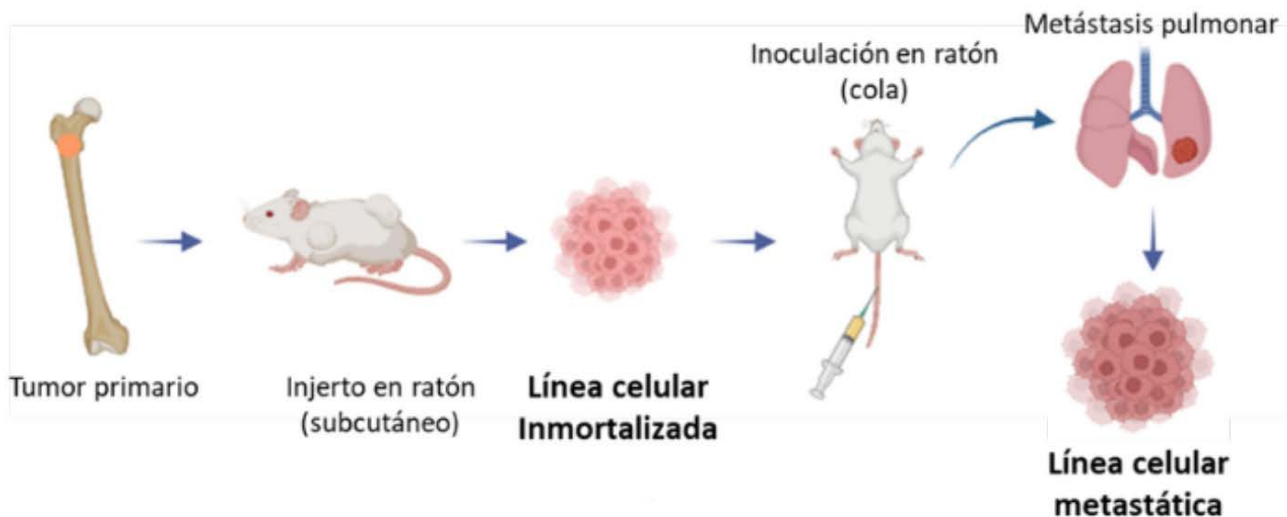




OsteoMetTherapy

En el marco del proyecto OSTEOMET, hemos desarrollado una nueva línea celular de osteosarcoma pediátrico a partir de muestras de tumores de pacientes, logrando que conserve gran parte de las alteraciones del tumor original. Con esta y otras líneas celulares generadas en el laboratorio, hemos realizado cribados masivos con fármacos aprobados por la FDA y con una librería de nuevos compuestos químicos. Después de varias rondas de selección y validación en un conjunto más amplio de líneas celulares, identificamos los compuestos más eficaces y con mayor potencial terapéutico.

A continuación, agrupamos los nuevos compuestos en familias según su estructura química, y evaluamos la actividad de los más prometedores en distintas líneas celulares humanas, analizando sus propiedades farmacológicas en colaboración con InnoPharma (Santiago de Compostela). Como resultado, obtuvimos una lista priorizada de moléculas con un buen equilibrio entre eficacia y farmacocinética, lo que permite avanzar en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el osteosarcoma pediátrico.

Por otro lado, seleccionamos varios fármacos aprobados por la FDA que validamos en modelos celulares humanos, y probamos el candidato más prometedor en modelos animales. Los resultados mostraron una reducción del crecimiento tumoral en algunos modelos derivados de pacientes.

En conclusión, OSTEOMET ha permitido seleccionar nuevas moléculas con potencial terapéutico e identificar fármacos ya empleados en clínica que podrían ser reutilizados como alternativas para tratar el osteosarcoma pediátrico.

Generación de líneas celulares derivadas de pacientes.

Hemos generado una nueva línea de osteosarcoma pediátrico humano derivada de un PDX (Figura 1) con un perfil genético que reproduce las alteraciones presentes en el tumor según análisis de Cytoscan HD.

