

Grup d'investigació del càncer del desenvolupament

[càncer infantil]

Dades més rellevants de l'exercici 2018
Informació per a donants i famílies de pacients



El laboratori celebra els seus 15 anys d'activitat

L'any 2018 hem celebrat els 15 anys de la posada en marxa del **Laboratori d'Investigació del Càncer del Desenvolupament** (càncer infantil) de l'Hospital Sant Joan de Déu. Durant tots aquests anys, gràcies a l'esforç inesgotable d'oncòlegs i investigadors, així com a l'enorme suport aportat per les famílies i associacions de pacients, **hem assolit fites importants que valen la pena destacar.**

Inicialment, l'activitat es va concentrar en millorar la capacitat diagnòstica dels nostres pacients **incorporant tota la tecnologia que permet actualment el diagnòstic molecular més precís de cada un dels tumors.** Aquest va ser un pas clau per, en primer lloc, identificar de manera més precisa els diversos subtipus de malalties i, en segon lloc, per poder iniciar un camí de millors tractaments. Així, a modus d'exemple, el nostre laboratori ha col·laborat en la identificació de mutacions específiques que defineixen malalties com el tumor difús de tronc (DIPG), la histiocitosi de cèl·lules de Langerhans, els diversos subtipus de medul·loblastomes o de les leucèmies. **És destaca-**

ble el cas del medul·loblastoma, un tipus de tumor cerebral, per al qual **hem desenvolupat una tècnica de classificació ràpida, fiable i accessible a laboratoris d'arreu del món** a través d'una plataforma digital que gestionem des del nostre centre. D'aquesta manera facilitem el diagnòstic acurat dels quatre subgrups d'aquesta malaltia que permet que els pacients puguin tractar-se de manera adequada d'acord amb les exigències actuals. En el cas de les leucèmies, l'esforç s'ha centrat en liderar la estandardització de les diferents tècniques que s'apliquen arreu de l'estat Espanyol, així com a millorar els indicadors de seguiment de la malaltia mínima residual dels pacients.

Si obtenir un diagnòstic acurat és crucial, també ho és poder pronosticar com evolucionarà cada pacient i com respondrà a una teràpia o altra. En el camp del pronòstic també s'ha fet una feina molt rellevant en malalties com el neuroblastoma (tumor sòlid extra cranial més freqüent en infants) o el sarcoma d'Ewing, un tumor ossi que afecta principalment a adolescents i adults joves.

Per últim, però no menys important, gràcies a la feina feta durant tots aquests anys, **hem pogut oferir tractaments clarament diferencials, alguns d'ells únics al món,** dins del marc dels assajos clínics, alguns d'ells promoguts pel nostre propi centre. Estem parlant



de teràpies tant reconegudes actualment com el **CART-19 per les leucèmies refractàries o l'anticòs anti-GD2 humanitzat hu3F8 per pacients amb neuroblastomes** de mal pronòstic. També són destacables els diferents protocols de tractament del sarcoma d'Ewing generats pel nostre grup i duts a terme en el marc del grup col·laboratiu GEIS, la teràpia amb cisplatí i irinotecan per gliomes de baix grau (tumors cerebrals), la vacuna amb cèl·lules dendrítiques pel glioma difús de tronc (DIPG) o l'assaig amb virus oncolítics pel tractament del retinoblastoma, un tumor ocular que afecta a infants petits. Aquest darrer treball ha estat portada el gener de 2019 a la

revista *Science Translational Medicine* i un dels seus investigadors, el Dr. Guillem Pasqual, ha estat guardonat amb el premi més prestigiós que existeix en el camp de la oncologia infantil a un investigador jove en formació.

