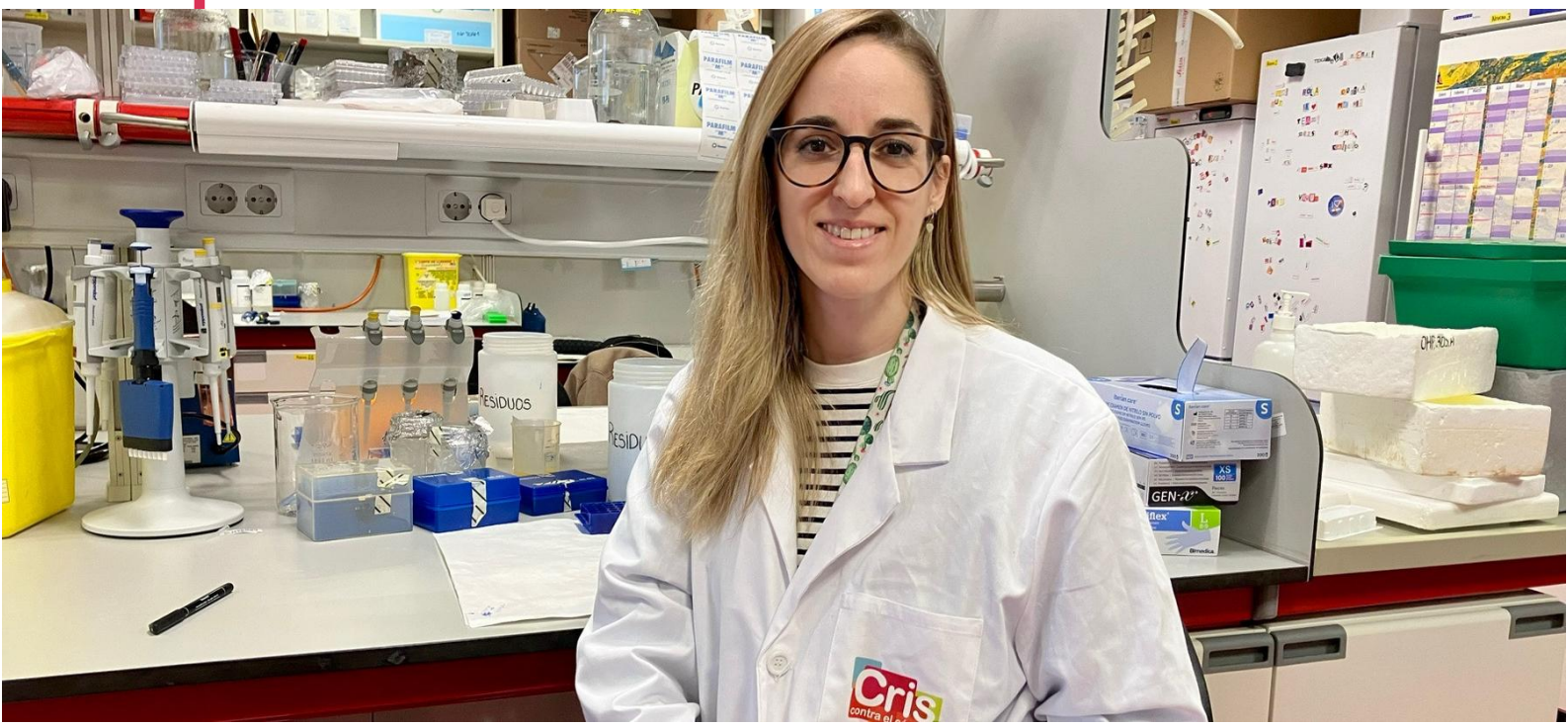
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Neuroblastoma

Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil



Investigadores Principales: Dra. Adriana Mañas, Dra. Lucía Fernández, Dr. Antonio Pérez.
Instituciones: Instituto de Investigación Sanitaria IdiPAZ, Madrid – Hospital Universitario La Paz, Madrid – Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

El neuroblastoma es un tipo de tumor que principalmente afecta a niños por debajo de los cinco años de edad, y representa casi un 9% de todos los casos de cáncer infantil en España. Se origina a partir de células nerviosas inmaduras, los neuroblastos, unas células que dan lugar a las neuronas y fibras nerviosas. Normalmente estas células están presentes en el feto, cuando son necesarias, y después del nacimiento desaparecen o maduran a neuronas. Sin embargo, en algunos niños estos neuroblastos no desaparecen, y como tienen gran capacidad para dividirse, pueden producir tumores.

Los neuroblastos que dan lugar al neuroblastoma son los que componen el llamado sistema nervioso simpático, que controla funciones básicas como la respiración, frecuencia cardíaca, presión arterial y los niveles de ciertas hormonas. Por esta razón, estos tumores pueden aparecer en muchas zonas del cuerpo como las glándulas suprarrenales y zonas próximas a la médula espinal. Además, tienden a diseminarse,

Última actualización: Junio 2026

principalmente a los huesos, pero también a la médula ósea, el hígado y otras partes del cuerpo.
Uno de los principales problemas de esta enfermad es que, cuando provoca síntomas y se diagnostica, generalmente ya ha producido metástasis y, cuando esto ocurre, el pronóstico empeora considerablemente. Por eso, es fundamental buscar formas eficaces de tratar el neuroblastoma y, en especial, sus metástasis.

