



# RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## AVALUANT L'EFECTIVITAT DE TERÀPIES DE PRECISIÓ DIRIGIDES A ALTERACIONS GENÈTIQUES RECURRENENTS EN TUMORS MALIGNES DE LA BEINA DEL NERVI PERIFÈRIC

### **Dr. Eduard Serra Arenas**

Institut d'Investigació en Ciències de la Salut - IIGTiP Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol

### **Dra. Concepción Lázaro García**

Institut Català d'Oncologia - IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

### **Dr. Joan Carles Galcerán**

Fundació Institut d'Investigació Oncològica del Vall d'Hebron (VHIO)

---

### **Quin era l'objectiu del projecte?**

Aquest projecte coordinat tenia com a objectiu avaluar el paper dels tres gens supressors de tumors (*NF1*, *CDKN2A*, *SUZ12*) més recurrentment alterats en els sarcomes malignes que s'originen en les beines dels nervis perifèrics (MPNSTs), tant pel que fa a la seva implicació funcional en l'inici i la progressió tumoral, com pel potencial ús de la seva pèrdua de funció com a diana terapèutica en una estratègia de medicina de precisió.

### **Què ha descobert?**

Des d'un **punt de vista biològic** hem descobert que hi ha una constricció en la viabilitat cel·lular, que imposa un ordre en la pèrdua dels tres gens supressors de tumors recurrentment mutats en els MPNSTs: *NF1*- *CDKN2A*-*SUZ12* (PRC2). A més hem

descobert que cal la inactivació de les dues proteïnes codificades pel gen *CDKN2A* (p14 i p16) perquè un neurofibroma progressi cap a un MPNST. Finalment, hem pogut demostrar que la pèrdua de funció del complex PRC2, indueix un canvi en la identitat cel·lular, que va d'una identitat glial, cap a una identitat mesenquimal, exactament el que s'observa en la transició d'un neurofibroma plexiforme cap a un MPNST.

Des d'una **perspectiva clínica**, hem descobert que la combinació d'inhibidors de MEK amb inhibidors de BET, constitueixen una teràpia efectiva per frenar i reduir els tumors MPNSTs, en un model de PDOX humà en ratolí atímic.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

Combinació dels inhibidors de MEK i de BET com a ús compassiu en pacients amb MPNST: l'impacte més important d'aquest projecte sobre la pràctica clínica és la disponibilitat d'una combinació d'inhibidors (de MEK i BET) com a ús compassiu en pacients on la primera línia de tractament no ha funcionat. De fet, ja s'està utilitzant en una pacient pediàtrica, refractària al tractament convencional de primera línia, amb aquesta combinació de fàrmacs com a ús compassiu. El fet que un dels fàrmacs utilitzats estiguin aprovats per l'FDA i l'EMA, i que es disposi d'informació sobre toxicitat i dosatge en humans, ha fet que pogués arribar molt ràpidament al pacient. Els primers resultats, encara preliminars, són positius, tant per la tolerància del tractament a nivell de toxicitat com pel fre a la progressió del tumor.

Expansió Plataforma in vivo i guany de capacitat predictiva en nous tumors: una altra aplicació d'aquest projecte és que ha permès ampliar la plataforma de medicina de precisió. Això permetrà disposar d'una capacitat predictiva de resposta més àmplia, amb una paleta més gran de tumors amb diferents alteracions genòmiques.

Nous cribratges de fàrmacs: el desenvolupament de noves línies d'iPSCs amb mutacions en els tres gens responsables de l'inici de la transformació cap a un MPNST representa un model fidedigne d'aquesta inici. Ja s'estan utilitzant aquestes línies isogèniques en el cribratge de fàrmacs a gran escala per als MPNSTs amb una col·laboració que hem iniciat amb l'NIH dels EUA. Aquests fàrmacs seran candidats a testar en els nostres models in vivo d'MPNSTs i potencialment, aplicables als MPNST desenvolupats en els pacients.