



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

DESEMMASCARANT LA CÈL·LULA D'ORIGEN DEL SARCOMA D'EWING: UN PROCÉS DE TRANSFORMACIÓ SEQÜENCIAL QUE NECESSITA UNA PRIMERA ALTERACIÓ GENÈTICA PRENATAL I UN CONTEXT EPIGENÈTIC POSTNATAL

Dr. Jaume Mora Graupera

Hospital Sant Joan de Déu –

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

Dra. Inmaculada Hernández Muñoz

IMIM Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

1. Resum

La família de tumors del sarcoma d'Ewing (ESFT) és un conjunt de neoplàsies que afecten prioritàriament els adolescents i que es caracteritzen pel reordenament dels gens EWSR1/ETS, que es transformen en oncogèn. L'expressió ectòpica d'EWSR1/ETS només es tolera en cèl·lules mare embrionàries i mesenquimàtiques (huESC i huMSC) que, malgrat que adopten el transcriptoma dels ESFT, no tenen capacitat tumorígena. La tumorigènesi induïda per EWSR1/ETS necessita o bé un context genètic específic o bé un estat epigenètic que permeti una reprogramació suficient per ser tumorígenes. La naturalesa d'aquestes precondicions restrictives pot ser intrínseca (estat de diferenciació) o extrínseca (senyals de l'ambient). Els que han intentat modificar el genoma de la cèl·lula mare silenciament gens supressors tumorals no han aconseguit reproduir la malaltia. La recerca del context epigenètic depèn d'identificar la cèl·lula d'origen, de moment desconeguda. Els nostres resultats indiquen que l'oncogèn de fusió és l'única alteració genètica necessària per als ESFT quan s'expressa en el context de diferenciació prenatal adequat i s'estimula en condicions de pubertat.

L'objectiu del projecte era estudiar la introducció de l'oncogèn responsable del sarcoma d'Ewing en cèl·lules totipotents embrionàries humanes i descriure'n les alteracions induïdes a tots els nivells, incloent-hi la capacitat de maduració en les diverses capes embrionàries, la capacitat d'immortalitzar algun tipus de cèl·lules embrionàries, la capacitat de generar tumors en models animals i les característiques epigenètiques i de remodelació de la cromatina.

2. Resultats

L'estudi s'ha portat a terme amb èxit i revela que, efectivament, les cèl·lules embrionàries humanes són capaces de tolerar la introducció de l'oncogèn i diferenciar-se en les 3 capes embrionàries. En l'estudi es descriuen alteracions moderades en l'arquitectura de la cèl·lula mesenquimàtica que ha incorporat l'oncogèn i com aquestes cèl·lules no s'immortalitzen. La capacitat de les cèl·lules per tolerar l'oncogèn i no immortalitzar-se és, en si mateixa, una gran sorpresa. Encara més, quan aquestes cèl·lules infectades amb l'oncogèn s'inoculen a animals immunodeprimits, els costa molt generar tumors. Alguns factors que augmenten la capacitat d'aquestes cèl·lules

per generar tumors *in vivo* inclouen el grau d'immunosupressió de la soca murina utilitzada i el sexe de l'animal (els mascles són més susceptibles de desenvolupar els tumors). Alguns experiments més sofisticats derivats de l'estudi aquí presentat demostren que, si els nivells de l'oncogèn s'eleven mitjançant reinfeccions en les cèl·lules que ja el tenen incorporat, la capacitat de generar tumors en els animals incrementa de manera molt significativa.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

El model desenvolupat ens permet estudiar qualsevol tumor embrionari derivat de translocacions oncogèniques. Com en el model del sarcoma d'Ewing, ja hem inclòs altres translocacions (CIC-DUX, EWS-ERG...), tant de sarcomes com de leucèmies o tumors del sistema nerviós central.

Els resultats de l'estudi ens confirmen en sarcomes el model de *double hit* desenvolupat per Mel Greaves en leucèmia, en què la primera alteració (genètica) es produeix durant el període prenatal, durant el desenvolupament fetal, i el context de creixement postnatal es el que acaba determinant l'aparició del tumor. Amb aquest coneixement es poden iniciar estratègies de prevenció d'aquests tumors rars, tal com ja s'està començant a fer en la leucèmia infantil.

4. Bibliografia científica generada

Manuscrit en preparació.