

1.- Presentación del proyecto

Nombre del proyecto: **Inmunovirus para el tratamiento del Osteosarcoma**

Hospital: **Clínica Universidad de Navarra**

Investigador/a Principal: **Ana Patiño/Marta M Alonso**

Personal adscrito: - Naiara Martínez-Vélez, PhD (Beca propia de la AACR)

- Marisol Gonzalez-Huarriz, Ms (proyecto DOD)
- Lucia Marrodan (personal propio)
- Virgina Laspidea estudiante de doctorado (beca predoc)

2.- Necesidades previas del proyecto

El proyecto no tenía financiación previa, nace gracias a la APU y crece gracias a esta financiación y otras becas nacionales e internacionales, solicitadas en base a los datos preliminares

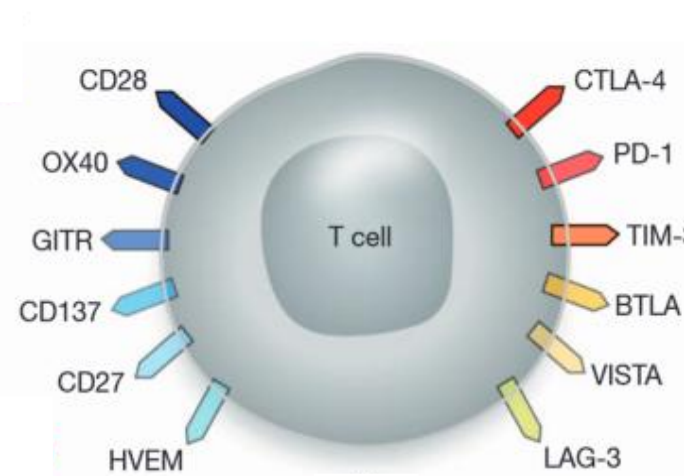
3.- ¿En qué os ayuda APU?

La aportación de la APU Julen nos ha ayudado a comenzar este proyecto y a generar datos preliminares sólidos

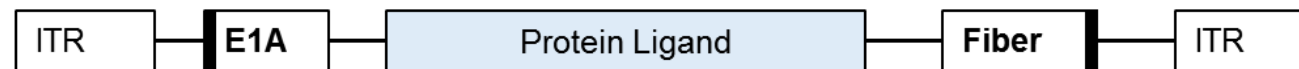
4.- Logros

- 1) Desarrollo de herramientas para el estudio de los osteosarcomas: modelos animales
- 2) Evaluación del efecto antitumoral del virus Delta-24-ACT en este tipo de tumor
- 3) Demostración del efecto antitumoral del virus en este tipo de tumores (preclínica)

