FUNDACIÓN CONTIGO
CONTRA EL CÁNCER DE LA MUJER

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

THE PIONEER COHORT TO UNRAVEL ANCESTRY-LINKED, CLINICALLY RELEVANT EPIGENETIC ALTERATIONS OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER IN SPANISH WOMEN

PIONEER-SPAIN

DATOS INFORMATIVOS:

- **Equipo de Investigación:**
  - Diego M. Marzese, PhD, **Principal Investigator** (Cancer Epigenetics Laboratory, IdISBa)
  - Pere Llinàs Arias, PhD, Postdoctoral Researcher (Cancer Epigenetics Lab, IdISBa)
  - Andrés F. Bedoya-López, PhD Student/Bioinformatician (Cancer Epigenetics Lab, IdISBa)
  - María del Mar Morote Llabrés, PhD Student (Cancer Epigenetics Lab, IdISBa)

- **Colaboradores del proyecto**
  - Gabriel Matheu, MD (Son Espases University Hospital, Palma, IB, Spain)
  - Maria Gión Cortés, MD (Ramon y Cajal Hospital, Madrid, CMA, Spain)
  - Miquel Ensenyat, PhD (Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA)
  - Matthew Salomon, PhD (University of Southern California, USA)
  - Javier I. J. Orozco, MD (Miami University, FL, USA)
  - Maggie DiNome, MD (Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA)
  - Jennifer Baker, MD (University of California, Los Angeles, CA, USA)
  - Julie Le, MD (University of California, San Diego, CA, USA)
  - Francisco E. Gago, MD, PhD (Instituto Gineco-Mamario, Mendoza, MDZ, Argentina)
  - Laura Vargas-Roig, MD, PhD (IMBECU, Mendoza, MDZ, Argentina)

- **Centro de Investigación:** Cancer Epigenetics Laboratory, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitari Son Espases (HUSE), Palma, España
- **Presupuesto:** 149.670 €
- **Duración**: 3 años
- **Inicio tentativo**: octubre de 2026

RESUMEN:

El cáncer de mama triple negativo es uno de los subtipos más agresivos de cáncer de mama. A diferencia de otros tipos, presenta menos opciones terapéuticas dirigidas y un mayor riesgo de recaída, lo que lo convierte en un importante reto sociosanitario. En los últimos años, nuestra investigación y la de otros grupos han demostrado que este tipo de tumor no es una única enfermedad, sino un conjunto de subtipos biológicos distintos, determinados en parte por mecanismos epigenéticos, es decir, por cambios moleculares que regulan la actividad de los genes sin modificar el ADN. Además, hemos demostrado que la ancestría genética influye en estos cambios epigenéticos, contribuyendo a entender la agresividad del tumor al comparar mujeres estadounidenses de ancestría africana con mujeres de ancestría europea del norte y oeste.

La mayor parte del conocimiento actual sobre estos mecanismos procede de estudios realizados principalmente en Estados Unidos y en poblaciones del norte de Europa. Sin embargo, las mujeres tratadas en España están escasamente representadas en estas investigaciones. Este desequilibrio limita la capacidad de aplicar con precisión en nuestro sistema sanitario herramientas de diagnóstico, pronóstico y predicción terapéutica que se están desarrollando a partir de datos que no reflejan adecuadamente a nuestra población.

El proyecto PIONEER-SPAIN nace para mitigar esta situación. Su objetivo es generar un conjunto de datos genómicos y epigenómicos de referencia centrado específicamente en mujeres con cáncer de mama triple negativo tratadas en España, integrando información clínica con análisis moleculares avanzados. El proyecto permitirá estudiar cómo la regulación epigenética se relaciona con su comportamiento clínico y su respuesta al tratamiento en mujeres con ancestría ibérica.