El equipo del Dr. Antonio Pérez, pionero en España en el uso de terapias celulares contra el cáncer infantil, desarrolla un proyecto que utiliza células del sistema inmunitario para reconocer y eliminar de forma más eficaz las células de neuroblastoma, incluso cuando ya se ha producido metástasis.

El Proyecto

Los investigadores han desarrollado varias líneas de trabajo para mejorar las opciones de tratamiento actual del neuroblastoma y hacerlo más vulnerable a la respuesta inmunitaria:
1. Desarrollo de terapias CAR-T especiales, las Células GABI (Terapia CAR-NKG2D): Se diseñan linfocitos armados con un receptor NKG2D que reconoce moléculas de estrés celular que abundan en el neuroblastoma. Estas células GABI combinan lo mejor de dos tipos de células inmunitarias diferentes: la potencia de las NK con la capacidad de multiplicación y memoria de las T.

2. Nueva estrategia para hacer visible el tumor a través de la epigenética: Se emplean fármacos epigenéticos (que modifican cómo las células leen el ADN), que restauran la presencia de determinadas moléculas en la superficie tumoral. De este modo, las células GABI pueden reconocer y destruir con eficacia las células tumorales que, de otro modo, permanecerían ocultas.

3. Combinación con anticuerpos anti-GD2: Incorporar estos anticuerpos al tratamiento con células GABI potencia la eliminación del tumor y favorece la respuesta inmunitaria.

4. Ferroptosis para potenciar la respuesta: El hierro es fundamental en la multiplicación de las células, pero es muy tóxico si se acumula en ellas. La Dra. Mañas ha demostrado que las células de neuroblastoma acumulan mucho hierro; por tanto, quiere llevar al límite esta situación, forzando, mediante fármacos, a que la acumulación de hierro sea mayor de la que puedan manejar y mueran, en un fenómeno llamado ferroptosis. Además, cuando las células mueren por ferroptosis llaman mucho la atención de las células NK, que ayudarían a acabar de terminar con el tumor.

5. Modelos 3D y PDX como plataforma de validación: Se desarrollarán cultivos tridimensionales, lo que denominamos organoides, y modelos animales PDX (por sus siglas en inglés, Patient-Derived Xenografts) derivados de tumores de pacientes, tanto de neuroblastoma como de otros tumores sólidos, para recrear fielmente la complejidad del ambiente tumoral. Estos modelos funcionan como avatares del paciente: reproducen sus tumores, permiten experimentar sobre ellos, y se puede incluso determinar lo que potencialmente le podría funcionar mejor a una persona con

ese tipo de tumor. De esta forma, se pretende testar terapias de forma muy personalizada y segura, antes de llegar a los pacientes.

Avances recientes

Durante el último año, el equipo de la Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil ha avanzado muy positivamente en el estudio del neuroblastoma y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

Hacer visible el neuroblastoma a las células CAR-T

Uno de los principales resultados acaba de publicarse en la revista *Journal of Translational Medicine*. El estudio analiza una terapia CAR-T que utiliza el receptor NKG2D para reconocer distintas señales de peligro presentes en la superficie de las células tumorales.

El problema es que las células de neuroblastoma pueden reducir estas señales y, de este modo, pasar más desapercibidas para el sistema inmunitario. El equipo ha comprobado que la presencia de estas moléculas varía mucho entre pacientes y modelos de neuroblastoma, lo que puede limitar la eficacia de las células CAR-T/NKG2D.

Para hacer el tumor más visible, los investigadores han utilizado ácido valproico y tazemetostat, dos fármacos que modifican la manera en la que las células leen determinados genes. Ambos aumentaron la presencia de las moléculas reconocidas por NKG2D y mejoraron la capacidad de las CAR-T para destruir el neuroblastoma, tanto en experimentos de laboratorio como en modelos animales.

Estos resultados se han confirmado también en organoides derivados de tumores de pacientes, modelos tridimensionales que conservan mejor la diversidad y la estructura del neuroblastoma real. Tras el tratamiento, las células CAR-T penetraron mejor en los organoides, se activaron con mayor intensidad y consiguieron eliminar más células tumorales.

Entre los fármacos estudiados, el ácido valproico ha mostrado resultados especialmente prometedores. Además de aumentar la eficacia de las CAR-T, presenta actividad directa contra las células de neuroblastoma. Por ello, el equipo está estudiando si podría utilizarse en determinados casos como terapia individual o formando parte de una estrategia combinada.

Los investigadores han realizado también experimentos prolongados en los que las mismas células CAR-T se enfrentan repetidamente a nuevas células tumorales. La combinación con ácido valproico permitió que destruyeran una mayor cantidad de tumor que las CAR-T administradas solas. Sin embargo, al reconocer y atacar más células, también se activaron de manera más intensa y terminaron agotándose antes. Este resultado ayudará a ajustar las dosis y el orden de administración para aprovechar al máximo el tratamiento.

