

Tratamiento personalizado del cáncer basado en la generación de modelos tumorales u orthoxenografts® en ratones atímicos.

Alberto Villanueva. **Laboratorio de Investigación Traslacional, Instituto Catalán de Oncología (ICO)- Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.**

Los tumores asociados a síndromes hereditarios son causados por mutaciones en genes de alta penetrancia y predisposición; y la mayoría de ellos se transmiten siguiendo un patrón autosómico dominante. Así, la identificación de las mutaciones patogénicas en los miembros afectados de una familia permite realizar pruebas de predicción a otros miembros en riesgo. Las Unidades de Consejo Genético de los hospitales son las encargadas de coordinar tanto el manejo clínico de estas familias como de los miembros afectados como no afectados.

Los tratamientos personalizados del cáncer u *oncología personalizada* se fundamentan en la identificación de la mejor correlación entre las propiedades intrínsecas del tumor (mayoritariamente sus características genéticas) y los tratamientos de quimioterapia. Presuponemos que para los miembros de una familia portadora de una mutación concreta, y afectados de cáncer, la identificación de un tratamiento útil para uno de estos pacientes puede ser útil para: (i) el tratamiento en un futuro de otros miembros afectados de la misma familia, así como (ii) el tratamiento de otras familias portadoras de la misma alteración/mutación. El objetivo de nuestro trabajo ha sido la generación de *orthoxenografts®*, o modelos tumorales generados en ratones atímicos tras la implantación de fragmentos tumorales provenientes de pacientes con tumores hereditarios obtenidos tras la cirugía, como potentes herramientas preclínicas donde identificar la mejor opción terapéutica.

A diferencia de otras aproximaciones, la gran ventaja de los *orthoxenografts®* es que los tumores son implantados en el ratón de forma ortotópica, es decir, en el mismo órgano de origen. Tumores que mimetizan la histología, genética, epigenética así como la respuesta a los fármacos del tumor primario original. Pequeños fragmentos del tumor primario son obtenidos en fresco tras la cirugía (con consentimiento del paciente) de: (i) tumores primarios de cáncer colorectal (CCR) y tumores de endometrio (END) de pacientes con Síndrome de Lynch, (ii) tumores de mama y de ovario de pacientes afectados del Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario (en inglés HBOCs), y (iii) tumores malignos de la vaina de nervios (en inglés MPNSTs) tanto esporádicos como de pacientes de neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Aunque no es el foco de esta charla, esta misma estrategia también la estamos realizando para tumores esporádicos (es decir sin un componente familiar) de mama, colon, ovario y endometrio, entre otros.

Los tumores son recogidos en fresco por el patólogo y enviados por mensajería al Instituto Catalán de Oncología (ICO)/IDIBELL de L'Hospitalet de Llobregat, (Barcelona) desde cualquier punto de España, e implantados durante las 24 h siguientes a su extracción. A su recepción, los tumores son tratados con unas soluciones especiales que hemos desarrollado en nuestro laboratorio ("*Revitalizing Tumor Media*"), siendo posteriormente implantados de forma ortotópica (significa en el mismo órgano de origen del tumor) en ratones desnudos jóvenes. Así, los tumores de ovario son

implantados en los ovarios de la ratona, los de mama en las mamas, y los de neurofibromatosis en el nervio ciático del ratón. Una vez el tumor humano ha crecido en el ratón (en un periodo de entre 2 - 6 meses), el animal es sacrificado, el tumor extirpado, troceado e reimplantado en otra ratona joven. De esta forma expandimos el tumor para: (i) generar más masa tumoral para los diferentes estudios, (ii) lo criopreservamos como muestra viable en N2 líquido para su reimplantación en un futuro, y (iii) lo expandimos para realizar los estudios de respuesta a fármacos.

Los *orthoxenografts*® así generados, son caracterizados a nivel histológico y genético (*histogenética*). Con el objetivo de identificar en el ratón la mejor opción terapéutica para cada tumor/*orthoxenograft*, los ratones son tratados con diferentes fármacos seleccionados en base a sus características *histogenéticas*. Actualmente, y como prueba de concepto de la utilidad de nuestra aproximación, ya hemos demostrado en varios casos de cáncer de ovario y de mama hereditarios que el tratamiento identificado en el *orthoxenograft* del paciente de un miembro de la familia ha sido útil para el tratamiento de otros miembros afectados portadores de la misma mutación. De esta forma, nuestra estrategia de oncología personalización puede ser útil tanto para: (i) el miembro afecto, (ii) para otros familiares portadores de la mutación y que desarrollen el tumor en un futuro, así como (iii) para otras familias portadoras de la misma mutación. Estrategia que de una forma más genérica puede ser aplicada a otros tipos de tumores hereditarios (ej. cáncer de páncreas, melanoma, síndrome de Li-Fraumeni, etc.), así como para tumores esporádicos. Actualmente estamos desarrollando estas estrategias de tratamientos personalizados basados en la generación de *orthoxenografts* esencialmente en cáncer de ovario, aunque también para colon y pulmón. Además, el disponer para un tipo de tumor (ej. cáncer de ovario) de *orthoxenografts* tanto de tumores esporádicos como de hereditarios nos ha de permitir identificar las mejores aproximaciones terapéuticas para ambos tipos de tumores, haciendo que una enfermedad tan heterogénea como es el cáncer de ovario, no sea tratada de forma homogénea. En conjunto nuestra aproximación nos ha de permitir mejorar el tratamiento/respuesta de las pacientes afectas de cáncer de ovario.