

**Proyecto:**  
**Laboratorio de Epigenética del Cáncer Pediátrico del IRB Barcelona**  
**Colaboración Asociación Pablo Ugarte**

## ANTECEDENTES

Según la Organización Mundial de la Salud, **cada año 400.000 niños y adolescentes** (entre 0 y 19 años) **desarrollan cáncer** en el mundo.

El cáncer infantil y juvenil tiene sus raíces en un desarrollo aberrante durante la fase embrionaria. Los tumores infantiles suelen presentar muy pocas mutaciones genéticas, en cambio, se caracterizan por una desregulación epigenética (o mala expresión de los genes) y su ocurrencia suele estar limitada durante un cierto período del crecimiento infantil o juvenil. Por tanto, el cáncer en niños y adolescentes puede considerarse una enfermedad del desarrollo. Sin embargo, el origen exacto de estos tumores sigue siendo uno de los principales enigmas de la oncología pediátrica.

Debido a la relativa falta de alteraciones estructurales, estos tumores son bastante homogéneos y, por lo tanto, deberían ser posibles de erradicar, si entendiéramos de dónde provienen y qué los causa a nivel molecular. Sin embargo, debido a las dificultades éticas y tecnológicas del estudio del desarrollo prenatal, actualmente no entendemos cuándo, dónde y por qué se originan.

Un ejemplo son los tumores rabdoideos malignos (MRT): son cánceres infantiles sorprendentemente simples desde el punto de vista genómico (el 90% de los tumores rabdoideos presentan una única mutación: la inactivación del gen SMARCB1), pero extremadamente agresivos, que surgen casi exclusivamente en los dos primeros años de vida. Los pocos supervivientes de tumores rabdoideos malignos sufren efectos secundarios a largo plazo debidos a los duros regímenes de tratamiento que los curaron. Por ello, existe una necesidad urgente de idear estrategias de tratamiento más efectivas y específicas para combatir esta terrible enfermedad.

## OBJETIVOS

Para abordar este problema, el IRB Barcelona ha inaugurado el Laboratorio de Epigenética del Cáncer Pediátrico, liderado por la Dra. Alexandra Avgustinova, que trabaja para identificar **nuevas estrategias terapéuticas personalizadas y no tóxicas que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes oncológicos pediátricos**. Para ello, el grupo se centra en tres principales líneas de investigación con los siguientes objetivos:

1. Identificar los cambios epigenéticos responsables de la transformación maligna de las células durante el desarrollo. La combinación de edición génica

(CRISPR/Cas9) con técnicas epigenéticas (ATAC-seq, ChIP-seq) permitirá diferenciar los cambios epigenéticos que impulsan la transformación maligna durante el desarrollo de aquellos que no participan en este proceso. De este modo, se identificarán las vulnerabilidades epigenéticas específicas de los tumores pediátricos, que representarán posibles dianas de intervención terapéutica a estudiar.

2. Identificar las células de origen de los tumores pediátricos. El uso de modelos animales transgénicos junto con experimentos de rastreo de linajes (*lineage tracing*) y *profiling* molecular de células únicas permitirá identificar y caracterizar las células en las que se originan los tumores y las vías de señalización involucradas en su iniciación.
3. Identificar fuentes de inmunogenicidad de los cánceres pediátricos. Los cánceres infantiles muestran una dicotomía de fenotipo inmunológico: algunos tienen una abundante infiltración de células inmunes, mientras que otros son completamente fríos (no inmunogénicos). Curiosamente, el infiltrado inmunológico es muy variable incluso dentro de un mismo tipo tumoral, y esta heterogeneidad no se correlaciona con la carga mutacional del tumor. Se estudiarán fuentes alternativas de inmunogenicidad de los tumores pediátricos y se evaluará cómo se podría aprovechar este conocimiento para diseñar nuevas formas de tratamiento.

El equipo de la Dra. Avgustinova aborda estas cuestiones en tumores rabdoideos malignos (MRT), sarcoma de Ewing y osteosarcoma, para expandirlas a otros tipos de cáncer infantil en un futuro próximo.