Tota aquesta feina hagués estat impossible sense una total integració dels diferents actors que permeten seguir avançant en el coneixement d'aquestes malalties. No només parlem dels investigadors, sinó també dels oncòlegs, dels patòlegs, dels radiòlegs, dels cirurgians, de les infermeres, dels bioinformàtics ... i, sobretot, de les famílies afectades. **Entre tots s'ha assolit l'aspecte clau que defineix el nostre model, molt**

difícil d'aconseguir: esborrar la frontera entre el hospital i el laboratori, entre els "clínic" i els "bàsics". Tots els implicats hem entès que formem part del cicle del coneixement, l'únic motor que promou la descoberta de nous horitzons i genera futur pels pacients que arriben al nostre centre d'arreu del món.

Dr. Jaume Mora

Director científic de l'Àrea d'Oncologia i Hematologia.
Hospital Sant Joan de Déu.

L'equip

A l'inici de l'any 2019 l'equip de recerca del laboratori està integrat per un **total de 35 professionals**, entre investigadors principals, postdoctorals, predoctorals i tècnics. Addicionalment, l'equip assistencial de l'Àrea d'Oncologia i Hematologia de l'Hospital Sant Joan de Déu també desenvolupa projectes de recerca clínica.



“Avui dia només de la mà de la recerca podem oferir la millor assistència. Tenir un laboratori al servei dels nostres pacients és clau per poder oferir els tractaments més avançats”

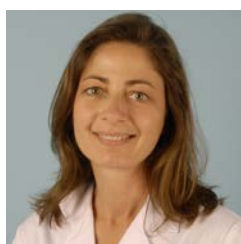
Dr. Jaume Mora

Director Científic de l'Àrea d'Oncologia i Hematologia. Hospital Sant Joan de Déu.



Play vídeo

Investigadors Principals



Dra. Cinzia Lavarino



Dra. Mireia Camós



Dr. Ángel Montero Carcaboso



Dr. Guillermo Chantada

Director Científic : Dr Jaume Mora. **Investigadors Principals:** Dra. Mireia Camós / Dr. Guillermo Chantada / Dra. Cinzia Lavarino / Dr. Ángel Montero Carcaboso. **Investigadors Postdoctorals:** Dra. Gaia Botteri / Dra. Marta García / Dra. Soledad Gómez / Dra. Inmaculada Hernández / Dra. Silvia Mateo / Dra. Sonia Paco / Dr. Carlos Rodríguez / Dra. Sara Sánchez. **Investigadors Predoctorals:** Anna Alonso / Maria Cuadrado / Elena Esperanza / Elisabeth Figuerola / Laura García / Alicia Garrido / Nagore Gené / Eliana Gonçalves / Montse Mesegué / Guillem Pascual / Estela Prada / Sandra Pont / Maria Sanchez / Nerea Vega. **Estadística:** Sara Pérez. **Investigadors Clínics:** Dra. Isabel Badell / Dr. Rubén Berrueco / Dr. Albert Català / Dra. Alicia Castañeda / Dra. Verónica Celis / Dra. Ofelia Cruz / Dra. Izaskun Elorza / Dra. Moira Garraus / Dra. Susanna Gassiot / Dra. Maite Gorostegui / Dr. Ignacio Isola / Dr. Lucas Krauel / Dra. Julia Marsal / Dr. Andrés Morales / Dra. Susana Rives / Dra. Anna Ruiz / Dr. Héctor Salvador / Dr. Vicente Santa-María / Dra. Montserrat Torreadell. **Tècnics:** Camino Estella / Isadora Lemos / M^a Jesús Nagel / Lidia Ruiz / Noelia Salvador / Warda Suleman / Clara Vicente / Mónica Vilà.



La Dra. Carmen de Torres duent a terme la seva gran passió: investigar el càncer del desenvolupament

Dra. Carmen de Torres Gómez-Pallete

Un buit impossible de substituir

L'any 2018 serà recordat per tot l'equip d'investigadors del Laboratori d'Oncohematologia de Sant Joan de Déu Barcelona com el del trist adéu a la doctora Carmen de Torres. Ella, al costat del doctor Jaume Mora, va fundar el Laboratori de Recerca del Càncer del Desenvolupament l'any 2003, després d'haver passat diversos anys d'estada i formació a Nova York, a la *Rockefeller University*. Paradoxes del destí, **va morir al mes d'octubre víctima de la mateixa malaltia que havia investigat durant tants anys.**

Las persones que la van conèixer en la seva etapa de resident de pediatria a l'Hospital Vall d'Hebron, recorden que destacava pel seu caràcter vehement, bon tracte i formació clàssica. Al final de la residència, ella ja va descobrir que el seu futur era la recerca, no tant el contacte amb els pacients i les seves famílies.

