo depende del bloqueo de la molécula diana sino que también depende de la afinidad entre la fracción constante de la IgG₁ (Fc) con sus receptores específicos Fc-gamma (FCGR). Dicha afinidad está determinada genéticamente por variantes alélicas de los FCGR, actualmente, bien definidas.

Objetivo. Analizar la influencia de los polimorfismos FCGR2A-H131R y FCGRV158F en la respuesta clínica al tratamiento biológico de la psoriasis.

Pacientes y métodos. Todos los pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con fármacos biológicos fueron invitados a

participar en el estudio. S registró el índice de área y severidad de la psoriasis (PASI) en la semana 0, semana 6 y semana 12 de cada tratamiento biológico. Paralelamente, se obtuvo una muestra de sangre para genotipar el polimorfismo de FCGR2A-H131R y FCGR3A-V158F de cada uno de los participantes.

Resultados. Se incluyeron 61 pacientes (45 varones y 16 mujeres) y se registraron un total de 88 ciclos de tratamiento biológico. El 84% de los ciclos con infliximab, el 70% de los ciclos con adalimumab, el 54% de los ciclos con etanercept y el 33% de los registrados con efalizumab alcanzaron la eficacia clínica o PASI 75. El polimorfismo de baja afinidad FCGR3A-158FF se asoció significativamente a un mayor éxito de tratamiento en comparación con la presencia del alelo de alta afinidad FCGR3A-158V, ya sea en homo (VV) o heterocigosidad (VF) (62,9% vs. 38,2%; $p = 0,032$).

Limitaciones. La unidad de análisis fue el ciclo de tratamiento.

Conclusión. El genotipo de baja afinidad FCGR158FF se asocia con una mejor respuesta terapéutica al tratamiento biológico de la psoriasis, como así lo sugieren otros estudios similares realizados en pacientes con artritis reumatoide.

4. INVESTIGACIÓN EN INMUNODERMATOLOGÍA EN EL H. UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

S. Pérez-Gala, H. de la Fuente, E. Daudén, F. Sánchez-Madrid y A. García-Díez

H. Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Breve exposición de las líneas de investigación básica que se han llevado a cabo hasta el momento por el Servicio de Dermatología del H. Universitario de La Princesa en estrecha colaboración con el Servicio de Inmunología de nuestro hospital. Nos centraremos algo más en los datos obtenidos en una publicación reciente en PLoS One «*Identification of genes responsive to solar simulated UV radiation in human monocyte-derived dendritic cells*», en la que se estudian los cambios en la expresión génica que se producen tras irradiación solar-simulada UVA/UVB de células dendríticas obtenidas a partir de monocitos de sangre periférica, empleando para ello «arrays» del genoma total humano. Se observó que esta exposición UV producía incremento en la regulación de genes implicados en «estrés» celular e inflamación, y por el contrario, reducía la expresión de aquellos genes involucrados en quimiotaxis, transporte vesicular y procesamiento del RNA. En este momento, decidimos prestar mayor atención a aquellas moléculas que tenían un papel inmunorregulador: PTPRE, THBS1, ICOSL y SLA entre otras. Los resultados del estudio (confirmados por RT-PCR) indicaban que la exposición UV induce la regulación de un complejo repertorio de genes implicados en la respuesta inmune mediada por células dendríticas humanas.

A la luz de estos resultados, actualmente estamos intentando estudiar si dichas moléculas desempeñan algún papel en una enfermedad inmunomediada como es la psoriasis.

5. DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS (NÚMERO DE COPIAS Y VARIANTES ALÉLICAS) DE CCL4L EN LA PSORIASIS Y RELACIÓN CON FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y PRONÓSTICOS

J.M. Carrascosa, E. Pedrosa^a, A. Boada, M. Juan^b y C. Ferrándiz
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. ^aLaboratori d'Immunobiologia per a la Recerca i Aplicacions Diagnòstiques (LIRAD). ^bBanc de Sang i Teixits (BST). 3 Servei d'Immunologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic Barcelona. España.

Objetivos. Determinación de los polimorfismos de la quimiocina CCL4L –número de copias variable (CNV), SNP rs4796195 y

proporción de las variantes alélicas (L1 y L2)– en la población de pacientes psoriásicos a fin de compararlos con los de la población general y de identificar factores pronósticos en esta dermatosis.