Receptores activadores

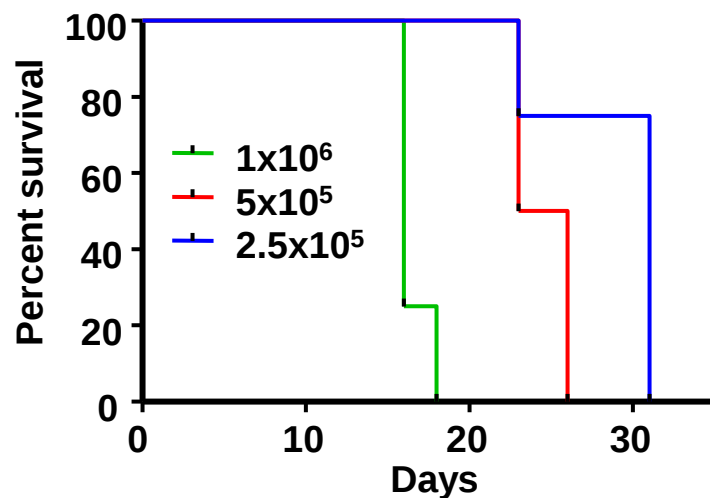


Receptores inhibidores

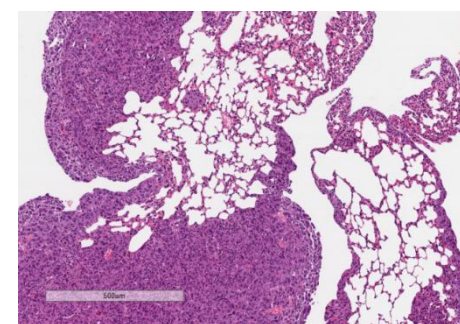
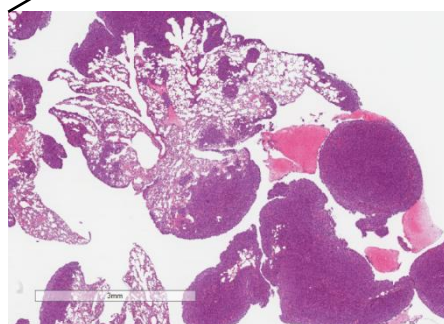
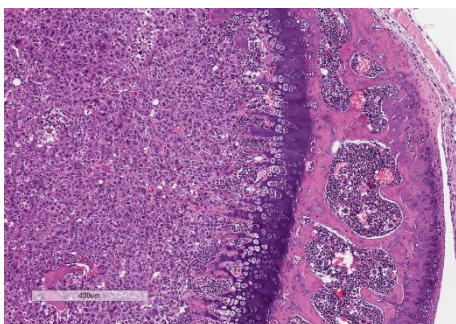
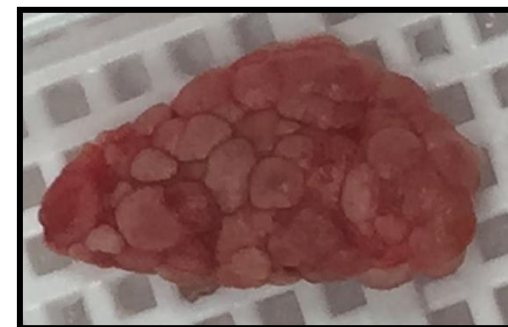


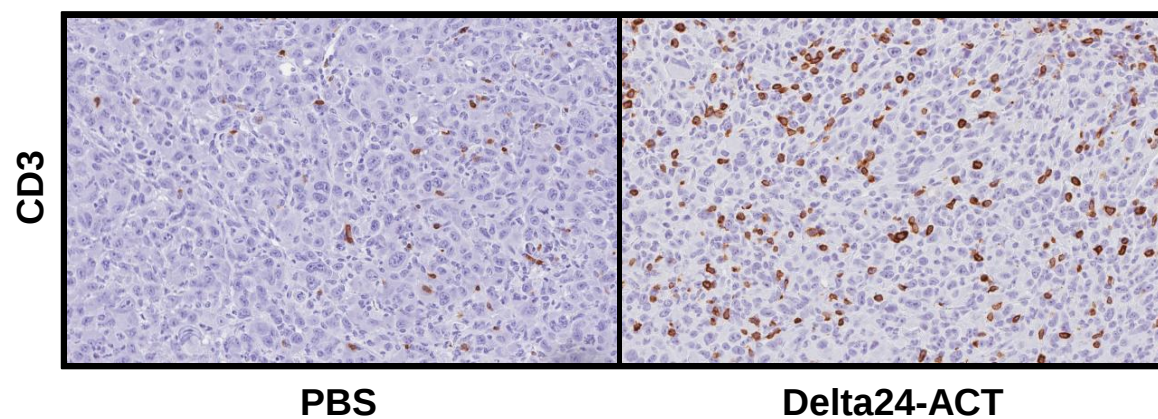
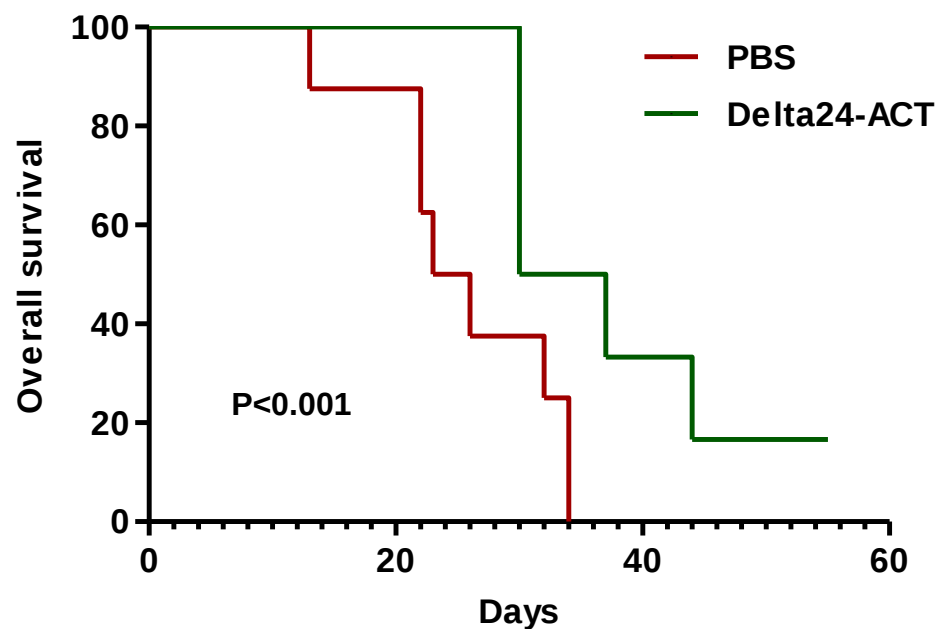
Animal Model: Local and Metastatic osteosarcoma