L'any 1998 es va traslladar a Nova

York amb el seu marit i les seves dues filles, la Paula i la Clara, per continuar la seva formació com a investigadora en la *Rockefeller University*. És allà on continua amb el seu aprenentatge, adoptant estils de treball propis del món anglosaxó, diferents als que havia conegut a Espanya.

Uns anys després, va ser el Dr. Mora qui va proposar a la Carmen tornar a Barcelona per a posar en marxa el Laboratori de Recerca del Càncer del Desenvolupament. Així, **a l'agost de l'any 2002, la Dra. Carmen de Torres va arribar a l'Hospital Sant Joan de Déu.** Des del primer moment, va tenir molt clar que volia oferir als nostres valents el mateix que s'oferia als Estats Units: el millor diagnòstic, la millor capacitat de pronosticar i nous tractaments que aleshores començaven a emergir. Amb la seva gran capacitat, **va gestionar el laboratori des del primer dia amb una destresa, una eficiència i un rigor que el**

temps ha demostrat que van tenir un gran èxit. A partir de llavors, la Carmen va establir els pilars sobre els quals es fonamenta el grup d'investigació actual: **una capacitat de treball inapellable, una dedicació exclusiva, el desig de crear a partir del coneixement i la vocació d'ajudar els nostres pacients i les seves famílies.** Tot això va desencadenar una onada de reconeixement professional envers el seu treball i, alhora, un enorme suport de les famílies dels pacients, que ens ha permès arribar fins on som ara.

Al cap de 15 anys i ja malalta, la Carmen va poder veure fet realitat el somni que tot l'equip perseguia des de feia tants anys: el SJD Pediatric Cancer Center Barcelona. Malauradament, no podrà acompanyar-nos quan l'inaugurem, però **el seu llegat, òbviament, romandrà sempre amb nosaltres. I el seu record també.**

Fins sempre, Carmen.

Principals projectes en curs

Projectes transversals

Si bé els projectes d'investigació del laboratori acostumen a estar dirigits a tipus de càncer específics, una part molt important de la seva activitat està centrada en projectes transversals orientats a millorar el diagnòstic i pronòstic de tots els pacients, així com a desenvolupar tractaments personalitzats de rescat quan els protocols estàndards fracassen, independentment del tipus de càncer que es tracti.

- Teràpia de precisió. Estudi d'anomalies cromosòmiques mitjançant tecnologia de microarrays i seqüenciació de l'exoma per panells específics o exoma clínic sencer.
- Generació de models animals a partir de biòpsies de tumors sòlids.
- Desenvolupament i avaluació de sistemes d'alliberament controlat i dirigit per fàrmacs.
- Tractament de pacients amb tumors refractaris o recaiguda a partir de l'estudi preclínic de farmacologia en models animals.

Leucèmia i altres malalties de la sang

És el càncer infantil més freqüent. Apareix quan els glòbuls blancs de la sang es transformen en cèl·lules malignes o cancerígenes.

- Estudi de vies moleculars de cèl·lules progenitores hematopoyètiques en leucèmies d'alt risc.
- Noves tècniques de major sensibilitat pel diagnòstic i seguiment de la malaltia residual mínima en la leucèmia aguda.
- Protocol d'immunoteràpia antitumoral (CART-19)
- Estudis clínics i biològics de la toxicitat associada al tractament de la leucèmia.
- Estudi de nous marcadors pronòstics en la leucèmia mieloblàstica aguda.
- Personalització de la profilaxi de trombosi en la leucèmia limfoblàstica aguda.
- Noves tècniques de diagnòstic en patologia eritrocitària.