Material y método. Estudio prospectivo, caso control. En una serie de 211 pacientes con psoriasis se recogieron diversas variables epidemiológicas y clínicas. A partir de la extracción de DNA genómico presente en muestras de sangre de cada paciente se determinó el número de copias del gen CCL4L por PCR cuantitativa a tiempo real y la determinación del SNP rs4796195 mediante técnicas de PCR a tiempo real con el uso de sondas FRET. Tras conocer el genotipo y el número de copias de cada individuo, se identificaron las copias exactas de cada alelo (L1 y L2). Se emplearon como controles muestras procedentes de donantes sanos de sangre.

La correlación entre el perfil de CCL4L en los distintos individuos y las distintas variables clínicas se llevó a cabo mediante un estudio estadístico multivariante (software Grad-Pad Prism program 5[®]).

Resultados. No se encontraron diferencias en el perfil de polimorfismos de CCL4L entre los controles y la población de pacientes psoriásicos. Sin embargo, la identificación de un mayor número de copias de CCL4L se relacionó de forma significativa con un inicio precoz de la enfermedad, una mayor extensión de la dermatosis y antecedentes de haber recibido tratamiento sistémico Asimismo, la presencia de copias alélicas de tipo CCL4L1 se asoció a los antecedentes de haber recibido tratamiento sistémico y un PASI más elevado. Por el contrario, la presencia de copias alélicas de tipo CCL4L2 se asoció a una menor extensión de la enfermedad y a curso intermitente.

Discusión y conclusiones. CCL4 (macrophage inflammatory protein-1) es una quimiocina proinflamatoria implicada en el quimiotactismo de los linfocitos CD4+ y, por lo tanto, implicada en el patrón Th1 propio de la psoriasis. En nuestro trabajo, la presencia de un mayor número de copias, particularmente a costa de L1, parece relacionarse con una psoriasis de curso más grave. Según esto, la presencia de mayores niveles de L1 atraería un mayor número de monocitos y células Th1 justificando un peor pronóstico. Por el contrario, la presencia de CCL4L2 se asocia a un curso más benigno. En este sentido, aunque la funcionalidad de esta variante no está demostrada, la ausencia de 5 aminoácidos en la proteína podría disminuir su eficacia proinflamatoria.

6. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN FOTOBIOLOGÍA DERMATOLÓGICA

J. Aguilera Arjona y E. Herrera Ceballos

Laboratorio de Dermofotobiología y Oncología Cutánea. Centro de Investigaciones Médico Sanitarias de la Universidad de Málaga. Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. España.

Se presentan el grupo de Investigación «Cáncer Cutáneo» perteneciente a los grupos PAI de la Junta de Andalucía (CTS-162) cuyos miembros pertenecen al Departamento de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y cuya labor clínica se desarrolla en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y con un subgrupo de investigación dermatológica que realizar su labor en el Centro de Investigaciones Médico Sanitarias de la Universidad de Málaga (Laboratorio de Dermofotobiología y Oncología Cutánea).

El grupo investigador, de reciente creación lleva asociada anteriormente una labor investigadora a nivel clínico, y tras la crea-

ción del Laboratorio de Dermofotobiología, con la incorporación de personal dedicado exclusivamente a la investigación en Dermatología se ha diversificado y potenciado la acción investigadora principalmente dentro del campo de la Fotobiología dermatológica. En este campo se han llevado a cabo en los últimos años proyectos de investigación centrados en los mecanismos de oxidación generados en la piel como consecuencia de la acción de la radiación ultravioleta y sus consecuencias tanto en la generación de fotoinmunosupresión (fotoisomerización del ácido urocánico) y en la generación y expansión del cáncer cutáneo (activación de diferentes metaloproteinasas). A su vez se estudian el papel mediador de la acción de diferentes antioxidantes en la expresión de dichas metaloproteinasas y en trabajos recientes se analiza el papel de los antioxidantes exógenos en la generación del eritema actínico. Se evalúa además el potencial antioxidante de diferentes fotoprotectores y se está analizando actualmente el papel de la combinación del uso de terapias biológicas (etanercept) con fototerapia UVB de banda estrecha sobre la generación de mecanismos apoptóticos tanto en la dermis como epidermis cutánea. En este marco se analizan también posibles marcadores precursores de cáncer de piel derivado del uso combinado de fototerapias por ultravioleta y terapias biológicas en pacientes con psoriasis.