Aunque PIONEER-SPAIN se generara exclusivamente datos de mujeres tratadas en España, el equipo investigador coordina de forma paralela otros dos proyectos complementarios que ya se encuentran en marcha, PIONEER-USA y PIONEER-ARG, enfocados en mujeres con ancestría ibérica que viven y han sido tratadas en el norte y el sur de América. La comparación integrada de los epigenomas tumorales generados en los tres proyectos PIONEER permitirá explorar de manera preliminar cómo factores ambientales, sociales y sanitarios interactúan con el genoma de la mujer para moldear el epigenoma tumoral. Este enfoque comparativo sentará las bases para el diseño de futuros estudios globales orientados a comprender mejor el cáncer de mama en mujeres de ascendencia española y a mejorar así su abordaje clínico. Este conocimiento es especialmente relevante en un momento en el que la oncología de precisión avanza rápidamente hacia el uso de modelos predictivos basados en inteligencia artificial (IA). Estos sistemas aprenden a partir de grandes bases de datos clínicas y moleculares ya existentes. Cuando dichos datos no incluyen información suficiente de mujeres tratadas en España, existe el riesgo de que los modelos de IA reproduzcan y amplíen esta falta de representación. De no abordarse, esta situación puede generar una brecha creciente en la eficacia de las herramientas de oncología de precisión, haciendo que los avances tecnológicos beneficien antes y mejor a poblaciones bien representadas, mientras que otras queden progresivamente relegadas.

El impacto del proyecto PIONEER-SPAIN es múltiple. Desde el punto de vista sanitario, contribuirá a una mejor comprensión del cáncer de mama triple negativo y sentará las bases para diagnósticos más precisos y tratamientos más personalizados para mujeres tratadas en España. A nivel social, ayudará a reducir desigualdades en investigación biomédica y a garantizar que los avances científicos beneficien de forma equitativa a todas las pacientes. Desde una perspectiva económica, mejorar la precisión en el tratamiento del cáncer puede traducirse en un uso más eficiente de los recursos sanitarios, evitando terapias ineficaces y reduciendo costes asociados a recaídas y tratamientos innecesarios. En conjunto, PIONEER-SPAIN representa una apuesta estratégica por una oncología de precisión basada en datos representativos y adaptada a la realidad de nuestro sistema sanitario y sienta las bases para futuras investigaciones de mayor escala.

PRESUPUESTO:

DETALLE	COSTE
Fungibles y similares	5.400
Servicios	42.175
Personal	71.000
Publicaciones	9.443
Otros	2.130
Overheads	19.522
TOTAL	**149.670**

REFERENCIAS:

1. Ensenyat-Mendez, M. et al. Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. Front Oncol 11, 681476, doi:10.3389/fonc.2021.681476 (2021).
2. Goel, N. et al. Translational Epidemiology: An Integrative Approach to Determine the Interplay Between Genetic Ancestry and Neighborhood Socioeconomic Status on Triple Negative Breast Cancer. Annals of Surgery 276 (2022).
3. DiNome, M. L. et al. Clinicopathological Features of Triple-Negative Breast Cancer Epigenetic Subtypes. Ann Surg Oncol 26, 3344-3353, doi:10.1245/s10434-019-07565-8 (2019).
4. Ensenyat-Mendez, M. et al. Epigenetic Profiles of Triple-Negative Breast Cancers of African American and White Females. JAMA Netw Open 6, e2335821, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.35821 (2023).
5. Breeze, C. A.-O. X., Beck, S. A.-O., Berndt, S. I. & Franceschini, N. The missing diversity in human epigenomic studies.
6. Bycroft, C. et al. Patterns of genetic differentiation and the footprints of historical migrations in the Iberian Peninsula. Nature Communications 10, 551, doi:10.1038/s41467-018-08272-w (2019).
7. Bedoya-López, A. F. et al. Epigenetic determinants of an immune-evasive phenotype in HER2-low triple-negative breast cancer. npj Precis. Onc. 9, 287, doi:10.1038/s41698-025-01023-3 (2025).

8. Orozco, J. A.-O. X. et al. Epigenetic profiling for the molecular classification of metastatic brain tumors.
9. Marzese, D. A.-O. et al. Epigenetic programs shaping lung metastasis in triple-negative breast cancer. LID - rs.3.rs-7659153 [pii] LID - 10.21203/rs.3.rs-7659153/v1 [doi].
10. Aryee, M. J. et al. Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays.