

1.- Presentación del proyecto

Nombre: “Del paciente al laboratorio, un camino bidireccional: neuroblastoma diseminado de mal pronóstico como modelo de terapia individualizada”

Hospital: La Fe

Investigador/a Principal: Adela Cañete y Jaime Font de Mora.

Coordinador/a: Adela Cañete.

Personal adscrito: Désirée Ramal. Victoria Castel. Antonio Juan.

•**Población de estudio**: Niños y adolescentes con neuroblastoma de alto riesgo

•**Propuesta**: Conocer al máximo la biología del tumor/metástasis de todos los pacientes de alto riesgo al diagnóstico y/o en la recaída en vías que, pueden estar alteradas en estos pacientes.

Existen fármacos nuevos dirigidos contra ellas, que se podrían usar llegado el caso. Además, los hallazgos en el tumor servirían como biomarcadores para evaluar la eficacia del tratamiento.

•**Vías propuestas**:

- 1/ Alteraciones en el cromosoma 11q (diana: parp)
- 2/ Vía PI3K/AKT,
- 3/ Metilación.

2.- Necesidades previas del proyecto:

- Nuestro equipo da soporte desde 1987 a todos los centros donde se tratan niños con neuroblastoma: facilitamos los estudios diagnósticos, coordinamos ensayos clínicos y asesoramos en caso de recaídas. [Personal de apoyo a la investigación clínica.](#)
- Financiamos el [transporte](#) de muestras desde los hospitales hasta los 2 laboratorios de referencia (HCU y La Fe) en todo momento.
- Realizamos los estudios diagnósticos en tumor, médula ósea (EMR) y sangre periférica al diagnóstico y la recaída. [Cariotipo molecular, NGS.](#)
- Desarrollamos investigación traslacional en el laboratorio de Biología Celular y Molecular del Cáncer del GICT-Cáncer IIS La Fe (Dr. Font de Mora). [Material fungible](#)