7. LÍNEAS DE TRABAJO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DERMATOLÓGICAS

M. Ferran, J.E. Herrero, A.M. Giménez-Arnau, M.E. Parera, N. Armiger, A.B. Galván, E. Martínez, L.F. Santamria y R.M. Pujol

Servicio de Dermatología. Hospital del Mar-IMAS. Grupo de Investigación en Enfermedades Inflammatorias Dermatológicas. RICAD-IMIM. Barcelona. España.

El Grupo de Investigación en Enfermedades Inflammatorias Dermatológicas presenta dos líneas de trabajo diferenciadas, ambas englobadas en la inflamación cutánea.

La línea de psoriasis y tropismo cutáneo estudia básicamente los mecanismos inmunológicos que participan en la fisiopatogenia de la psoriasis. Hemos establecido un modelo de cocultivo celular a partir de las células epidérmicas obtenidas a partir de biopsias cutáneas de pacientes con psoriasis y de la subpoblación de linfocitos T con tropismo cutáneo (CLA+) y que se activan con extracto de estreptococo. Los resultados preliminares indican que se produce una activación celular específica por el extracto de estreptococo solamente cuando se cocultivan linfocitos T de memoria CLA+ y células epidérmicas de pacientes con psoriasis, sintetizándose citocinas relevantes en la psoriasis (IL-17, IL-22, IFN- γ , VEGF e IL-8). Asimismo, estamos analizando el papel del IL-17A sobre el fibroblasto en la psoriasis, observando una mayor respuesta de la IL-17A en fibroblastos de psoriasis respecto a los normales. Finalmente, otras dermatosis cutáneas que estamos estudiando desde el punto de vista del tropismo cutáneo son la dermatitis atópica y la micosis fungoide.

La línea de enfermedades ampollas autoinmunes está focalizada en el estudio de la respuesta humoral de las enfermedades ampollas subepidérmicas, tipo penfigoide ampolloso y de membranas mucosas. Nos centramos en el análisis del poder patogénico de diversos anticuerpos con diferentes especificidades antigénicas, con objeto de desarrollar agentes biológicos que bloqueen la cascada de mecanismos fisiopatológicos que desembocan en la aparición de daño tisular, y por tanto, de enfermedad clínicamente relevante. También realizamos estudio de nuevos antígenos en pacientes con otras enfermedades inflamatorias de piel y mucosas.

8. LA INVESTIGACIÓN OLVIDADA: LA EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

U. González

Servicio de Dermatología. Unidad de Investigación en Dermatología basada en la Evidencia. Hospital Plató. Barcelona. España.

Qué es y por qué debemos prestar más atención a la epidemiología clínica. La investigación en medicina basada en la evidencia como fuente de información relevante para el dermatólogo. Qué es una revisión sistemática y cómo funciona la Colaboración Cochrane. Nuestras líneas de trabajo.

9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL VITÍLIGO ESTABLE CON MELANOCITOS AUTÓLOGOS

P. Redondo

Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. España.

El vitíligo es una enfermedad adquirida de la piel, que afecta al 1 % de la población e impacta negativamente en la calidad de vida de un gran número de pacientes.

El tratamiento quirúrgico del vitíligo es una opción terapéutica reservada para aquellos pacientes que tienen una enfermedad estable de al menos 1-2 años de duración y que no han obtenido mejoría con los tratamientos médicos clásicos. La estabilidad consiste en la no extensión ni repigmentación, espontánea o con tratamiento, de las lesiones existentes, y es muy importante de cara al resultado final del procedimiento.

Dentro del tratamiento quirúrgico existen muchas posibilidades. En todas ellas el fundamento es el mismo: trasplantar melanocitos autólogos (del propio paciente) a las zonas hipopigmentadas. Para ello pueden utilizarse injertos tipo mini-punch, o pequeños injertos laminares, muy finos, obtenidos con dermatomo eléctrico o del techo de las ampollas producidas por succión en áreas donantes. Algunos de estos procedimientos pueden no ser del todo eficaces por presentar una apariencia en empedrado, hipopigmentación periférica, pigmentación parcheada, cicatrización hipertrófica y alteración de la pigmentación de las áreas dadoras.

El trasplante de células autólogas se postula como una buena opción terapéutica en vitíligos estables y localizados que no responden a los tratamientos médicos habituales. Aunque existe una gran disparidad de procedimientos terapéuticos en esta línea, no hay estudios comparativos intraindividualmente que inclinen la balanza por alguno de ellos.

