



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

ANÁLISIS MOLECULAR DEL PROCESO METASTÁSICO EN TUMORES DEL DESARROLLO

Dr. Óscar Martínez Tirado

IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

Dra. Silvia Mateo Lozano

Hospital Sant Joan de Déu - FSJD Fundació per a la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu

1. Resumen

Los tumores del desarrollo (DT) son muy agresivos y altamente metastásicos. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, y los pulmones y el tuétano son los lugares más comunes donde se encuentra. La supervivencia a 5 años de pacientes con metástasis oscila del 20% al 45%, dependiendo de la localización (pulmones y hueso o médula ósea, respectivamente), comparado con el 60-70% de aquellos con enfermedad localizada. La falta de conocimiento sobre los mecanismos moleculares que regulan el proceso metastásico es la principal causa que explica la falta de eficacia terapéutica clínica en estos pacientes. Por lo tanto, con el objetivo de hallar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y nuevas dianas terapéuticas, es necesario tener un conocimiento más amplio de los reguladores clave del proceso metastásico. En esta propuesta hemos obtenido una firma genética y epigenética de las metástasis propias de estos DT. Para ello, hemos utilizado modelos ortotópicos desarrollados en nuestros laboratorios, los cuales recapitulan todos los pasos que una célula debe hacer para llegar a su lugar más frecuente de metástasis. La firma obtenida está siendo validada en distintas cohortes de pacientes. La interrupción farmacológica de las posibles rutas obtenidas a partir de esta firma completa y validada nos permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de pacientes con gran riesgo metastásico, lo que permitirá prevenir su aparición o tratar las metástasis ya existentes.

2. Resultados

Gracias a la realización de este proyecto hemos descubierto que las células tumorales características de un DT recapitulan su progresión en el paciente de donde fueron obtenidas en el modelo de metástasis espontánea desarrollado. Así, ambos modelos han desarrollado diseminación linfática y sanguínea. Aunque siguen procesos similares, las firmas metastásicas son dependientes del tumor de origen y no del proceso. El perfil transcriptómico ha sido el más fácil de obtener, y es el que más información nos ha dado en ambos casos. Sin embargo, hemos obtenido perfiles específicos que definen las metástasis de estos tumores tanto a nivel transcriptómico como epigenómico. Tanto en rhabdomyosarcoma (RMS) como en neuroblastoma, hemos

descubierto dos nuevos biomarcadores que destacan como nuevas dianas terapéuticas potenciales como terapia antimetastásica.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

El desarrollo de nuevas terapias más eficientes y seguras para el tratamiento de los tumores primarios es uno de los principales objetivos, no solo de la comunidad científica y clínica, sino también de la sociedad en general y de las asociaciones de familias de niños con cáncer en particular. Una de las principales preocupaciones de la investigación en cáncer pediátrico es que se están administrando terapias diseñadas para adultos. Pero los niños no son adultos pequeños, y los mecanismos moleculares involucrados en la tumorigénesis son distintos. Por lo tanto, las terapias dirigidas contra el cáncer infantil deberían dirigirse contra características específicas de este tipo de tumores.

En este estudio presentamos una aproximación multiómica para investigar los mecanismos moleculares implicados en la progresión y la metástasis de ciertos DT. Combinando técnicas genéticas y epigenéticas, hemos logrado identificar vías de señalización y dianas específicas que podrían ser importantes para la progresión de esta enfermedad. Notablemente, esta es la primera aproximación multiómica realizada en un modelo de metástasis espontánea generado a partir de muestras de pacientes. En este trabajo, demostramos la implicación de diferentes genes en el proceso metastásico y, por lo tanto, su uso como posibles biomarcadores de pronóstico o como potenciales dianas terapéuticas. Los resultados obtenidos abrirán nuevas posibilidades en el diseño de herramientas innovadoras para el tratamiento de estas dolencias. Estas nuevas estrategias pueden significar una reducción de los efectos inespecíficos perjudiciales de la quimioterapia y al mismo tiempo resultar en una mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados obtenidos a partir de la investigación realizada con fondos de la Fundació La Marató servirán como base para continuar el proyecto con la evaluación del uso potencial de un inhibidor específico del biomarcador identificado, como prueba de concepto para el desarrollo de nuevas terapias antimetástasis.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones

Chicón-Bosch M, Sanchez-Serra S, *et al.*

Multi-omics profiling reveals key factors involved in Ewing sarcoma metastasis.

