



# RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## CERCA D'ARNs NO CODIFICANTS, COM NOUS BIOMARCADORS I DIANES, PER MILLORAR LA RESPOSTA AL TRACTAMENT AMB IBRUTINIB EN LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA

**Dr. Luis Hernández Pous**

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

**Dr. Valter Gattei**

IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Itàlia

---

### Quin era l'objectiu del projecte?

Identificar lncRNAs/miRNAs involucrats en la regulació de vies moleculars modulades per factors secretats pel microambient tumoral i que contribueixen a l'augment de la proliferació i la supervivència de les cèl·lules de LLC. Aquests lncRNAs poden ser a més dianes per a tractaments addicionals que millorin la sensibilitat a drogues com l'Ibrutinib, que també bloqueja algunes de les vies moleculars involucrades.

### Què ha descobert?

Un bon nombre de ncRNAs (lncRNAs + miRNAs) l'expressió dels quals canvia en les cèl·lules de LLC en resposta a determinats factors del microambient del nostre model in vitro. Entre aquestes, pel que fa als lncRNAs, n'hem pogut seleccionar tres amb potencial funció en vies moleculars d'importància en les cèl·lules tumorals de LLC i que tenen poder predictor d'agressivitat quan es mesura la seva expressió directament en els pacients. A més, aquests candidats han pogut ser estudiats amb més detall en una línia cel·lular de LLC i hem pogut demostrar que realment estan controlant l'expressió de gens clau per a la proliferació i supervivència de les cèl·lules d'aquest tumor. Entre els gens regulats per aquests lncRNAs s'inclouen diferents precursors de miRNAs i en particular el del miR-155 apareix fortament

influït de forma directa per l'expressió dels tres candidats, suggerint que part de la seva capacitat oncogènica està relacionada amb la inducció de la sobreexpressió d'aquest microRNA. De forma concordant l'anàlisi global de microRNAs ha mostrat que el miR-155 forma part del grup de microRNAs que la seva expressió canvia en resposta a factors del microambient i també hem vist que la seva expressió té valor pronòstic tant en LLC com en altres neoplàsies limfoides. En global, en aquests projecte hem pogut caracteritzar de forma detallada els RNA no codificants que es modulen en limfòcits de LLC per la influència del microambient normal i que regulen processos moleculars relacionats amb proliferació i supervivència, de forma que els fan dianes d'interès per cotractaments amb Ibrutinib en aquesta malaltia.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

Donat que l'expressió de lncRNAs/miRNAs pot ser reduïda in vitro però també in vivo mitjançant molècules anomenades Gapmers, la identificació d'aquestes dianes esperem que pugui ser transferida en un futur proper en cotractments que incloguin aquestes molècules actuant sobre dianes com les caracteritzades en el present projecte, per augmentar la sensibilitat al tractament amb drogues com l'Ibrutinib.