

Proyectos actuales del Instituto de Investigación contra la leucemia Josep Carreras que cuentan con la colaboración de Celgene

Actualmente, en los campus del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras se están llevando a cabo diez proyectos financiados por Celgene que abarcan áreas diversas. Estos proyectos son:

***Proyecto:** *Implementation of a Targeted Next generation Sequencing strategy of candidate genes for diverse clinical applications (refined prognosis assessment, response prediction, minimal residual disease monitoring, sequential analysis of clonal architecture, and identification of new molecular targets) in patients with acute myeloid leukaemia and related diseases. (Dr. Jordi Esteve / Ruth Risueño. Campus Clínic-UB)*

Este proyecto tiene como objetivo desarrollar un método de ultrasecuenciación para detectar mutaciones genéticas en más de 50 genes en pacientes con leucemia mieloide aguda, con múltiples aplicaciones potenciales: un diagnóstico y pronóstico más precisos, que permitan mejor selección de los enfermos candidatos a trasplante alogénico, el conocimiento de los marcadores moleculares específicos de cada paciente para un mejor seguimiento de la respuesta al tratamiento, o la identificación de dianas moleculares para el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos. Durante este periodo hemos estado diseñando el panel de genes y método para una secuenciación eficaz de estos genes, en paralelo con el ensayo y validación de otros dos paneles recientemente diseñados.

***Proyecto:** *Epigenetic remodeling drugs for the treatment of MLL-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia (Dr. Pablo Menéndez / Clara Bueno. Campus Clínic-UB)*

En este proyecto actualmente se están recogiendo muestras de LLA con MLL reordenado y LMA de bajo, medio y alto riesgo. Se han estado separando blastos y células estromales y poniendo a punto modelos NSG de ratón para xenotrasplante. A principios de 2015 se empezará a trasplantar blastos de LLA con o sin células estromales y en presencia del inhibidor de DOT1L. Igualmente, empezaremos a trasplantar en NSG blastos de LMA con o sin células estromales y en presencia de lenalidomida. El objetivo es ver si estos fármacos son estroma dependientes.

***Proyecto:** *The role of the immune reconstitution in the progression of patients with multiple myeloma in sustained complete remission and long-lasting MGUS. (Dr. Carlos Fernández de Larrera / Dr. Joan Bladé. Campus Clínic-UB)*

Respecto al impacto de la regulación inmune en el control del mieloma múltiple (MM), hemos estudiado tres grupos de pacientes diferentes: 1) Pacientes con MM en remisión completa (RC) después de trasplante; 2) Pacientes con MM en RC tras terapia de inducción solamente; y 3) Pacientes con MGUS de larga duración con componente monoclonal estable, así como controles sanos. Han sido analizadas muestras de sangre periférica y de médula ósea de todos los pacientes por citometría de flujo, con diferentes marcadores celulares (respuesta oligoclonal

mediante TCR, subpoblaciones de linfocitos T y células reguladoras) y respuesta humoral, así como la enfermedad residual mínima en la médula ósea. Los estudios adicionales realizados incluyen también polimorfismos de nucleótido único (SNP) en DNA genómico, especialmente (SNPs) en microARNs (miARN) y los puntos de unión en miARN, conocidos como miRPNUs. Se analizaron 103 pacientes en recaída de MM después de al menos una pauta de tratamiento y tratados con lenalidomida más dexametasona desde noviembre del 2003 hasta enero del 2014. Se ha llevado a cabo el estudio del efecto de nueve miRSNPs en SLP (supervivencia libre de progresión) y SG (supervivencia global) en pacientes en recaída de MM.

*** Proyecto:** *Proposal for the creation of a clinical research support unit in the field of hematological malignancies at the ICO-Germans Trias i Pujol Campus of the Josep Carreras Leukemia Research Institute (IJC). (Prof. Evarist Feliu. Campus ICO/Germans Trias i Pujol)*

Esta unidad inició su desarrollo en el mes de marzo del año en curso, de una forma totalmente operativa. Durante estos seis meses se han gestionado 29 propuestas de proyectos clínicos en leucemias y hemopatías malignas aprobados por el CEIC Germans Trias i Pujol, de los cuáles se han firmado 19, con una media de respuesta de 20 días contados a partir de que el promotor hace llegar el borrador a la Unidad.

