

1.- Presentación del proyecto

Nombre del proyecto: **Nuevas estrategias terapéuticas para los PNETs**

Hospital: **Clínica Universidad de Navarra**

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

Personal adscrito: - Marc García Moure (proyecto DOD)

- Marisol Gonzalez-Huarriz (proyecto DOD)

- Lucia Marrodan (personal propio)

- Iker Ausejo (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?

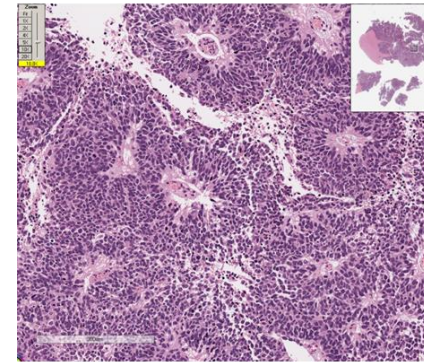
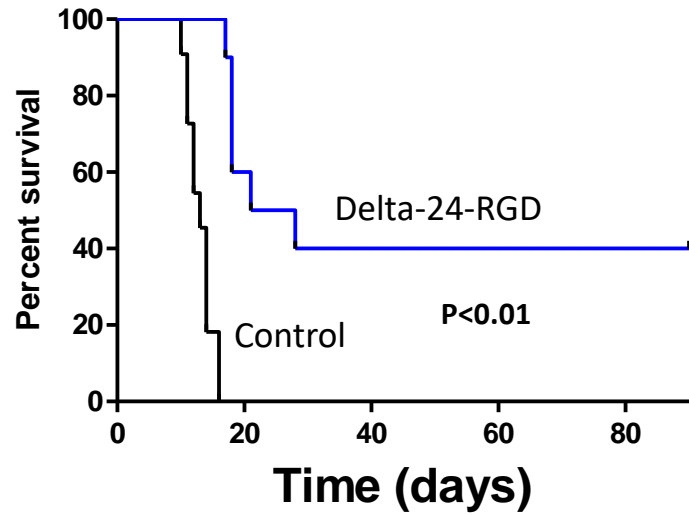
La aportación de la APU/Fuerza Julen nos ha ayudado a establecer las bases del proyecto y a implementar diferentes técnicas sofisticadas.

4.- Logros

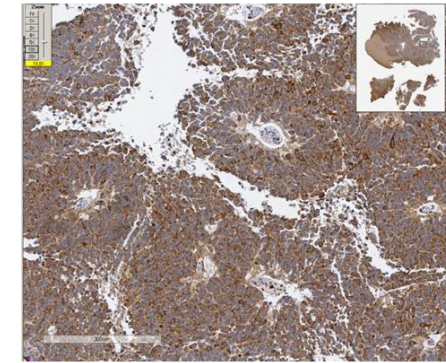
- 1) Desarrollo de herramientas para el estudio de los PNETs
- 2) Evaluación del efecto antitumoral del virus Delta-24-RGD en este tipo de tumor
- 3) Demostración del efecto antitumoral del virus en este tipo de tumores (preclínica)
- 4) Permisos a la Agencia Española del Medicamento para un estudio clínico en PNETs

Delta-24-RGD increased overall survival in vivo in sPNET

PFSK



HE



Lin28A

BT183

Delta-24-RGD → Long-term survivors



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	SOCS2
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	TSLP
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	<u>Gene</u>
CRLF2	MKL1	PLAG1	<u>Expression</u>
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	

> 1,500 fusion isoform variants

PFSK1	PNET	GEN	NUCLEÓTIDO	PROTEÍNA	% MUTACIONAL
MB11801	MUTACIONES	TP53	c.823T>G	p.Cys275Gly	99%
	GAINS	No hay	No hay	No hay	No hay
	LOSSES	No hay	No hay	No hay	No hay
	TRASLOCACIONES	KMT2C PRKAG2	6 7		
		BAG4 FGFR1	1 2		
		CIC DUX4	20 1		

5.- Visión de futuro

- 1) **Se espera abrir otra vías terapéuticas alternativas basadas en terapias biológicas solas o en combinación**
- 2) **Próxima apertura de ensayos en Texas Children's (Houston) y CUN (Pamplona) utilizando virus para estos tumores.**

6.- Conclusiones

- 1) La semilla de APU/Fuerza Julen ha generado una **línea de investigación sólida** en nuestro grupo
- 2) Esta ayuda nos ha llevado a conseguir más financiación
- 3) En la parte de conclusiones científicas el virus podría aportar **valor añadido al manejo terapéutico** de estos tumores
- 4) El trabajo desarrollado pone las bases para el lanzamiento 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

