ENCOURAGER

Convocatoria Fight Kids Cancer 2023

Investigador: Dra. Ana Guerreiro
Centro: University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
Investigadores Colaboradores: Dra. Florence Cavalli (Institute Curie, Paris, France).

Introducción

Cada año, más de 2.500 niños y adolescentes en Europa son diagnosticados con tumores cerebrales, la principal causa de muerte por cáncer en la infancia. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes no logra superar la enfermedad debido a recaídas y resistencia a las terapias.

En los últimos años, el conocimiento de las alteraciones moleculares de los tumores ha permitido desarrollar terapias dirigidas, diseñadas para atacar alteraciones genéticas específicas del cáncer. Estas terapias de precisión han supuesto una auténtica revolución, ofreciendo tratamientos personalizados para niños con tumores de alto riesgo que ya no responden a las terapias convencionales. Sin embargo, su eficacia sigue siendo limitada: mientras algunos pacientes experimentan mejoras notables, otros no responden, y en muchos casos los tumores vuelven a crecer debido al desarrollo de resistencia frente al fármaco.

La clave está en que los tumores no son entidades uniformes. Están formados por una gran variedad de células que se comportan de manera distinta, lo que les permite adaptarse y que algunas de ellas escapen de los tratamientos. Hasta ahora, las técnicas habituales de análisis no permitían detectar con precisión estas poblaciones resistentes, ya que estudian el tumor de forma global. El proyecto **ENCOURAGER**, liderado por la **Dra. Ana Guerreiro Stücklin** (Hospital Infantil Universitario de Zúrich) y la **Dra. Florence Cavalli** (Institut Curie, París), propone una nueva aproximación: observar los tumores a nivel de célula individual para descubrir cómo surgen y evolucionan las células que escapan a los tratamientos. El objetivo último es diseñar estrategias que impidan esta resistencia y mejoren el pronóstico de los niños con gliomas, los tumores cerebrales más frecuentes en la infancia

El proyecto

ENCOURAGER combina la experiencia clínica y científica de dos centros europeos de referencia para estudiar los mecanismos que provocan la resistencia a las terapias dirigidas en gliomas pediátricos. Estos tumores presentan una enorme diversidad genética y biológica, lo que complica su tratamiento. A pesar de que se han identificado puntos débiles de estos tumores, potencialmente tratables con terapias dirigidas, los resultados clínicos siguen siendo pobres, especialmente en los gliomas agresivos.

El proyecto se apoya en tecnologías de última generación como la secuenciación de célula única (single-cell sequencing), que permite analizar individualmente miles de células tumorales para observar cómo cambian durante el tratamiento. Esto permitirá descubrir cómo algunas células aprenden a resistir los fármacos y sobreviven, originando las recaídas. Los principales objetivos del proyecto son:

1. **Seguir la evolución de los tumores bajo tratamiento.**
   Se emplearán modelos derivados de pacientes (xenoinjertos y cultivos tumorales) tratados con terapias dirigidas. Se analizarán en distintos momentos del tratamiento para identificar las rutas moleculares que las células utilizan para adaptarse y generar las resistencias.

2. **Identificar las células resistentes en muestras humanas.**
   Utilizando muestras de pacientes que respondieron o no a las terapias dirigidas, se aplicarán técnicas de secuenciación para analizar el ADN de las células tumorales de ambas situaciones. Esto permitirá reconocer señales biológicas que predicen la falta de respuesta o la aparición de resistencia.

3. **Validar nuevas estrategias terapéuticas.**
   Los mecanismos de resistencia descubiertos se atacarán experimentalmente combinando distintos fármacos, con el fin de acabar con estas células y evitar las recaídas.

El proyecto aspira a **transformar la manera en que se diseñan las terapias dirigidas en oncología pediátrica**. Al descifrar cómo y por qué las células tumorales desarrollan resistencia, se podrán anticipar esos mecanismos y prevenirlos desde el inicio del tratamiento.

Además, los resultados servirán como base para futuros **ensayos clínicos personalizados**, en los que las terapias se ajusten al perfil molecular de cada tumor. ENCOURAGER no solo busca mejorar la supervivencia de los niños con gliomas, sino también **reducir los efectos secundarios** al optimizar el uso de tratamientos de precisión.

Avances recientes

En ENCOURAGER, el equipo ya ha conseguido observar con mucho detalle cómo algunas células de glioma pediátrico se adaptan a los tratammientos. Han visto que las células no siempre resisten porque aparezcan nuevas mutaciones en sus genes que les permitan adaptarse, sino porque cambian temporalmente su comportamiento: primero activan señales que inflaman el tejido a su alrededor y ponen en marcha mecanismos de supervivencia, y más adelante activan otras herramientas que les ayudan a aguantar el tratamiento.

Lo interesante es que algunos de estos cambios desaparecen al retirar el fármaco, lo que apunta a una resistencia reversible. Además, ya han creado modelos en el laboratorio y en animales para seguir este proceso en el tiempo, y han analizado muestras de tumores de 8 pacientes para comparar tumores iniciales y recaídas.

El proyecto ha necesitado ajustar tiempos y técnicas por la dificultad de estos análisis célula a célula, pero ya está generando datos muy valiosos para diseñar combinaciones de fármacos que bloqueen esas vías de escape antes de que el tumor vuelva a crecer.