Mediante un ensayo clínico pretendemos evaluar la eficacia del trasplante autólogo de melanocitos en monocapa crecidos en un soporte biológico de membrana amniótica en el tratamiento del vitíligo estable, comparándolo con trasplantes en suspensión de melanocitos en condiciones similares. Mediante un sistema de análisis de imagen digital se valorará el porcentaje de repigmentación obtenido a los 3, 6 y 9 meses del tratamiento, así como la rapidez en la epitelización y el resultado cosmético a corto y largo plazo.

La membrana amniótica, la parte interna de la placenta, está compuesta de una gruesa membrana basal de colágeno tipo IV y laminina, y un estroma avascular. La membrana amniótica actúa como una membrana basal facilitando la migración de células epiteliales, posee un efecto antiinflamatorio inhibiendo la actividad proteasa, la infiltración de leucocitos y suprimiendo las IL-1 a y b, y finalmente disminuye el TGF- β por lo que se reduce la fibrosis. Además posee propiedades antimicrobianas que disminuyen el riesgo de infección postoperatoria.

A priori la membrana amniótica desepitelizada, podría considerarse uno de los mejores sustratos para el cultivo de melanocitos humanos de forma similar a como ocurre en el caso de células epiteliales del limbo corneal. Sin duda un ensayo clínico controlado intraindividualmente, que valore la eficacia del trasplante de

melanocitos autólogos en monocapa sobre un soporte de membrana amniótica en el tratamiento del vitiligo estable, frente a un área placebo o al trasplante de melanocitos puros en suspensión, nos permitirá confirmar estos supuestos y definir cual es la mejor opción terapéutica.

10. VALOR PRONÓSTICO DE LA DETECCIÓN DEL GEN DE FUSIÓN COL1A1-PDGFB EN EL DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

O. Sanmartín, B. Llombart, J.A. López-Guerrero, C. Serra, C. Requena, R. Botella, E. Nagore y C. Guillén

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. España.

La fusión de los genes COL1A1 y PDGFB detectada en algunos casos de DFSP puede contribuir al desarrollo de este tumor mediante la producción ectópica de PDGFB y la formación de un estímulo autocrino y paracrino. En este sentido, la traslocación COL1A1-PDGFB sería específica del DFSP, por lo que su detección mediante técnicas de biología molecular o FISH puede tener un importante valor diagnóstico en los casos de diagnóstico diferencial difícil con otros sarcomas. Así mismo, la identificación de la expresión aberrante del PDGFB en el DFSP como consecuencia de la traslocación t(17;22), sugiere que el uso del inhibidores del PDFGRB, puede ser útil en casos de DFSP localmente avanzados o metastásicos, no susceptibles de tratamiento quirúrgico radical, ofreciendo una alternativa terapéutica.

Los objetivos que nos marcamos inicialmente con el presente estudio de investigación son los siguientes:

Analizar las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas de una serie larga de casos de DFSP pertenecientes al Instituto Valenciano de Oncología, para determinar patrones de comportamiento que faciliten su identificación y diagnóstico.

Analizar los resultados del tratamiento con cirugía de Mohs en este tumor en una serie larga de un solo centro.

Valorar la utilidad de los estudios radiológicos (RMN) en la delimitación prequirúrgica del tumor.

Estudiar la presencia de la traslocación COL1A1-PDGFB en el DFSP, aplicando técnicas moleculares de detección de traslocaciones génicas (RT-PCR y secuenciación), así como técnica de FISH.

Comparar la rentabilidad de las dos técnicas disponibles en la actualidad en la detección de la traslocación (RT-PCR y FISH).

Determinar el valor diagnóstico de la traslocación COL1A1-PDGFB en aquellos casos de DFSP de diagnóstico diferencial difícil.

Determinar el valor pronóstico del tipo de fusión génica resultante entre los genes COL1A1-PDGFB en aquellos casos de DFSP en los que se encuentre presente.

Analizar la respuesta al tratamiento con inhibidores del PDGFB en aquellos casos de DFSP localmente avanzado que expresen la traslocación COL1A1-PDGFB.

11. INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA CUTÁNEA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI ARNAU DE VILANOVA

R.M. Martí-Labordada, X. Soria y J.M. Casanova

Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Universidad de Lleida. IRBLLEIDA). Lleida. España.

