



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## ANÀLISI MOLECULAR DEL PROCÉS METASTÀTIC EN TUMORS DEL DESENVOLUPAMENT

**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. Resum

Els tumors del desenvolupament (DT) són molt agressius i altament metastàtics. Aproximadament una tercera part dels pacients presenten metàstasi en el moment del diagnòstic, i els llocs més comuns on la tenen són els pulmons i el moll de l'os. La supervivència a 5 anys de pacients amb metàstasi oscil·la entre el 20% i el 45%, depenent de la localització (pulmons i os o moll de l'os respectivament), en comparació amb el 60-70% dels pacients amb la malaltia localitzada. La falta de coneixement sobre els mecanismes moleculars que regulen el procés metastàtic és la principal causa que explica la falta d'eficàcia terapèutica clínica en aquests pacients. Per tant, amb l'objectiu de trobar nous biomarcadors per al diagnòstic i noves dianes terapèutiques, és obligatori tenir un coneixement més ampli dels reguladors clau del procés metastàtic. En aquesta proposta hem obtingut una signatura genètica i epigenètica de les metàstasis pròpies d'aquests DT. Per aconseguir-ho, hem fet servir models ortotòpics desenvolupats als nostres laboratoris, els quals recapitulen tots els passos que una cèl·lula fa per arribar al seu lloc més freqüent de metàstasi. La signatura obtinguda s'està validant en diferents cohorts de pacients. La interrupció farmacològica de les possibles rutes obtingudes a partir d'aquesta signatura completa i validada ens permetrà desenvolupar noves estratègies terapèutiques per al tractament de pacients amb un gran risc metastàtic, cosa que permetrà prevenir-ne l'aparició o tractar les metàstasis ja existents.

## 2. Resultats

Gràcies a la realització d'aquest projecte, hem descobert que les cèl·lules tumorals característiques d'un DT recapitulen la seva progressió en el pacient de qui van ser obtingudes en el model de metàstasi espontània desenvolupat. Així, tots dos models han desenvolupat disseminació limfàtica i sanguínia. Tot i seguir processos similars, les signatures metastàtiques depenen del tumor d'origen i no del procés. El perfil transcriptòmic ha estat el més fàcil d'obtenir i és el que ens ha donat més informació en tots dos casos. Tot i això, hem obtingut perfils específics que defineixen les metàstasis d'aquests tumors tant a escala transcriptòmica com epigenòmica. Tant en el rabdomiosarcoma (RMS) com en el neuroblastoma, hem descobert dos nous

biomarcadors que destaquen com a noves dianes terapèutiques potencials com a teràpia antimetastàtica.

### **3. Rellevància i possibles implicacions futures**

El desenvolupament de noves teràpies més eficients i segures per al tractament dels tumors primaris és un dels objectius principals, no només de la comunitat científica i clínica, sinó també de la societat en general i de les associacions de famílies de nens amb càncer en particular. Una de les principals preocupacions de la investigació en càncer pediàtric és que s'estan administrant teràpies dissenyades per a adults. Però els infants no són adults petits i els mecanismes moleculars involucrats en la tumorigènesi són diferents. Per tant, les teràpies dirigides contra el càncer infantil haurien de dirigir-se contra característiques específiques d'aquest tipus de tumors.

En aquest estudi presentem una aproximació multiòmica per investigar els mecanismes moleculars implicats en la progressió i la metastasi de certs DT. Combinant tècniques genètiques i epigenètiques, hem aconseguit identificar vies de senyalització i dianes específiques que podrien ser importants per a la progressió d'aquesta malaltia. Notablement, aquesta és la primera aproximació multiòmica realitzada en un model de metastasi espontània generat a partir de mostres de pacients. En aquest treball demostrem la implicació de diferents gens en el procés metastàtic i, per tant, el seu ús com a possibles biomarcadors de pronòstic o com a dianes terapèutiques potencials. Els resultats obtinguts obriran noves possibilitats en el disseny d'eines innovadores per al tractament d'aquestes malalties. Aquestes noves estratègies poden significar una reducció del efectes inespecífics perjudicials de la quimioteràpia i a la vegada aconseguir una millora de la supervivència i la qualitat de vida dels pacients. Els resultats obtinguts a partir de la investigació realitzada amb fons de la Fundació La Marató serviran com a base per continuar el projecte amb l'avaluació de l'ús potencial d'un inhibidor específic del biomarcador identificat, com a prova de concepte per al desenvolupament de noves teràpies antimetastasi.

## 4. Bibliografia científica generada

### Publicacions

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

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

Molecular Oncology. 2024. En revisió.

### 1. Comunicacions

#### 1.1 Presentacions en congressos estatals

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

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

ASEICA International Congress, Santiago de Compostel·la (Espanya), 2022.

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.*

ASEICA International Congress, la Corunya (Espanya), 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-Alemaný R, Tirado OM.

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

ASEICA 40th Anniversary Congress, la Corunya (Espanya), 2023.

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

*Omics analysis to unveil Alveolar Rhabdomyosarcoma metastatic process.*

ASEICA 40th Anniversary Congress, la Corunya (Espanya), 2023.

#### 1.2 Presentacions en congressos internacionals

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

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

International Ewing Sarcoma Research Symposium (en línia), 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 línia), 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 (Espanya), 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 (Espanya), 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 (Espanya), 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, Nova Orleans (EUA), 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 (EUA), 2023.

Martín-Serrano J, Chicón-Bosch M, López-Alemany 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 (França), 2024.