

Caracterització del microambient tumoral en el creixement i progressió de l'ependimoma

MEMÒRIA CIENTÍFICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

SOLEDA GALLEGO (sgallego@vhebron.net) / MIGUEL F. SEGURA (miguel.segura@vhir.org)

CENTRE INSTITUT DE RECERCA VALL D'HEBRÓN

LABORATORI D'INVESTIGACIÓ EN TUMORS NEURALS:

Dr Miguel F. Segura
Dra Roberta Antonelli
Dra Aroa Soriano
Sra Luz Jubierre
Sra Laia París
Sra Ariadna Boloix
Sr Marc Masanas
Sr Carlos Jiménez
Sra Núria Jolis (estudiant de màster)

SERVEI D'ONCOHEMATOLOGIA PEDIÀTRICA

Dra Ana Llorc
Dr Constantino Sábado
Dr Luís Gros

SERVEI DE NEUROCIRURGIA

Dra M^o Antonia Poca
Dra Paola Cano

SERVEI D'ANATOMIA PATOLÒGICA

Dra Elena Antima Martínez

INTRODUCCIÓ

Els tumors del sistema nerviós central (SNC) inclouen tumors no malignes i malignes del cervell i la medul·la espinal i consisteixen en un grup divers de neoplàsies derivades de diferents llinatges cel·lulars. Històricament s'han classificat en base a la seva localització anatòmica i característiques morfològiques. Els tumors del SNC es donen tan en pacients adults com en nens i, en general, es troben associats a un mal pronòstic. Aquest fet és particularment cert per l'ependimoma (EPN), el tercer tumor cerebral pediàtric més freqüent després dels astrocitomes i els medul·loblastomes. L'EPN segueix essent incurable en un ~40% dels casos. A més, els supervivents joves sovint pateixen greus discapacitats neurocognitives i físiques secundàries a la malaltia i al seu tractament. La cirurgia i la radioteràpia són les úniques eines clíniques disponibles, tot i que la seva aplicació és limitada degut a la ubicació del tumor i el risc de malmetre les estructures vitals del cervell. En el cas de la quimioteràpia no s'han observat beneficis clars.

Davant les limitades possibilitats dels tractaments actuals, és imperatiu proporcionar noves alternatives terapèutiques i promoure el progrés de la investigació en Ependimoma

Hi ha tota una sèrie d'evidències recents que suggereixen que el teixit on creix el tumor pot ser permissiu o inclús alimentar el creixement dels tumors. Això és particularment rellevant en el cervell, un teixit hermètic en el que, en ocasions, és colonitzat per cèl·lules metastàtiques de tumors extracranials o envaït per tumors cerebrals. La caracterització de la interacció i comunicació entre les cèl·lules cerebrals i les cèl·lules tumorals pot obrir noves vies per a la intervenció clínica. El principal objectiu d'aquest projecte és estudiar la comunicació entre les cèl·lules més abundants del cervell (astròcits) i les cèl·lules d'ependimoma i veure com aquesta comunicació afecta al creixement i les propietats invasives de les cèl·lules tumorals, per finalment poder establir les bases moleculars per el disseny de noves teràpies dissenyades per a interrompre la comunicació cervell-tumor.

HIPÒTESIS I OBJETIUS

La interacció cèl·lula a cèl·lula regula el metabolisme cel·lular i les funcions dels diferents tipus cel·lulars dins d'un mateix teixit. Tot i que en condicions normals aquesta interacció és clau per al bon funcionament del nostre organisme, en el cas de les malalties com el càncer pot contribuir al seu creixement i progressió. La nostra hipòtesis de treball es basa en que les interaccions entre els astròcits (el tipus cel·lular més abundant en el nostre cervell) i les cèl·lules d'Ependimoma ajuden a aquest en el seu creixement i propagació (Veure Figura 1).

