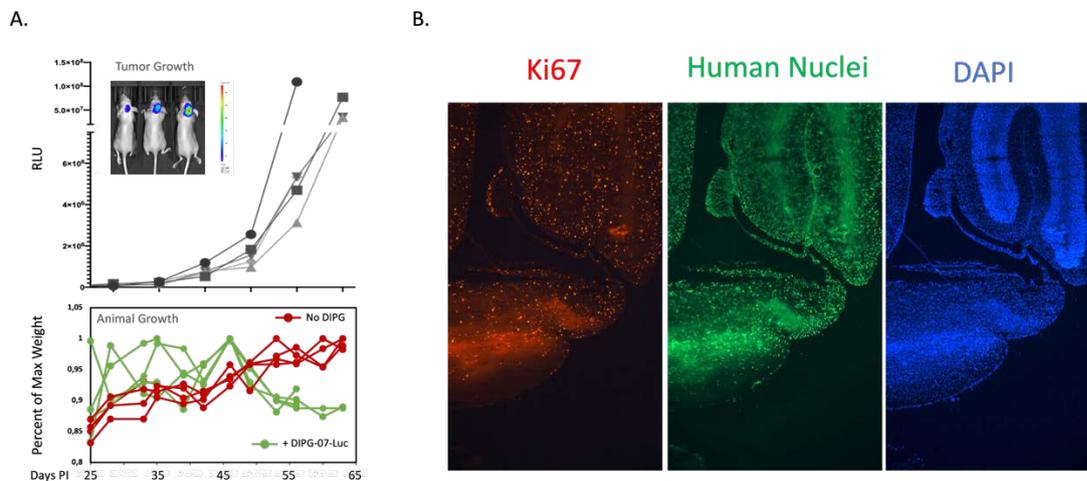


## STOP-DMG



**Figura 1:** Desarrollo de modelos de DMG en xenoinjertos derivados de pacientes. Se inyectaron células HSJD-DIPG-007-Luciferasa diseñadas ortotópicamente en cerebros de ratones. (A) La expresión de luciferasa permite monitorizar el crecimiento de los tumores in vivo a lo largo del tiempo (el panel superior muestra la actividad de la luciferasa medida mediante el Sistema de Imagenología In Vivo (IVIS) durante varios días tras la implantación (PI)). El desarrollo de los tumores cerebrales se confirma además por la pérdida de peso de los animales a lo largo del tiempo en comparación con los ratones control no inyectados (panel inferior). (B) El uso de anticuerpos específicos contra el marcador de proliferación Ki67 (rojo) o el marcador de núcleos humanos (verde) en secciones de cerebros incluidos en parafina muestra la distribución de las células DMG humanas en el cerebro de un ratón receptor, recapitulando el fenotipo difuso de los tumores DMG.

El glioma difuso de la línea media (DMG) es un tumor cerebral pediátrico altamente agresivo que se presenta principalmente en la protuberancia anular y afecta comúnmente a niños de 6 a 12 años. Aproximadamente el 80% de los DMG presentan mutaciones en los genes de la histona H3, en particular H3K27M, que alteran la arquitectura de la cromatina y la regulación génica a través de las proteínas del grupo Polycomb. Este estudio busca identificar nuevas dianas terapéuticas y evaluar su potencial en modelos preclínicos.

Se empleó un enfoque de varios pasos que incluyó: (i) validación in vivo de dianas previamente identificadas mediante xenoinjertos ortotópicos derivados de pacientes (PDOX); (ii) cribado químico de alto rendimiento (HTS) de 4800 compuestos en neuroesferas de DMG para descubrir nuevos candidatos a tratamiento; y (iii) cribado combinatorio para explorar interacciones farmacológicas sinérgicas. La línea celular DMG HSJD-DIPG-007 se diseñó para expresar los reporteros de luciferasa y GFP, lo que permite el seguimiento in vivo y la capacidad de HTS. Estas células establecieron con éxito tumores cerebrales en ratones, lo que permitió el monitoreo del tumor en tiempo real a través de imágenes IVIS y validación histológica utilizando marcadores nucleares y de proliferación específicos de humanos.

El estudio HTS realizado por INNOPHARMA condujo a la identificación de 112 compuestos que redujeron la proliferación de neuroesferas, 22 de los cuales fueron validados en un cribado secundario. Los compuestos seleccionados se están



Biología  
aplicada a la salud

sometiendo a análisis dosis-respuesta, y los candidatos más prometedores se están evaluando in vivo mediante la inhibición de shRNA o inhibidores disponibles. Los primeros resultados in vivo muestran que las líneas de shRNA inducibles replican los resultados fenotípicos observados en los ensayos de neuroesferas.

Esta plataforma integrada, que combina el cribado genético y químico con robustos modelos in vivo, allana el camino para la identificación de estrategias terapéuticas eficaces para la DMG. La colaboración entre el CRG, el HSJD (Barcelona) e INNOPHARMA (Universidad de Santiago de Compostela) es prometedora para traducir estos hallazgos en intervenciones clínicas.