



Prevention of Neuroblastoma Relapses – FIGHT KIDS CANCER

Investigador: Dr. Rogier Versteeg

Centro: Amsterdam University Medical Center (UMC), Netherlands

Investigadores Colaboradores:

Dr. Johan van Nes, Dra. Ellen Westerhout, Dr. Jan Koster (Amsterdam UMC, Netherlands)

Prof. Dra. Angelika Eggert, Prof. Dr. Hedwig Deubzer, Prof. Dr. Johannes Schulte (Charité- Universitätsmedizin Berlin, Germany)

Dr. Simon Haas, Dra. Stefanie Grosswendt (Berlin Institute of Health/Charité- Universitätsmedizin Berlin, Germany).

Introducción

El **neuroblastoma** es uno de los tumores más frecuentes y agresivos de la infancia. Aunque muchos niños logran una **remisión completa** tras recibir quimioterapia, cirugía, radioterapia e inmunoterapia, la mayoría de los casos de **alto riesgo** acaban recayendo. Estas recaídas son el gran problema clínico: aparecen cuando unas pocas células tumorales logran sobrevivir a los tratamientos y, con el tiempo, vuelven a crecer convertidas en una enfermedad resistente.

Durante décadas se pensó que estas recaídas se debían a la aparición de **nuevas alteraciones genéticas** que hacían a las células más fuertes frente a los fármacos. Sin embargo, las investigaciones más recientes del grupo del **Prof. Rogier Versteeg** (Amsterdam UMC y Charité de Berlín) revelan que esa explicación no basta: los cánceres en recaída no presentan tantas mutaciones nuevas como se esperaba.

La clave parece residir en algo mucho más dinámico: la **plasticidad celular**. Las células del neuroblastoma pueden adoptar dos estados distintos, casi como si tuvieran una doble personalidad: las células **adrenérgicas (ADRN)**, más maduras y responsables de producir adrenalina, y las células **mesenquimales (MES)**, más inmaduras, resistentes a los tratamientos y con una sorprendente capacidad de transformación. Ambos tipos pueden **convertirse el uno en el otro**, lo que permite al tumor adaptarse y sobrevivir.

Las investigaciones del equipo de Versteeg mostraron que las células MES resisten tanto la quimioterapia como las terapias dirigidas, y que podrían ser las responsables de **provocar las recaídas**. De hecho, en modelos experimentales, se ha demostrado que, al añadir a la terapia convencional un segundo fármaco que eliminaba las células MES, las recaídas se retrasaban notablemente.

Esta observación abre una posibilidad revolucionaria: **una terapia dual** que ataque a ambos tipos celulares, evitando que las células resistentes vuelvan a encender la enfermedad.

El proyecto

El proyecto busca **comprobar si una terapia combinada puede prevenir las recaídas** en este cáncer infantil tan agresivo. Para ello, los equipos investigadores probarán en modelos de neuroblastoma la combinación de **Lorlatinib**, que elimina las células adrenérgicas, y un nuevo medicamento, capaz de inducir la muerte de las células mesenquimales.

Además, analizarán muestras de **médula ósea** de pacientes con metástasis para confirmar si estas células



Hazte socio



resistentes están presentes y sobreviven durante el tratamiento, lo que permitiría **trasladar los resultados al ámbito clínico**.

Si la estrategia resulta eficaz, el proyecto sentará las bases para **un futuro ensayo clínico** que combine ambos fármacos, con el objetivo de impedir que el neuroblastoma vuelva a reaparecer. Más allá de este tumor, los resultados podrían servir de modelo para abordar la **resistencia terapéutica** en otros tipos de cáncer.