Utilizar la ferroptosis para atraer a las células NK

La segunda línea del proyecto, denominada iroNKILLER, busca aprovechar una forma de muerte celular llamada ferroptosis. Este proceso se produce cuando el hierro favorece una acumulación de daño que la célula ya no puede controlar. Además de destruir el tumor, la ferroptosis puede generar señales que atraigan y activen al sistema inmunitario.

El equipo está probando una colección de doce fármacos en organoides de neuroblastoma para identificar cuáles aumentan las señales, relacionadas con ferroptosis, que permiten a las células NK reconocer el tumor. El candidato más prometedor hasta el momento es un medicamento utilizado contra determinadas enfermedades infecciosas, que aprovecha precisamente la elevada presencia de hierro.

En los modelos estudiados, este medicamento ha aumentado varias de las señales reconocidas por las células NK y parece favorecer también su entrada en el tumor. El objetivo no sería utilizarlo a las dosis habituales de otros tratamientos, sino administrarlo en cantidades más bajas para preparar el neuroblastoma antes de aplicar la terapia celular.

Antes de avanzar, los investigadores necesitan comprobar que estos fármacos no dañan también a las células NK. Los primeros experimentos indican que algunos pueden combinarse con ellas sin reducir su actividad, aunque los resultados deberán confirmarse en células NK recién obtenidas de donantes y en modelos más complejos. Los siguientes pasos serán ampliar el número de señales analizadas, confirmar qué fármacos favorecen mejor la infiltración de las células NK y seleccionar las combinaciones más eficaces para continuar su desarrollo.

Crear modelos que reproduzcan los tumores de cada paciente

El equipo ha avanzado también en la creación de modelos PDX, derivados de muestras de tumores obtenidas durante la cirugía de los pacientes. Estos modelos mantienen muchas de las características del tumor original y permiten probar tratamientos sin exponer al niño a terapias que no se sabe si, para su caso, van a ser realmente efectivas.

La Unidad ha optimizado el circuito de recogida y procesamiento de muestras junto con los equipos de Cirugía Pediátrica y Anatomía Patológica. Ya ha recibido más de 80 muestras procedentes de 69 pacientes y correspondientes a 17 tipos diferentes de tumores. Aproximadamente un tercio son neuroblastomas y otro tercio, sarcomas.

Hasta el momento se han implantado 23 muestras y se han establecido con éxito cinco modelos: uno de neuroblastoma, tres de osteosarcoma y uno de rabdomiosarcoma. Conseguir que estos tumores crezcan es especialmente difícil porque muchas muestras proceden de pacientes que ya han recibido quimioterapia y contienen pocas células capaces de mantener el tumor.

Además de los modelos PDX, la Unidad quiere generar organoides a partir de estos modelos y establecer en IdiPAZ una plataforma estable de biomodelos pediátricos. Este banco permitirá compartir modelos con otros investigadores y evaluar de manera más rápida nuevas combinaciones de fármacos y terapias celulares.

Una investigación orientada a cada paciente

La estrecha conexión entre el laboratorio y el hospital permite utilizar estos modelos en pacientes con tumores especialmente complejos. Por ejemplo, en un caso de cáncer cerebral, el equipo analizó las características del tumor, probó distintos tratamientos en modelos de laboratorio y evaluó unas células CAR-T/NKG2D fabricadas específicamente para la paciente.

El equipo estudia también un caso excepcional de neuroblastoma diagnosticado en una mujer de 70 años. El neuroblastoma es muy infrecuente a estas edades y esta paciente ha presentado una evolución mucho más lenta de lo habitual. Los análisis han revelado una elevada infiltración de macrófagos, un tipo de célula inmunitaria, con características potencialmente antitumorales, que podría contribuir a mantener controlado el crecimiento de la enfermedad.

Esta muestra ofrece una oportunidad muy poco frecuente para comprender por qué algunos tumores evolucionan de forma menos agresiva. El equipo está trabajando para estudiar sus alteraciones, así como la composición de las células inmunitarias presentes en el tumor.

Conocer mejor el entorno inmunitario de los tumores infantiles

Por último, los investigadores están poniendo a punto técnicas que permiten analizar simultáneamente distintos tipos de células dentro de una misma muestra. Así podrán estudiar no solo las células tumorales, sino también los linfocitos, macrófagos y otras células que las rodean.

El objetivo es comprender cómo se organiza el entorno inmunitario de los distintos tumores pediátricos y descubrir por qué algunos favorecen una respuesta inmune eficaz mientras otros consiguen bloquearla. Esta información ayudará a seleccionar mejor las terapias celulares y a diseñar combinaciones adaptadas a las características de cada tumor.

En conjunto, el proyecto muestra la importancia de seguir investigando para ofrecer nuevas oportunidades a los niños con neuroblastoma, especialmente a aquellos cuyo tumor no responde a los tratamientos disponibles o vuelve a aparecer. Cada nuevo conocimiento permite comprender mejor la enfermedad y avanzar hacia terapias más eficaces, seguras y adaptadas a las necesidades de cada paciente.