Prevention of Neuroblastoma Relapses

Convocatoria Fight Kids Cancer 2022

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 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.

Avances recientes

En Prevention of Neuroblastoma Relapses, se puso a prueba la estrategia inicial con el fármaco previsto para eliminar las células más resistentes. Lamentablemente, aunque en modelos de laboratorio retrasó algo la recaída, no fue lo suficiente como para justificar su avance hacia pacientes.

Aun así, el equipo ha sabido reconducir el trabajo hacia una pregunta clave: qué células sobreviven al tratamiento y vuelven a impulsar el tumor. Para responderla, han creado modelos nuevos que reproducen mucho mejor lo que ocurre en la clínica: el tumor responde al tratamiento, queda en niveles muy bajos, vuelve a crecer y, tras varios ciclos, se hace resistente.

Con estos modelos han podido estudiar más de 200.000 células tumorales y más de 2.000 millones de moléculas de ARN, siguiendo el proceso completo de tratamiento, recaída y resistencia. Los primeros resultados sugieren que las células más plásticas y resistentes sí pueden tener un papel importante en la recaída, aunque probablemente no sean la única causa.
El proyecto deja una herramienta muy valiosa: un modelo para estudiar cómo nace la recaída y para probar, de forma más realista, combinaciones de fármacos que intenten evitarla.