Projectes emergents

Tumor germinal

- Seqüenciació completa de tumors germinals.
- Establiment d'un set de microRNAs com biomarcadors de la malaltia en sang.

Osteosarcoma

- Estudi dels macròfags tissulars de pulmó en la generació de metàstasi pulmonars.
- Estudi de l'heterogeneïtat cel·lular tumoral per identificar la subpoblació de cèl·lules amb capacitat de generar metàstasi.

Projecte CLOSER

- Equiparació de la supervivència de pacients amb leucèmia a Llatinoamèrica amb els d'Europa.

Histiocitosi

Grup de malalties provocades per l'activitat molt intensa d'un determinat tipus de glòbuls blancs. Els seus símptomes poden aparèixer en qualsevol òrgan.

- Estudi de la via BRAF en el desenvolupament de la histiocitosi: estudis d'extensió en medulla òssia i plasma així com tractaments inhibidors específics de la mateixa.
- Estudi de la malaltia neurodegenerativa: origen en glia mutada i tractament amb inhibidors MEK.

Neuroblastoma

És el tumor sòlid més freqüent durant els primers 2 anys de vida. S'origina en el sistema nerviós perifèric i el seu pronòstic és molt variable, en funció de les característiques de cada cas.

- L'epigenètica en la patogènesi del neuroblastoma: noves perspectives moleculars pel desenvolupament d'estratègies terapèutiques.
- Model de metastasi de neuroblastoma en la medulla òssia per l'estudi de mecanismes de resistència als fàrmacs antineoplàsics en els tumors d'alt risc clínic.
- Assaig clínic amb immunoteràpia antiGD3.
- Avaluació del receptor sensor del calci com nou gen supressor de tumors i diana terapèutica.

Retinoblastoma

És el tumor ocular més freqüent en infants. S'origina a partir de la retina en desenvolupament i habitualment es presenta en pacients menors de 3 anys.

- Assaig preclínic amb virus oncolític VCN01 per a pacients amb malaltia refractària.

Sarcoma d'Ewing

Tumor maligne del desenvolupament d'ossos i teixits tous que acostuma a presentar-se entre els 10 i 20 anys. Quan no hi ha metastasi, la supervivència és del 70%. Amb metastasi, el pronòstic és molt dolent.

- Cerca de validació i translació clínica de noves dianes terapèutiques: estudi del paper dels complexos Polycomb en la tumorigènesi del sarcoma d'Ewing.
- RING1b com nou biomarcador de l'origen del sarcoma d'Ewing.
- Avaluació de nous fàrmacs en models de sarcoma d'Ewing.

Tumor difús de tronc (DIPG) i Gliomatosi

Un dels pocs tumors pediàtrics per al qual no existeix tractament curatiu avui en dia. La seva localització i caràcter difús fan impossible qualsevol cirurgia i més del 90% dels pacients moren als dos anys posteriors al diagnòstic.

- Projecte preclínic d'immunoteràpia.
- Nanotecnologia per creuar la barrera hematoencefàlica.
- Avaluació preclínica de tractaments antiACVR1 i antiSTAT3.
- Assaig clínic: immunoteràpia amb cèl·lules dendrítiques autòlogues amb línies de DIPG heteròlogues.

Medul·loblastoma

És el tumor cerebral maligne més comú a l'edat pediàtrica i representa aproximadament el 20% dels tumors pediàtrics del sistema nerviós central.

- Mètode de classificació en subgrups moleculars de pacients amb medul·loblastoma. Marcadors epigenètics.

Rabdomiosarcoma

Tumor propi del desenvolupament del múscul esquelètic que es presenta a les primeres dues dècades de vida. Quan es produeix metastasi, no té cura amb les teràpies convencionals actuals.

