

Resumen de actividad. Anualidad 2018 del proyecto:

TITULO DEL PROYECTO: La epigenética en la patogénesis del neuroblastoma: nuevas perspectivas moleculares para el desarrollo de estrategias terapéuticas.

A. Background / Antecedentes / Resumen del Proyecto inicial

El Neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia. Clínicamente se caracteriza por un comportamiento complejo y heterogéneo, mostrando en ocasiones una regresión o maduración espontánea y en otras, una proliferación agresiva y resistente al tratamiento. Su comportamiento clínico varía dependiendo de la edad del paciente, la extensión de la enfermedad y la biología del tumor. El origen del NB es desconocido y los índices de supervivencia en pacientes de alto riesgo siguen siendo bajos, a pesar de tratamientos intensivos (cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia).

Estudios recientes están poniendo de manifiesto el papel clave que juegan las modificaciones epigenéticas en enfermedades como el cáncer. Las modificaciones epigenéticas (la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas o la expresión de ARN no codificante) se refiere al conjunto de elementos funcionales que, sin alterar la secuencia de ADN, regulan la expresión de los genes y por lo tanto el funcionamiento de la célula.

En este proyecto nos proponemos estudiar el papel que juegan las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN, en el desarrollo y comportamiento clínico del NB. El objetivo principal es poder identificar potenciales biomarcadores y dianas terapéuticas que puedan ser de interés para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para el NB. Asimismo, investigaremos las modificaciones epigenéticas subyacentes a los procesos de quimioresistencia en pacientes de alto riesgo clínico; con el fin de identificar marcadores predictivos de respuesta a tratamiento.

B. Anualidad 2017-2018

Para abordar los objetivos del proyecto hemos empleado tecnologías de alto rendimiento denominadas *microarray* (microchip) que permiten estudiar de forma global distintos elementos funcionales del genoma, y comparar en paralelo los patrones de diversos tumores. De esta forma hemos analizado los diversos patrones de: a) metilación del ADN; b) expresión génica y c) alteraciones cromosómicas, de 35 NBs de alto y bajo riesgo clínico. Nuestros resultados han demostrado que existen perfiles de metilación diferenciales que caracterizan subgrupos de NB con comportamiento clínico distinto. A partir de estos estudios, hemos profundizado en el análisis de los cambios de metilación del ADN, enfocando nuestro interés en aquellos cambios que se asocian con los procesos de quimioresistencia en NB de alto riesgo. Gracias a la colaboración con grupos internacionales, hemos ampliado la cohorte de estudio a 78 NBs de alto riesgo obtenidos al momento del diagnóstico y estudiados con la misma tecnología de *microarray*. Este estudio nos ha permitido identificar perfiles de metilación del ADN que distingue dos subgrupos de tumores de alto riesgo. Hemos procedido a investigar la relevancia clínica de estos hallazgos mediante análisis estadísticos empleando parámetros clínicos y biológicos asociados con la respuesta a tratamiento en NB. Los resultados han permitido identificar un patrón de metilación que caracteriza un subgrupo de neuroblastomas especialmente resistentes al tratamiento antitumoral convencional. La identificación de este subgrupo de tumores es muy relevante para poder estudiar las bases moleculares que subyacen a la respuesta a tratamiento y poder mejorar las estrategias terapéuticas. Actualmente estamos realizando estudios funcionales con la finalidad de estudiar en detalle la actividad funcional de las regiones del genoma del NB de alto riesgo que se ven afectadas por los cambios de metilación que hemos identificado. Los resultados preliminares indican que podrían estar involucradas vías biológicas en la determinación de la respuesta al tratamiento un NB.

C. Conclusiones/Plan de trabajo actual

Nos proponemos profundizar en el estudio de las alteraciones epigenéticas halladas, con el fin de identificar marcadores que permitan identificar al momento del diagnóstico aquellos tumores refractarios al tratamiento que precisan estrategias de tratamiento nuevas o adicionales. Asimismo, se están caracterizando las vías biológicas que se ven afectadas, con el fin de tener un mayor conocimiento de las alteraciones moleculares involucradas en la respuesta de estos tumores al tratamiento. Este es un paso fundamental para mejorar el diseño de los protocolos actuales, permitiendo establecer una terapia más apropiada para cada tipo de NB.

FIRMA



Dra. Cinzia Lavarino
Laboratorio de Oncología Molecular
Hospital Sant Joan de Déu
+34 932532100, x2823
clavarino@sidhospitalbarcelona.org