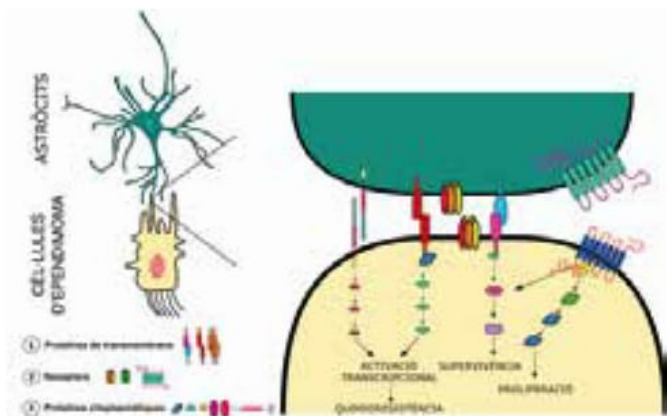


Figura 1. Representació esquemàtica de la unió sinàptica entre un astròcit (cèl·lula verda) i una cèl·lula tumoral d'ependimoma. La interacció entre els diferents tipus de proteïna activa rutes de senyalització cel·lular que desemboquen en un augment del creixement, supervivència i resistència a la quimioteràpia.

Per tant, el bloqueig d'aquesta interacció o dels mecanismes de senyalització cel·lular que deriven d'ella bloquejarà el creixement i propagació del tumor. Procedirem a validar la nostra hipòtesis mitjançant els següents objectius:

Objectiu 1: Estudi de la funció de proteïnes sinàptiques en cultius mixtes d'astròcits-ependimoma. Per aquest objectiu hem seleccionat una llista de ~140 proteïnes sinàptiques diferencialment expressades entre cèl·lules sanes i tumorals, tan en mostres humanes com procedents de models animals. Procedirem a silenciar cadascun d'aquests candidats i observarem com la pèrdua de funció d'aquestes proteïnes afecta al creixement cel·lular en cultius mixtes d'astròcits-ependimoma.

Objectiu 2: Validació de las proteïnes sinàptiques com a noves dianes terapèutiques. Un cop identifica-

des les proteïnes sinàptiques més importants per al creixement de l'ependimoma, estudiarem si la pèrdua de la seva funció té un efecte terapèutic en models animals d'ependimoma. La modulació de la funció de les proteïnes sinàptiques es durà a terme mitjançant fàrmacs disponibles o a través del silenciaren gènic.

En resum, aquest projecte permetrà conèixer més a fons un dels mecanismes que contribueixen al creixement i propagació de l'ependimoma en el cervell, així com identificar noves dianes terapèutiques per interrompre la comunicació entre el cervell i el tumor i bloquejar el seu creixement

JUSTIFICACIÓ DE LA MEMÒRIA

-Despeses de personal: En aquesta partida es pressuposta la quantitat necessària per a la contractació d'un investigador/a en formació i per co-finançar el contracte d'una investigadora postdoctoral que s'ha incorporat al grup mitjançant el programa "Juan de la Cierva" del Ministeri d'Economia i Competitivitat.

-Despeses de material fungible: En aquesta partida figuren les despeses que es deriven del cultiu de les cèl·lules tumorals, així com els reactius necessaris per a estudiar l'expressió gènica. També s'hi inclou part per a la investigació en els models com animals d'experimentació.

-Despeses de Serveis: Aquest apartat està dedicat a cobrir les despeses del manteniment i cuidat dels animals d'experimentació, així com l'ús intern dels serveis científico-tècnics de la nostra institució per al disseny i execució del projecte.

-Altres despeses: En aquesta partida s'inclouen les despeses de difusió dels resultats del projecte en format de publicació científica així com també despeses derivades de l'enviament i recepció de mostres entre les institucions que poden col·laborar en aquest projecte.