Conjuntamente a esta actividad se ha facilitado colaboración a la Unidad de Soporte a la Investigación de la Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol en la gestión de la Convocatoria Anual del Instituto Carlos III, así como en la gestión administrativa básica de los diferentes proyectos activos de los investigadores del IJC. Se está pendiente de la Firma del Convenio de colaboración entre el IJC y el ICO en materia de adscripción de investigadores y funcionamiento de la investigación clínica en leucemias y otras hemopatías malignas. Pendiente lógicamente también su desarrollo físico por las fases de construcción del edificio del campus ICO/Germans Trias i Pujol.

*** Proyecto:** *Application of SNP arrays and NGS technology in the clinical practice of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukaemia. Diagnosis and progression. (Dr. Francesc Solé / Dra. Lurdes Zamora. Campus ICO/Germans Trias i Pujol)*

Estudio del estado mutacional de 60 genes frecuentemente mutados en síndromes mielodisplásicos (SMD) de un grupo de 60 pacientes con SMD y delección 5q y 40 pacientes con SMD sin delección 5q todos ellos tratados con lenalidomida. Proyecto a desarrollar entre 2014 y 2015. Durante el presente año se han recogido 40 muestras de pacientes con SMD y delección 5q- y 5 muestras de pacientes con SMD sin delección 5q- todos ellos tratados con lenalidomida. Las muestras son procedentes de centros del Grupo Español de SMD (GSMD). Además se han seleccionado los genes más frecuentemente mutados en SMD para ser estudiados mediante la plataforma de NGS de Roche y de Illumina. En breve

se procederá al estudio de las muestras recogidas.

*** Proyecto:** *Rol of Epstein-Barr virus and its miRNAs in the pathogenesis and prognosis of aggressive B-cell lymphomas with or without HIV infection (Dr. José Tomás Navarro. Campus ICO/Germans Trias i Pujol)*

El proyecto está encaminado a investigar el papel que pueden tener pequeñas moléculas de material genético denominadas miRNAs del virus de Epstein-Barr, en el desarrollo de linfomas agresivos tanto en los que están relacionados con el VIH como en los que no lo están. Con ello se podrán descubrir nuevas dianas terapéuticas, además de tener un conocimiento mayor del proceso de formación de los linfomas. Se han incluido en el estudio muestras incluidas en parafina de 35 pacientes con linfoma difuso de célula B grande infectados con el VIH y 35 VIH negativos con el mismo linfoma, como grupo control. Todos los pacientes se trataron con el mismo esquema de quimioterapia en diferentes hospitales españoles; se ha elaborado una base de datos en la que se han incluido todas las variables clínicas y biológicas de interés para el estudio; se han construido matrices con muestras de todos los casos (TMAs) para realizar estudios de inmunohistoquímica para completar el estudio de los casos con marcadores monoclonales, así como de hibridación *in situ* para estudio de reordenamientos de los genes *MYC*, *BCL2* y *BCL6*; se ha realizado la extracción de RNA de todos los casos; se ha realizado el estudio de microarrays de expresión de miRNAs mediante el GENEChip miRNA 3.0 de Affymetrix y, actualmente, se está realizando el análisis bioinformático de los resultados obtenidos con los microarrays

*** Proyecto:** *Characterization of clone resistance tot reatment moving towards a personalized diagnosis in T-ALL. (Dr. Josep M^a Ribera /Dra.Eulàlia Genescà. Campus ICO/Germans Trias i Pujol)*