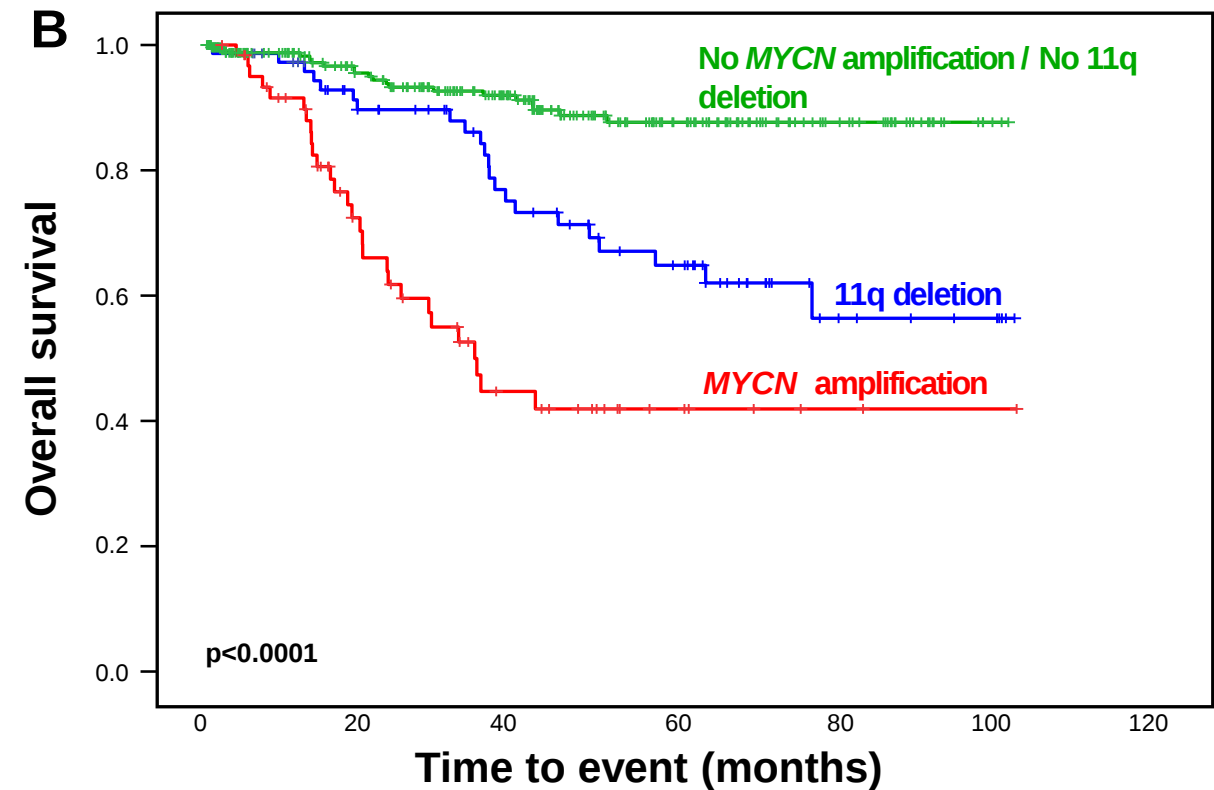
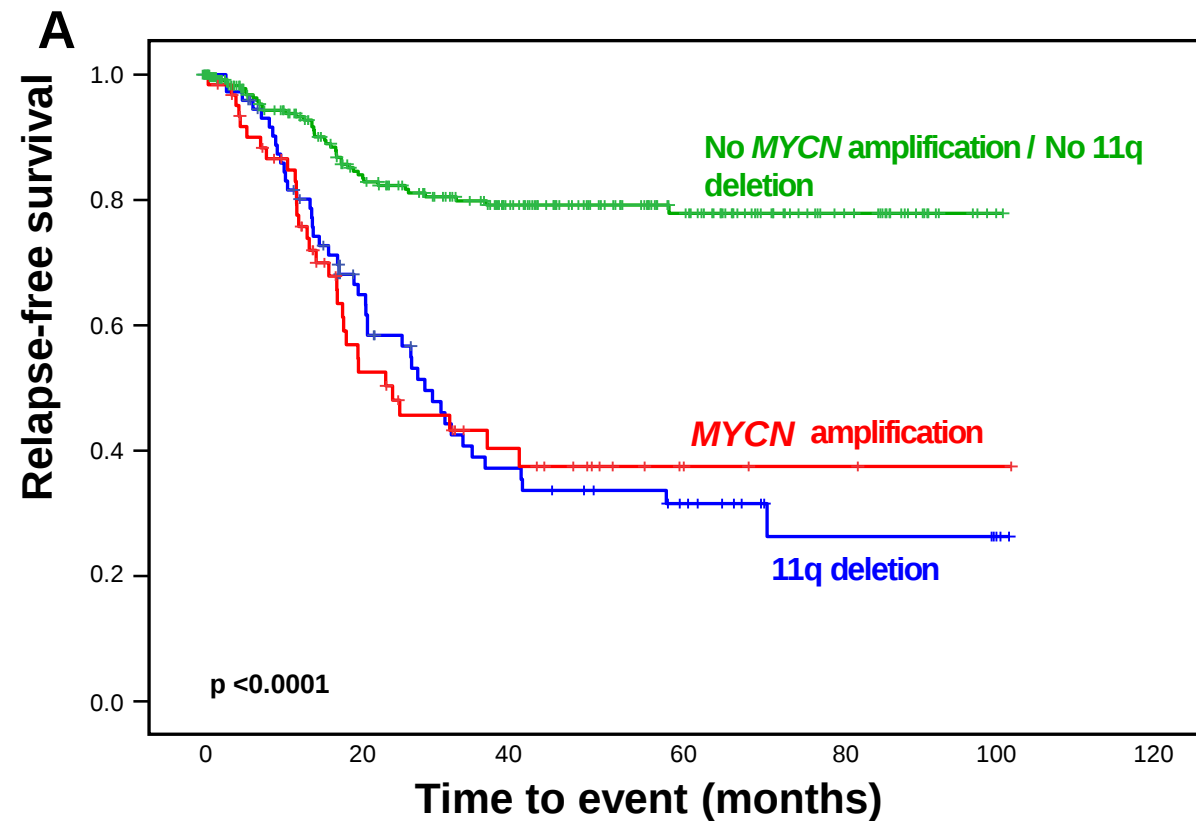
3.- ¿En qué os ayuda APU?

- Mantener personal de apoyo en la investigación.
- Financiando el transporte de muestras a los laboratorios.
- Financiando los estudios de cariotipo molecular y NGS a los pacientes diagnosticados de neuroblastoma.
- Financiando el material fungible (LC, MC, ratones...) para el subproyecto 11q.