- Desenvolupament preclínic del tractament amb inhibidors de la via IGF.
- Estudi de la farmacologia preclínica en models de Rabdomiosarcoma

Principals xifres econòmiques de l'exercici

1. Finançament competitiu* aconseguit durant 2018

Projectes:

PERIS 2018 Incorporació de científics i de tecnòlegs

| Investigador principal | Entitat Finançadora | Import € | Període |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------|
| Dr. Ángel Montero Carcaboso | Departament de Salut Generalitat | 67.281 € | 2018-2020 |

Grup d'investigació consolidat

| Investigador principal | Entitat Finançadora | Import € | Període |
|------------------------|---------------------|-----------------|-----------|
| Dr. Jaume Mora | AGAUR | 35.200 € | 2017-2020 |

Model de teràpia de precisió: tractaments personalitzats de rescat per a cada pacient (en base a les anomalies genètiques del tumor i el test de fàrmac model animal)

| Investigador principal | Entitat Finançadora | Import € | Període |
|------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------|
| Dr. Jaume Mora | Fundación Inocente Inocente | 40.000 € | 2018-2019 |

Combinació d'adenovirus oncolític i quimioteràpia en retinoblastoma

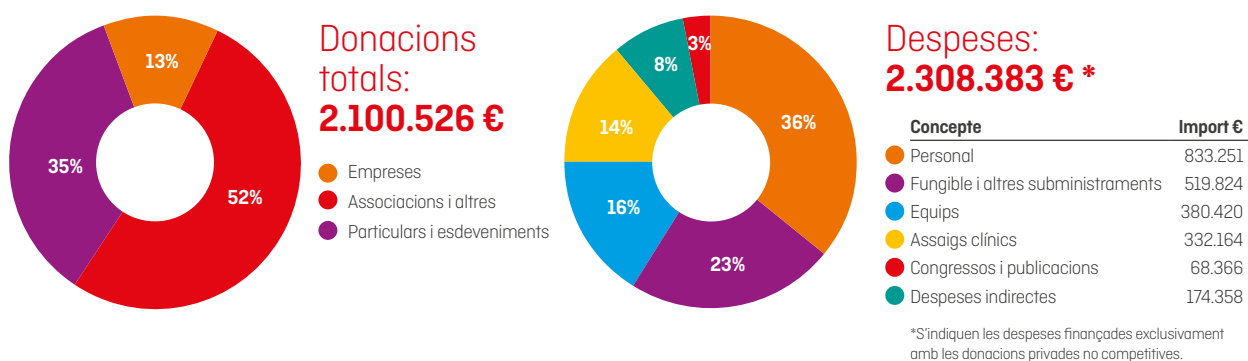
| Investigador principal | Entitat Finançadora | Import € | Període |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------|
| Dr. Ángel Montero Carcaboso | Instituto de Salud Carlos III | 94.380 € | 2019-2021 |

Ajudes per la contractació de personal (Miguel Servet II)

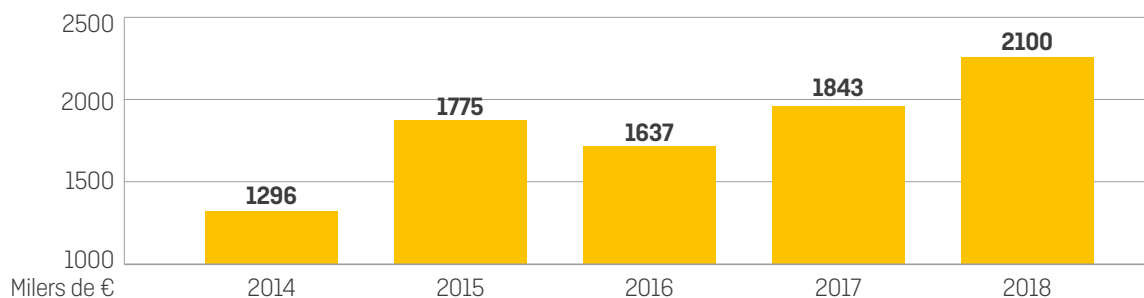
| Investigador principal | Entitat Finançadora | Import € | Període |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------|-----------|
| Dr. Ángel Montero Carcaboso | Instituto de Salud Carlos III | 101.250 € | 2019-2022 |