K7M2 orthotopic murine osteosarcoma model



K7M2 spontaneous lung metastasis





Incorporamos el estudio genómico de los tumores!

Oncomine Childhood Cancer Research Assay, 202 genes!!

Hotspot (82)

ABL1	FGFR2	NT5C2
ABL2	FGFR3	PAX5
ALK	FLT3	PDGFRA
ACVR1	GATA2	PDGFRB
AKT1	GNA11	PIK3CA
ASXL1	GNAQ	PIK3R1
ASXL2	H3F3A	PPM1D
BRAF	HDAC9	PTPN11
CALR	HIST1H3B	RAF1
CBL	HRAS	RET
CCND3	IDH1	RHOA
CCR5	IDH2	SETBP1
CDK4	IL7R	SETD2
CIC	JAK1	SH2B3
CREBBP	JAK2	SH2D1A
CRLF2	JAK3	SMO
CSF1R	KDM4C	STAT3
CSF3R	KDR	STAT5B
CTNNB1	KIT	TERT
DAXX	KRAS	TPMT
DNMT3A	MAP2K1	USP7
EGFR	MAP2K2	ZMYM3
EP300	MET	
ERBB2	MPL	
ERBB3	MSH6	
ERBB4	MTOR	
ESR1	NCOR2	
EZH2	NOTCH1	
FASLG	NPM1	
FBXW7	NRAS	

CNV (24)

ALK
BRAF
CCND1
CDK4
CDK6
EGFR
ERBB2
ERBB3
FGFR1
FGFR2
FGFR3
FGFR4
GLI1
GLI2
IGF1R
KIT
KRAS
MDM2
MDM4
MET
MYC
MYCN
PDGFRA
PIK3CA

Full-gene CDS (44)

APC	MYOD1
ARID1A	NF1
ARID1B	NF2
ATRX	PHF6
CDKN2A	PRPS1
CDKN2B	PSMB5
CEBPA	PTCH1
CHD7	PTEN
CRLF1	RB1
DDX3X	RUNX1
DICER1	SMARCA4
EBF1	SMARCB1
EED	SOC2
FAS	SUFU
GATA1	SUZ12
GATA3	TCF3
GNA13	TET2
ID3	TP53
IKZF1	TSC1
KDM6A	TSC2
KMT2D	WHSC1
	WT1
	XIAP

Fusion & Expression (97)

ABL1	KAT6A	NTRK3	TP63
ABL2	KMT2A	NUP214	TSBP
ALK	KMT2B	NUP98	TSPAN4
BCL11B	KMT2C	NUTM1	UBTF
BCOR	KMT2D	NUTM2B	USP6
BCR	LMO2	PAX3	WHSC1
BRAF	MAML2	PAX5	YAP1
CAMTA1	MAN2B1	PAX7	ZMYND11
CCND1	MECOM	PDGFB	ZNF384
CIC	MEF2B	PDGFRA	
CREBBP	MET	PDGFRB	
CRLF2	MKL1	PLAG1	
CSF1R	MLLT10	RAF1	
DUSP22	MN1	RANBP17	BCL2
EGFR	MYB	RARA	BCL6
ETV6	MYBL1	RECK	FGFR1
EWSR1	MYH11	RELA	FGFR4
FGFR1	MYH9	RET	IGF1R
FGFR2	NCOA2	ROS1	MET
FGFR3	NCOR1	RUNX1	MYCN
FLT3	NOTCH1	SS18	MYC
FOSB	NOTCH2	SSBP2	TOP2A
FUS	NOTCH4	STAG2	
GLI1	NPM1	STAT6	
GLIS2	NR4A3	TAL1	
HMGA2	NTRK1	TCF3	
JAK2	NTRK2	TFE3	