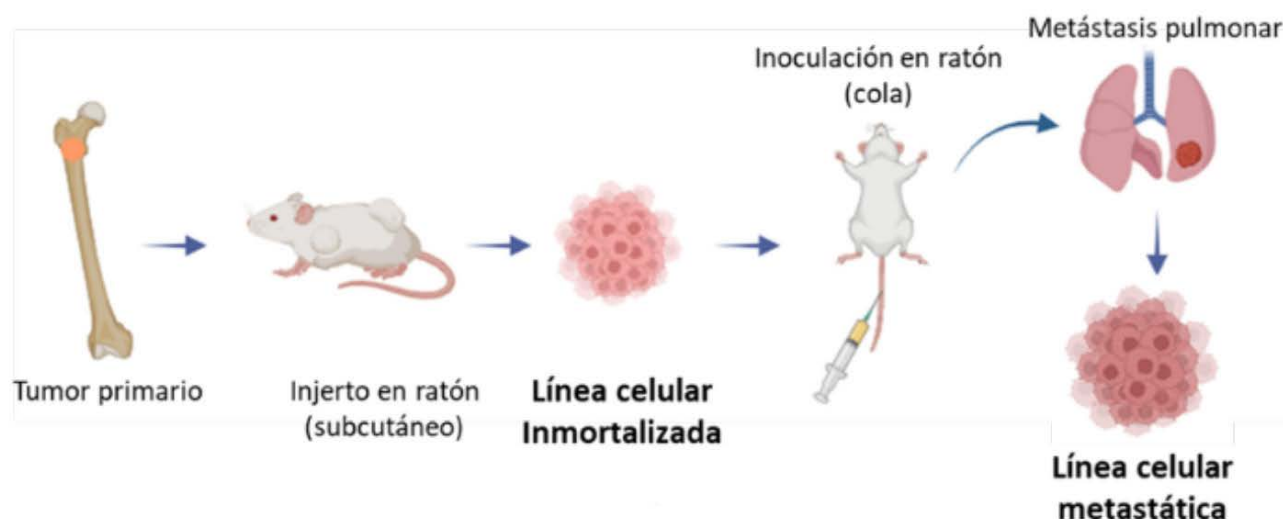


Figura 1. Esquema mostrando el proceso para la obtención de las líneas celulares derivadas de tumores humanos.

Además, hemos generado derivados metastáticos de las líneas celulares que junto con las líneas parentales correspondientes se están caracterizando en términos de su respuesta a fármacos.

Realización de cribados masivos empleando líneas celulares derivadas de pacientes.

Hemos realizado cribados masivos empleando dos librerías de compuestos: la librería FDA (aproximadamente 2.000 compuestos) incluye fármacos ya aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de distintas patologías. Estos fármacos pueden ser fácilmente redirigidos hacia el tratamiento del osteosarcoma pediátrico, al haber abundante información clínica disponible. Por otro lado, la librería 50k se compone de alrededor de 50.000 compuestos con una gran diversidad química, entre los cuales esperamos encontrar nuevas moléculas potencialmente útiles para el tratamiento de esta enfermedad.

Estas dos librerías se utilizaron para realizar cribados masivos (*high-throughput screenings*, HTS) empleando inicialmente tres modelos celulares de osteosarcoma. Tras un primer cribado empleando ambas librerías, los compuestos capaces de disminuir significativamente la viabilidad en al menos uno de los tres modelos celulares fueron seleccionados para un nuevo experimento de validación y dosisrespuesta. Esto nos permitió seleccionar compuestos de las librerías FDA y 50k, que resultan eficaces en al menos uno de los tres modelos celulares empleados. Los compuestos seleccionados fueron empleados en un segundo cribado masivo usando un panel más amplio de líneas celulares y la inducción de muerte celular como parámetro.

Los resultados de estos cribados nos permitieron seleccionar familias químicas potencialmente interesantes. Hemos empezado a caracterizar algunos miembros representativos de estas familias, determinando sus propiedades fármaco-cinéticas (en colaboración con InnoPharma, USC), así como su capacidad citostática y citotóxica en distintos modelos celulares.

Por otro lado, hemos seleccionado 8 compuestos de la librería FDA, en base a su capacidad citostática y citotóxica. Estos compuestos han sido validados en distintos modelos celulares, calculando los valores de IC50 y realizando ensayos de muerte celular. Estamos evaluando posibles sinergias entre estos compuestos y los fármacos usados actualmente en la práctica clínica.

Ensayos *in vivo*.

En función de los resultados en líneas celulares, hemos seleccionado uno de los compuestos más prometedores de la librería FDA para realizar ensayos en ratones utilizando PDXs procedentes de distintos pacientes. Los resultados apoyan que el compuesto elegido provoca un retraso en el crecimiento tumoral en los ratones tratados con respecto al grupo sin tratar. Estos resultados validan el proceso usado en el proyecto y animan a la validación de otros hits identificados en los cribados.