*Competitiu: a través de convocatòries

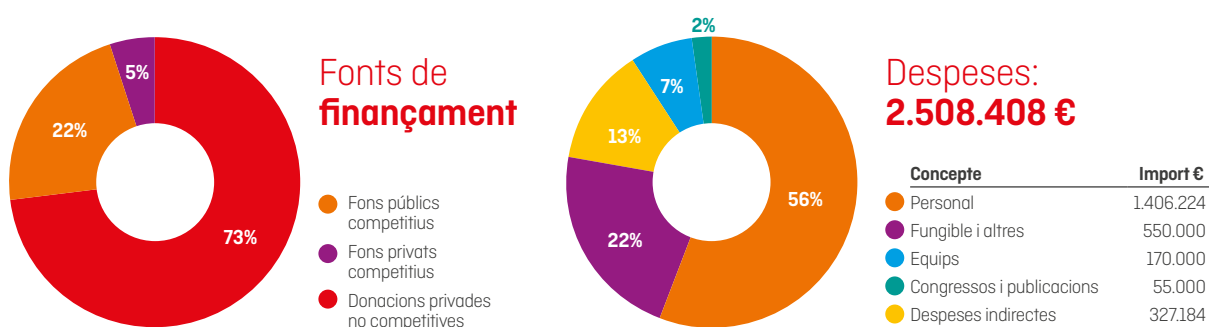
2. Finançament privat no competitiu de l'any 2018



Evolució de donacions privades no competitives



3. Pressupost global del laboratori 2019





Guillem Pascual. Investigador del Laboratori d'Oncohematologia

Guillem Pascual, la gran recompensa a un gran treball

Amb només 27 anys, el Guillem s'ha convertit en el primer investigador que ha rebut el prestigiós premi **Odile Schweisguth** per un estudi de recerca dut a terme íntegrament en un centre espanyol. La **Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)** atorga aquest premi a persones que fan recerca en formació i, en el cas del Guillem, se li ha concedit per un treball sobre el retinoblastoma que ha dut a terme a l'Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, dirigit pel seu mentor, el doctor Àngel Montero Carcaboso. Aquest gran reconeixement arriba a l'inici de la prometedora carrera d'aquest jove, que és molt conscient que les donacions que rep el Laboratori d'Oncohematologia del nostre hospital són les que li han permès desenvolupar el seu treball.

Quan parles amb en Guillem sembla que aquest gran reconeixement internacional no tingui gaire importància. Ell, humil en la seva manera de parlar, reconeix que **"la recerca és una gran tasca en equip, ja que tot va en cadena"** i no deixa d'esmentar el doctor Jaume Mora i la doctora Carmen de Torres com a impulsors del Laboratori d'Oncohe-

matologia, així com tot l'equip d'investigació que hi treballa. **"Perquè un gran encert o un gran error en la teva investigació", afirma, "no només et serveix a tu, sinó a tots els investigadors del present i del futur".**

Va estudiar biomedicina a la Universitat de Lleida i quan es va plantejar

el tema per al treball de final de grau va decidir fer-lo sobre tumors pediàtrics. I així és com, el 2013, amb només 21 anys, va arribar a Sant Joan de Déu Barcelona per centrar-se en un estudi sobre el rabdomiosarcoma i la recerca translacional, una matèria molt transgressora per a l'època, "perquè es tractava de fer teràpia personalitzada, medicina

adaptada al pacient, una cosa que ara fem molt sovint, però que llavors era molt poc freqüent”.