El objetivo fundamental del estudio es identificar, en enfermos con leucemia aguda linfoblástica T, genes involucrados en la resistencia al tratamiento, con el objetivo último de que permitan el desarrollo de nuevos fármacos que reviertan la elevada resistencia al tratamiento que presentan los enfermos adultos con este subtipo de leucemia. Esta información predictiva ayudará a un tratamiento más individualizado de cada enfermo con leucemia aguda linfoblástica T. Se ha diseñado el circuito de recogida de muestras de pacientes, se ha redactado el convenio de colaboración con hospitales del área de Barcelona para recogida y envío de muestras y se han recogido muestras de los 3 primeros pacientes secuencialmente, en el diagnóstico y en la recaída (en uno de ellos). Asimismo se ha puesto a punto la técnica de *Array-Comparative Genomic Hybridization* (aCGH) y *candidate genes chip sequencing* para ser aplicada a las muestras de los pacientes.

*** Proyecto:** *Strategies to refine hematopoietic cell transplant technique (Dr. Jordi Sierra /Dr. Albert Esquirol / Dr. Rodrigo Martino. Campus Sant Pau)*

Ante la falta de donante emparentado y no emparentado en pacientes con indicación de trasplante hematopoyético (TPH) se ha diseñado e implantado un protocolo para la realización de trasplantes haploidénticos con la utilización del

acondicionamiento con TBF y ciclofosfamida post-TPH (+3 y +4). Iniciándose la actividad en junio de 2013, se han realizado un total de 24 trasplantes haploidénticos en Sant Pau y en el Hospital Regional Universitario de Málaga, 16 de patología mieloide (8 LMA, 8 SMD), 4 LLA, 3 MM y 1 LLC. El análisis preliminar evidencia que todos los pacientes recuperan neutrófilos (media: día +17) y plaquetas (media: día +22). El análisis a día +100 ha puesto de manifiesto que todos los enfermos alcanzan o mantienen una remisión completa y el quimerismo del donante ha sido del 100%. Con una toxicidad del procedimiento comparable con el resto de modalidades de TPH alogénico y una incidencia de enfermedad del injerto contra el receptor (EICH) aguda baja (2 de 16 casos), han muerto por complicaciones 2 enfermos (12%, por MCER grado IV refractaria a toda terapéutica e infección por citomegalovirus, respectivamente). Un tercer enfermo ha muerto por recaída. El seguimiento es todavía corto para evaluar EICH crónica.

*** Proyecto: *Modelling the individual risk of thrombosis in Oncology (MIRTO)* (Dr. Juan Carlos Souto. Campus Sant Pau)**

Desde la concesión de la ayuda para CELGENE-IJC se iniciaron los trabajos de coordinación del estudio y se ha diseñado y programado la base de recogida de datos. La inclusión de los primeros casos está prevista para el mes de octubre de 2014. El equipo investigador ha dedicado también en los últimos meses a redactar solicitudes de ayuda económica de presupuesto elevado en convocatorias nacionales y europeas. De momento, el proyecto ya ha sido seleccionados por el IIB-Sant Pau como candidato a las becas de excelencia del ISCIII 2014. Hay que tener en cuenta que el presupuesto de este proyecto es de unos 800.000 euros.

*** Proyecto: *Quality of life studies in patients with severe hematologic malignancies: The case of acute myeloid leukaemia and hematopoietic cells transplants* (Dra. Anna Barata / Dr. Rodrigo Martino. Campus Sant Pau)**

Actualmente 190 pacientes de Sant Pau y Vall de Hebrón han aportado datos para el estudio en el pre-TPH, 179 al alta de la hospitalización y 120 a los 3 meses post-TPH. Los resultados preliminares muestran que los síntomas de ansiedad, depresión y trastornos del sueño son elevados en el pre-TPH, se mantienen durante la hospitalización y tanto la depresión como los trastornos del sueño empeoran al alta hospitalaria. No hay diferencias entre receptores de TPH autólogo y alogénico. Las mujeres y los receptores de mayor edad tienen más riesgo de presentar trastornos emocionales al alta hospitalaria.