Molecular Oncology. 2024. En revisión.

1. Comunicaciones

1.1 Presentaciones en congresos estatales

Chicón-Bosch M, Sanchez-Serra S, Maqueda-Marcos S, Besalú-Velázquez J, Monaco P, Santana-Viera L, Gris-Lorente M, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Omic profiling of paired ES tumours and metastases to identify key players of disease progression.

ASEICA International Congress, Santiago de Compostela (España), 2022.

Martín-Serrano J, Chicón-Bosch M, López-Alemanly R, De Villasante I, Merkel A, Esteller M, Montero A, Tirado OM, Mora J, Mateo-Lozano S.

Deciphering the mechanism of neuroblastoma metastasis by multi-omics analysis in a spontaneous metastasis in vivo model.

ASEICA International Congress, La Coruña (España), 2023.

Chicón-Bosch M, Sanchez-Serra S, Rosàs-Lapeña M, Costa-Fraga N, Besalú-Velázquez J, Illa-Bernadí J, Mateo-Lozano S, Díaz-Lagares Á, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Multi-omics approach to decipher Ewing sarcoma metastases using a spontaneous metastasis mouse model.

ASEICA 40th Anniversary Congress, La Coruña (España), 2023.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, de Villasante I, Rosàs-Lapeña M, Gris-Lorente M, Lopez-Alemanly R, Merkel A, Muinelo-Romay L, Esteller M, Tirado OM.

Omics analysis to unveil Alveolar Rhabdomyosarcoma metastatic process.

ASEICA 40th Anniversary Congress, La Coruña (España), 2023.

1.2 Presentaciones en congresos internacionales

Chicón-Bosch M, Sanchez-Serra S, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Transcriptome characterisation of matched primary ES and lung metastatic tumours to detect novel actionable targets.

International Ewing Sarcoma Research Symposium (en línea), 2020.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, Besalú-Velázquez J, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Santana-Viera L, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Identification and characterisation of key players in the Ewing Sarcoma metastatic process.

Advances in Ewing Sarcoma Research 2021 Meeting (en línea), 2021.

Chicón-Bosch M, Sanchez-Serra S, Besalú-Velázquez J, Illa-Bernadí J, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Santana-Viera L, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Omic profiling of paired ES tumours and metastases to identify key players of disease progression.

EuSARC 2022 Meeting, Pamplona (España), 2022.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, Besalú-Velázquez J, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Santana-Viera L, Lopez-Alemanly R, Tirado OM.

Identification and characterization of key players in the Ewing Sarcoma metastatic process.

EuSARC 2022 Meeting, Pamplona (España), 2022.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Santana-Viera L, Lopez-Alemanly, Tirado OM.

Transcriptomic profiling to identify key players of Ewing Sarcoma metastasis.

34th EORTC-NCI-AACR Symposium, Barcelona (España), 2022.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, Besalú-Velázquez J, Maqueda-Marcos S, Monaco P, Santana-Viera L, Lopez-Alemanly, Tirado OM.

Identification and characterization of key players in the Ewing Sarcoma metastatic process.

AACR Annual Meeting 2022, Nueva Orleans (EE. UU.), 2022.

Sanchez-Serra S, Chicón-Bosch M, de Villasante I, Rosás-Lapeña M, Maqueda-Marcos S, Gris-Lorente M, Lopez-Alemanly, Merkel A, Esteller M, Tirado OM.

Transcriptomic analysis to unveil Alveolar Rhabdomyosarcoma metastatic process.
AACR Annual Meeting, Orlando (EE. UU.), 2023.

Martín-Serrano J, Chicón-Bosch M, López-Alemaný R, De Villasante I, Merkel A, Esteller M, Montero A, Tirado OM, Mora J, Mateo-Lozano S.

Deciphering the mechanism of neuroblastoma metastasis by multi-omics analysis in a spontaneous metastasis in vivo model.

Pediatric Cancers: From Origins and Causes to Therapeutic Perspectives Symposium,
París (Francia), 2024.