Melanoma (R.M. Martí-Labordada)

El grupo de investigación en melanoma forma parte del «Grupo de investigación sobre Patología Oncológica», dirigido por el Dr. X. Matías-Guiu, grupo consolidado de la UdL y del IRBLLEIDA. Está incluido en el «Grup de Càncer del Laborato-

ri de Recerca de l'HUAV», grupo consolidado de la Generalitat de Catalunya (2009/SGR794), y es un grupo regular de la *Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer* de las RETICS (Ref: RD06/0020). Investiga sobre cáncer de endometrio, tiroides y piel.

1. Línea de investigación sobre dianas terapéuticas en melanoma:

– *Financiación*: 3 convenios con Novartis Farmacéutica SA (2003-05) y una ayuda FIS (PI060832. IP: RM Martí).

– *Estudios*: 1.a) Efecto «in vitro» sobre líneas celulares de melanoma de imatinib, análogos de la somatostatina, inhibidores del proteasoma y, actualmente, bortezomib + sunitinib. 2.a) Estudio de las mutaciones de c-kit en melanomas lentiginosos.

– *Publicaciones*: Melanoma Res. 2006;16:127-35/Br J Dermatol. 2008;158:496-504/Anti-cancer Drug. 2008;19:115-24/Semin Diagn Pathol. 2008;25:262-73/J Int Med Res. en prensa.

– *Proyectos futuros*: Ensayos en modelos murinos de melanoma creados mediante xenotransplante a ratones inmunodeficientes.

2. Diagnóstico precoz del melanoma en pacientes con sd del nevus displásico mediante SIAscopia.

– *Subvención*: Lliga contra el Càncer de les Comarques de Lleida.

3. Colaboración en el análisis del Registro Nacional de Melanoma de la AEDV (1997-08).

– *Subvención*: Shering-Plough.

4. Colaboración en distintos estudios de la «Red de Centros de melanoma de Cataluña»

Nevus melanocíticos (NM) en la infancia (X. Soria y J.M. Casanova)

Esta línea se ha iniciado con un estudio epidemiológico en el que, aprovechando el programa de revisiones del niño sano, 20 pediatras exploraron a niños de 4, 8 y 14 años, cuantificando el n° y la localización de NM de 2-4,9 mm, ≥ 5 mm y NMA. Además, se pasó una encuesta a los padres, para determinar diversos ítems sobre conductas de fotoprotección y fenotipo de los niños. El n° de NM encontrados fue equiparable al de otros estudios realizados en nuestro medio. Se observó $> n^{\circ}$ de NM en los fototipos claros que en los oscuros. La media de horas de exposición y quemaduras solares fue $<$ en los grupos más jóvenes. Los niveles de fotoprotección correcta eran bajos y ésta disminuía en los grupos de mayor edad.

12. HEMANGIOMAS INFANTILES. ESTUDIO CLÍNICO PROSPECTIVO

E. Baselga y A. Alomar

Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

Los hemangiomas infantiles son los tumores más frecuentes de la infancia, pero a pesar de ello su origen, fisiopatología, manejo y tratamiento ha sido poco estudiado en comparación a otras neoplasias. En los últimos años un grupo constituido por 8 dermatólogos pediátricos (7 de Estados Unidos y 1 en Barcelona, España) fundó un grupo de investigación para aumentar los conocimientos globales en este grupo de neoplasias, el Hemangioma Investigator Group. Desde entonces dicho grupo se reúne de forma bianual (en el contexto de las reuniones de la American Academy of Dermatology y la Society for Pediatric Dermatology), y convocó un Research Workshop de Hemangiomas Infantiles bajo los auspicios del National Institute of Health (Bethesda, Maryland, EE.UU.) en Abril del 2005. Este grupo multicéntrico ha puesto en marcha diversos estudios de investigación clínica en hemangiomas infantiles, algunos concluidos y otros que están actualmente en marcha, y que se han visto reflejados en diferentes publicaciones, tal como se presentará en la ponencia.

Bibliografía

Metry DW, Garzon MC, Drolet BA, et al. PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:381-98.

- Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol.* 2008;144:1632-7.
- Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008;153:712-5,715.e1.
- Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, et al; Hemangioma Investigator Group. Comparison of infantile hemangiomas in pre-term and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2008;144:1231-2.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* 2008;122:360-7.
- Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr.* 2007;151:684-9.
- Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150:291-4.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118:882-7.
- Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A.* 2006;140:975-86.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:383-406.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, McCulloch C, et al. Combined anti-retroviral therapy during pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA.* 2004;291:1961-2.

13. GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL MAR

A. Toll, G. Martín, S. Segura, J. Sánchez, M. Gilaberte, E. Masferrer, F. Gallardo, B. Espinet y R.M. Pujol
Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

El grupo de Investigación en Cáncer cutáneo no melanoma del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar se integra en el programa de investigación oncológica del IMIM-Hospital del Mar. Las líneas de investigación de dicho grupo se dividen en los siguientes apartados:

En el contexto del proyecto FIS con título: «Estudio de las alteraciones genéticas implicadas en el cáncer cutáneo no melanoma de evolución agresiva mediante la técnica de microarray de tejidos por hibridación in situ fluorescente» se ha desarrollado el análisis mediante microarrays en tejido parafinado de 4 grupos de tumores cutáneo-mucosos: a) Carcinoma escamoso cutáneo/queratosis actínicas; b) Carcinoma escamoso oral/leucoplasia; c) Carcinoma escamoso de Merkel; d) Carcinoma de Merkel.

Proyecto: «Caracterización genética del carcinoma escamoso cutáneo mediante array-HGC y confirmación con hibridación in situ fluorescente en arrays tisulares». Concedida por la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) de Catalunya.

Proyecto: «Puesta a punto de la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) en tejido parafinado para la detección de la t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) en el dermatofibrosarcoma protuberans. Estudio comparativo de sensibilidad y especificidad con la técnica de RT-PCR». Beca concedida por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Novartis.

Estudio de mutaciones oncogénicas en tumores epiteliales benignos cutáneos: queratosis seborreicas/nevus epidérmicos. Línea de investigación en colaboración con Dr F. Real (CNIO) y Dr. C. Hafner (Universidad de Regensburg).

Dentro del grupo de investigación de la Red temática de Linfomas Cutáneos se desarrollan distintas líneas de investigación: a) estudio mediante CGH-array de micosis fungoide en fase tumoral y linfomas CD30 positivos. b) Estudio de micro-ARN en linfomas cutáneos de células T.

14. BÚSQUEDA DE FACTORES PRONÓSTICOS DE RESPUESTA A TERAPIA FOTODINÁMICA EN CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA

A. Juarraz, L. Bagazgoitia, L. Ríos Buceta, B. Díaz Ley, P. Jaén Olasolo

Hospital Ramon y Cajal de Madrid. España.

La Terapia fotodinámica (TFD) constituye una excelente opción terapéutica para el tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma y áreas de cancerización. La TFD utiliza compuestos fotosensibilizadores, o sus precursores, como el derivado metilado del ácido 5-aminolevulínico (Me-ALA), que se acumulan preferentemente en tejidos tumorales. La irradiación posterior del área tumoral con luz visible, ocasiona la formación de especies reactivas de oxígeno responsables de la muerte de las células tumorales.

Como en otras terapias contra el cáncer, la respuesta a TFD no siempre resulta eficaz, estando relacionada con el fenómeno de resistencia. La caracterización de las células resistentes tumorales ayudará a predecir la respuesta del tumor frente a la TFD. Por ello, con esta línea de investigación pretendemos identificar en lesiones cutáneas tipo queratosis actínicas (QA), carcinomas de células escamosas *in situ* (CCE) o carcinomas de células basales (CBC), marcadores específicos relacionados con el pronóstico y la respuesta a la TFD.

Para ello utilizamos líneas celulares humanas procedentes de papiloma escamoso, carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular y modelos murinos expuestos crónicamente a luz UV que desarrollan CCEs o CBCs. Se seleccionan células y tumores resistentes a TFD y, utilizando la tecnología de los *microarrays*, se identifican genes que se expresen diferencialmente. El análisis de la expresión de estos genes, en muestras de pacientes con QAs, CCEs o CBCs, nos proporcionará una información decisiva que ayude a predecir la respuesta a la TFD y, con ello, a optimizar su eficacia y aplicación clínica a fin de asegurar la completa erradicación de la lesión tumoral.

También en relación con la TFD, tenemos una línea de investigación para el estudio de la utilidad de esta técnica para tratar y prevenir o al menos retrasar el fotoenvejecimiento y el cáncer cutáneo. Este proyecto se basa en ratones expuestos crónicamente a luz UV y en cultivos celulares en los que se estudiará los efectos producidos por tratamientos subletales sobre proliferación celular, citoesqueleto y matriz extracelular. Los resultados esperados nos permitirán clarificar la actividad biológica de la TFD en tejidos dañados por luz UV contribuyendo a mejorar y ampliar las aplicaciones dermatológicas de esta modalidad terapéutica.