El final de grau el va portar a plantejar-se estudiar medicina i ja s’havia matriculat a la facultat quan l’Àngel Montero li va proposar d’incorporar-se contractat en un estudi sobre el sarcoma d’Ewing. **Tot això va ser possible gràcies al fet que el laboratori estava rebent cada vegada més donacions i permetia la incorporació de nou talent.** “I vaig valorar molt la confiança que dipositaven en mi!” El Guillem va combinar la recerca preclínica d’aquest tumor amb el Màster de medicina translacional fet a l’Hospital Clínic.

Aviat li va arribar l’oportunitat de participar en un nou estudi sobre el retinoblastoma, una investigació pensada pels doctors Chantada i Montero, amb l’objectiu d’arribar a posar en marxa un assaig clínic sobre aquest tumor que afecta un de cada 17.000 infants. El Guillem va enfocar la seva tesi doctoral sobre aquest tema, mentre ja començava a generar amb èxit models tumorals a partir de les cèl·lules cancerígenes extretes dels ulls dels pacients de retinoblastoma amb els ulls enucleats després del fracàs dels tractaments vigents. Aquest projecte els va portar a conèixer millor la biologia d’aquest tumor i a plantejar-se **la utilització terapèutica d’un virus modificat genèticament, desenvolupat per la companyia biotecnològica barcelonina VCN Biosciences per al tractament de certs tumors de l’edat adulta.** Aquest treball està en ple procés d’assaig clínic en infants, **ha estat publicat a la portada de l’edició de gener de 2019 de la prestigiosa revista *Science Translational Medicine*** i va dur el Guillem a obtenir el reconeixement internacional com a investigador en formació d’aquest grup.

“Veure els resultats en viu i en directe a través d’un microscopi és molt emocionant”, afirma quan se li pregunta què se sent. “És bonic veure que una cosa que crees des de zero –perquè es tracta de models únics generats de cada infant– funciona i, a sobre, acabes tancant el circuit perquè sorgeix un nou tractament que retorna al pacient per ajudar-lo. És molt estimulant. Sens dubte, per a mi, aquesta és la manera com cal investigar, no n’hi ha cap altra!”

Afegeix que el premi Odile Schweisguth, **“tot i que reconeix un treball en concret, el del retinoblastoma, per a mi és un reconeixement general a la manera com investiguem en el nostre laboratori”**. La relació amb el pacient és tan propera que, com ens explica, al laboratori, tot i que posen nomenclatures anonimitzades a cadascun dels models que desenvolupen, saben de quin infant prové i fins i tot els posen cara. De fet, l’equip investigador del laboratori assisteix setmanalment a la reunió del Comitè de Tumors juntament amb l’equip clínic, per parlar de cada cas i conèixer quina ha estat la trajectòria de cada pacient, què li ha funcionat i què no. En paraules del Guillem, **“és important saber tota la trajectòria de cada infant per poder donar una resposta com més ràpida millor quan portem les seves cèl·lules cancerígenes al laboratori i intentem veure com responen als diferents tractaments”**.

La generositat de tantes persones i, especialment, de tantes famílies que donen suport a la recerca oncològica amb les seves donacions, no deixa d’emocionar-lo. **“És impressionant tot aquest moviment de xocolatades, curses i concerts solidaris. Realment l’aporten la seguretat que la feina no s’aturarà per manca de recursos i això les**