MEMÒRIA ECONÒMICA

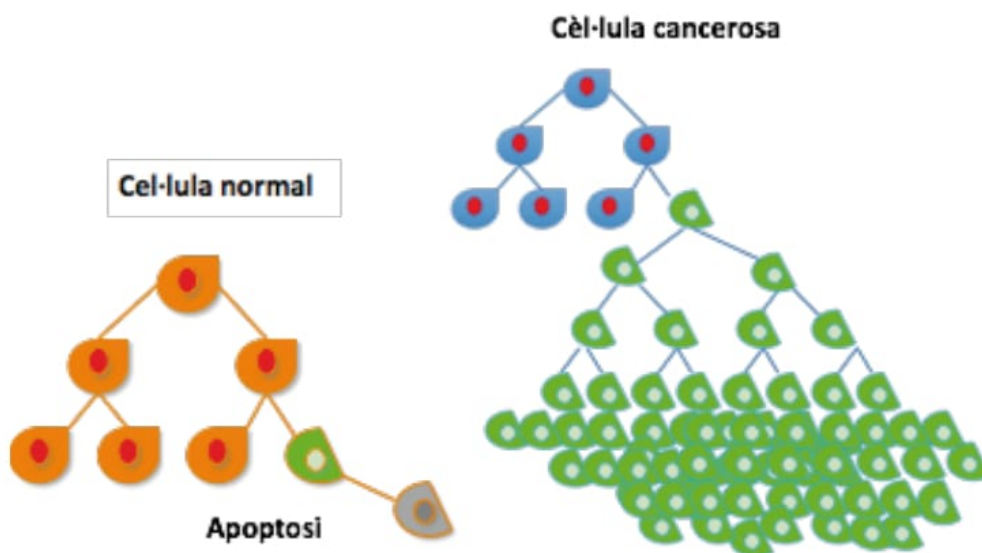
Concepte	ANY 2017	ANY 2018	ANY 2019	TOTAL (€)
Personal				
Investigador predoctoral	22,000	22,000	22,000	66,000
Investigador postdoctoral	-	17,500	17,500	35,000
Material Fungible				
Reactius per cultiu cel·lular (medis, suplementes)	5,000	5,000	5,000	15,000
Reactius de Biologia Molecular	7,500	7,500	7,500	22,500
Reactius per estudis de transcriptòmica	8,000	-	-	8,000
Animals d'experimentació	1,000	5,000	2,000	8,000
Serveis				
Servei de manteniment i cuidat d'animals d'experimentació	2,000	2,000	4,000	8,000
Servei de la Unitat de Genòmica	1,000	1,000	1,000	3,000
Servei de Bioinformàtica i Bioestadística	1,000	1,000	-	2,000
Servei d'Anatomia Patològica	500	500	1,500	2,500
Altres despeses				
Despeses de publicació en revistes internacionals	1,500	1,500	3,000	6,000
Despeses de missatgeria	500	500	500	1,500
TOTAL	50,000	63,500	64,000	177,500

Càncer en la infància

El diagnòstic de càncer en un infant suposa un xoc emocional per a tota la família. Les preguntes per què?, quan va començar?, què hauríem pogut fer per evitar-ho? són una constant en el moment inicial. Per això és important conèixer les bases del problema.

Quan parlem de càncer no ens referim a una sola malaltia. La paraula càncer engloba un grup de malalties de característiques particulars i comportament absolutament diferent entre si, però el seu denominador comú és el creixement descontrolat de cèl·lules anormals a qualsevol punt del cos.

Les cèl·lules normals tenen un inici, neixen, maduren, s'especialitzen en la missió per a la qual estan programades genèticament segons l'òrgan o punt del cos en què es troben, es divideixen de forma controlada i en el moment en què la cèl·lula envellaix o s'altera i no és capaç de realitzar la seva comesa, s'activa el programa de mort conegut com a apoptosi.



Per contra, les cèl·lules canceroses són cèl·lules anormals en el sentit ampli, no s'especialitzen ni fan la tasca que tocava per l'òrgan en què es troben, es divideixen i creixen de forma descontrolada sense cap límit i amb característiques d'immortalitat. La cèl·lula cancerosa ha perdut la capacitat de morir i es divideix gairebé sense límit. En el procés de divisió s'expandeixen, s'infiltra i destrueixen els teixits normals circumdants, i, a més, són capaces de desplaçar-se a distància, mitjançant el torrent sanguini o limfàtic, i implantar-se en un altre punt distant del cos, la qual cosa dona lloc al que anomenem metàstasi, que seria un altre tumor similar al primari.