Gene Expression

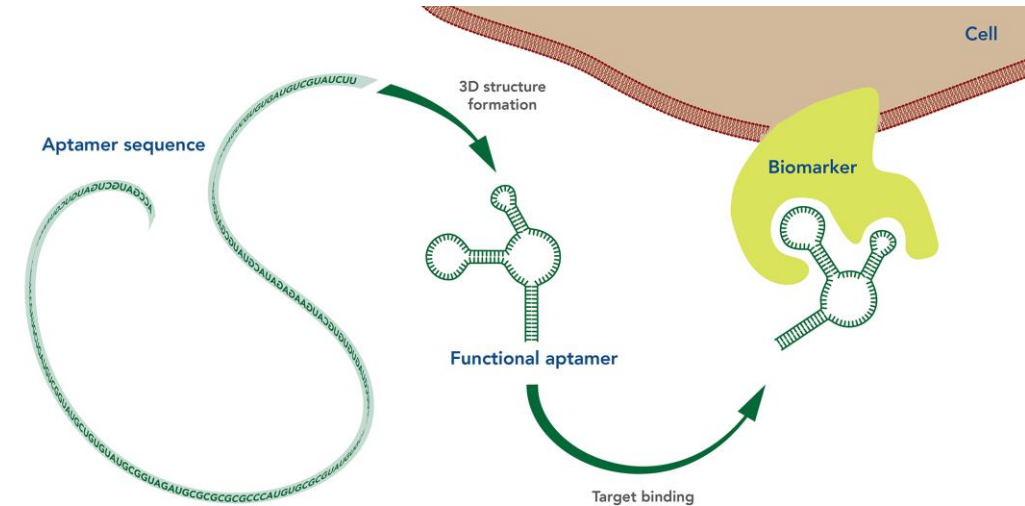
> 1,500 fusion isoform variants

gene	type	iscn	type
EED	CNV	11q14.2(85956221-85989580)x7.86275	Amp
ERBB3	CNV	12q13.2(56474031-56494941)x6.03922	Amp
CDK4	CNV	12q14.1(58142051-58146026)x16.5098	Amp
PDGFRA	CNV	4q12(55097714-55161948)x4.5098	Amp
KIT	CNV	4q12(55529114-55599358)x4.35294	Amp
KDR	CNV	4q12(55955826-55972946)x4.98039	Amp
CDKN2A	CNV	9p21.3(21968185-21994410)x0	LOH
TP53	CNV	17p13.1(7572833-7579961)x0	LOH

gene	type	iscn	protein	coding
PDGFRA	CNV	4q12(55097714-55161948)x7.39216		
KIT	CNV	4q12(55529114-55599358)x6.19608		
KDR	CNV	4q12(55955826-55972946)x5.76471		
CHD7	CNV	8q12.2(61653980-61778498)x8.82353		
DICER1	CNV	14q32.13(95556790-95599861)x4.86275		
RB1	CNV	13q14.2(48877952-49054234)x0.0196078		
BAG4 FGFR1	FUSION			
TP53	INDEL		p.Lys320fs	c.957_958insC
MET	SNV		p.Trp1405Ter	c.4215G>A

5.- Visión de futuro

- 1) Se espera abrir otras vías terapéuticas alternativas basadas en terapias biológicas solas o en combinación
- 2) Posibilidad de abrir un ensayo de inmunovirus para osteosarcoma avanzado/metastásico, experiencia en SNC y DIPG



6.- Conclusiones

- 1) La semilla de APU ha generado una **línea de investigación sólida** en nuestro grupo
- 2) Esta ayuda nos ha llevado a conseguir más financiación
- 3) El virus podría aportar **valor añadido al manejo terapéutico** de estos tumores
- 4) El trabajo desarrollado pone las bases para el futuro planteamiento de un **ensayo clínico**
- 5) Se ha conseguido relacionar este proyecto con el uso de herramientas genómicas de implementación clínica y útiles para múltiples tipos de tumores infantiles: **tratamiento personalizado del cáncer pediátrico**

GRACIAS