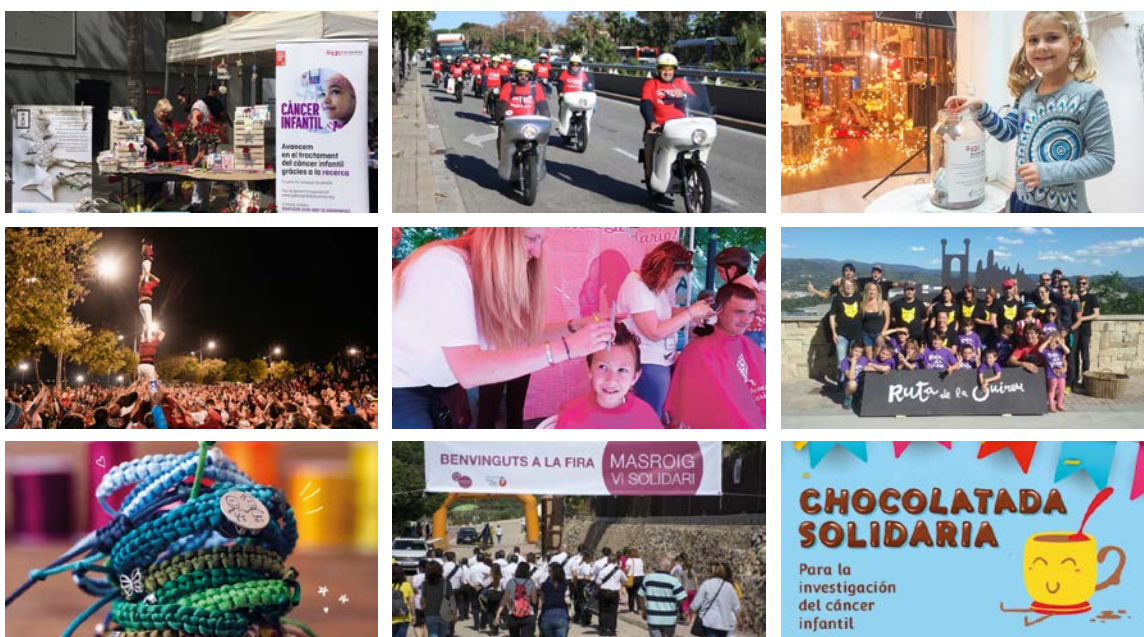
persones que fem recerca ho valorem especialment. És com estar en una bombolla gràcies a tanta solidaritat!” També fa una reflexió profunda sobre la generositat de les famílies que donen les cèl·lules dels seus fills per investigar, tot i que hagin mort. “És molt important continuar tenint aquesta generositat i més, si és possible. Per a molts pares i mares, pot ser un consol saber que potser les cèl·lules que van truncar la vida dels seus fills i filles poden ajudar altres infants amb la mateixa malaltia en un futur.”

Es descriu a si mateix com una persona que es fa poques preguntes en el seu dia a dia, “sóc un home molt simple”, diu somrient; però és que realment es reserva les preguntes per al laboratori. “El que m’agradaria saber és per què, per exemple en el sarcoma d’Ewing, pacients amb la mateixa malaltia responen d’una manera tan diferent a un mateix tractament. O per què, en el cas dels tumors pediàtrics, la immunoteràpia sembla que no funciona tan bé, en l’ampli espectre d’aquests tumors, com ho fa en el món dels tumors dels adults.”

El Guillem encara té tota una carrera per respondre aquestes i altres preguntes. En aquest moment, està decidint a quin dels dos grups nord-americans capdavanters que l’han acceptat anirà a fer la seva recerca postdoctoral. S’hi estarà alguns anys per formar-se encara més i, segons ens confessa, després li encantaria tornar a l’Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Somia tenir algun dia el seu propi grup de recerca i fer el que més li agrada: “Generar teràpies innovadores per als diversos tumors pediàtrics”. I és que el Guillem sap, des de molt jove, que **“la recerca realment ajuda moltes famílies que ho estan passant molt malament”**.

Accions solidàries

El grup d'investigació del càncer del desenvolupament es finança en gran part gràcies a les accions solidàries organitzades per particulars, empreses i altres entitats que ens donen el seu suport. Agraïm la seva ajuda a totes elles, molt especialment a les famílies i associacions de pacients que impulsen moltes d'aquestes iniciatives.



Si desitges organitzar una acció solidària entra a sjdhospitalbarcelona.org i explica'ns la teva idea al formulari anomenat **"Organitza una acció solidària"**.

Compte Corrent per a donacions:
ES95 2100 3887 01 0200046321

Pg. Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
(Barcelona, España)

Tel. (+34) 93 253 21 00
E-mail: info@sjdhospitalbarcelona.org

www.sjdhospitalbarcelona.org