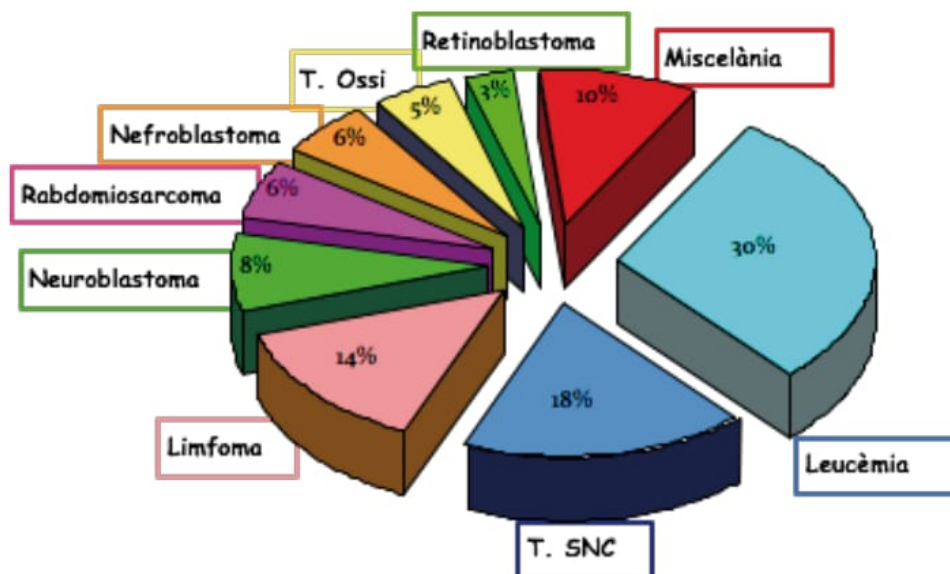
Totes aquestes anomalies de les cèl·lules tumorals són conseqüència de lesions genètiques (en el DNA) o dels mecanismes de regulació (epigenètica), que produeixen alteracions en l'expressió dels gens o en la seva funció bioquímica.

Aquestes alteracions poden ser heretades dels pares, produïdes per agents externs (carcinògens), o ambdues coses. Els factors externs serien responsables del 90% dels càncers en l'adult,

tabaquisme, alcohol, sobrepès i inactivitat física. Però, en els infants, aquests factors externs no existeixen o no semblen rellevants, llevat de l'exposició a radiacions ionitzants, de material radiactiu.

La investigació a nivell molecular de les alteracions genètiques de les malalties neoplàsiques ha permès conèixer l'existència i localització d'una sèrie de gens crítics en el desenvolupament del càncer, que fan una important funció en el normal desenvolupament i en la diferenciació cel·lular amb una potencial capacitat de transformació quan exerceixen accions estimuladores (oncògens) o supressores (gens supressors o antioncògens). Del normal equilibri de tots aquests factors depenen la salut i l'aparició d'un càncer.

En general, els tipus més freqüents de càncer en la infància es poden dividir en dos grans grups: les leucèmies i els tumors sòlids. Les leucèmies suposen el grup més freqüent de malalties malignes en la infància i dins dels tumors sòlids són els del sistema nerviós central (tumors cerebrals) els de màxima incidència.



A l'Estat espanyol es diagnostiquen anualment al voltant de 1300 nous casos de càncer en infants, dels quals entre 200 i 250 són a Catalunya.

En els darrers anys hem assistit a un espectacular avanç en els resultats obtinguts en el tractament del càncer infantil, tant en tumors sòlids com en leucèmies. Des de la creació a l'Estat espanyol del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) el 1980 fins a l'actualitat, les xifres de supervivència del càncer en infants han passat del 54% al 80%.

El panorama ha canviat radicalment i les xifres de supervivència són encoratjadores. L'oncologia avança cap a la medicina personalitzada basada en la combinació de genètica i immunoteràpia com a complement a les teràpies clàssiques de cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia. Els avanços en la investigació genètica i molecular obren una via per establir factors pronòstics i adaptar tractaments específics. La identificació d'oncògens o de gens supressors de tumors ofereix la possibilitat de consell genètic.

Dra. Núria Pardo Garcia

Pediatra, Oncòloga

Cap d'hospitalització i hospital de dia del Servei de Pediatria,
Coordinadora d'Oncologia Pediàtrica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Professor UAB, Medicina H. Sant Pau 2016
Membre de la SIOP (Societat Internacional d'Oncologia Pediàtrica)
Presidenta de la Fundació Enriqueta Villavecchia