4.- Logros:

- Desde 2013 a 2018 hemos caracterizado un total de 260 pacientes, de ellos:
 - Pacientes de alto riesgo: 73 pacientes.
 - Pacientes con recaída: 68 pacientes.
- Hemos asesorado en 282 segundas consultas (2012-2018).
- Hemos demostrado que los niños con neuroblastoma y delección del 11q tienen una supervivencia menor.

Los niños con neuroblastoma con **11q-** viven menos que los que no la presentan



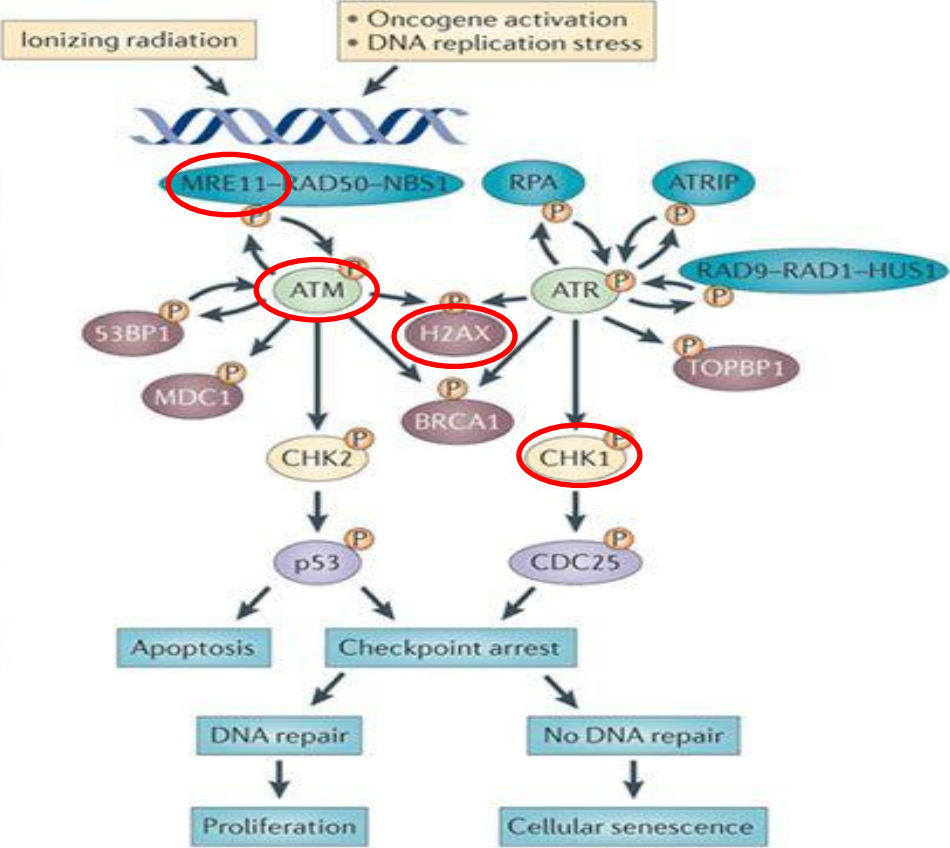
n = 416

(2008-2016 Spanish Neuroblastoma Registry)

4.- Logros:

- Desde 2013 a 2018 hemos caracterizado : 260 pacientes.
 - pacientes de alto riesgo: 73 pacientes.
 - Pacientes con recaída: 68 pacientes.
- Hemos asesorado en 282 segundas consultas.
- Hemos demostrado que los niños con neuroblastomas con delección del 11q tienen una supervivencia menor.
- Hemos demostrado que tumores con dicha alteración son más sensibles al tratamiento con olaparib (inh PARP) y TMZ
Clin Cancer Res. 2017 Nov 15;23(22):6875-6887.

Chr 11q22.3 – 23.3



Nature Reviews | Cancer

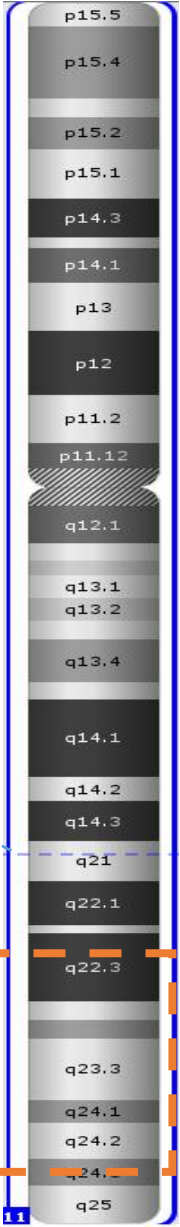
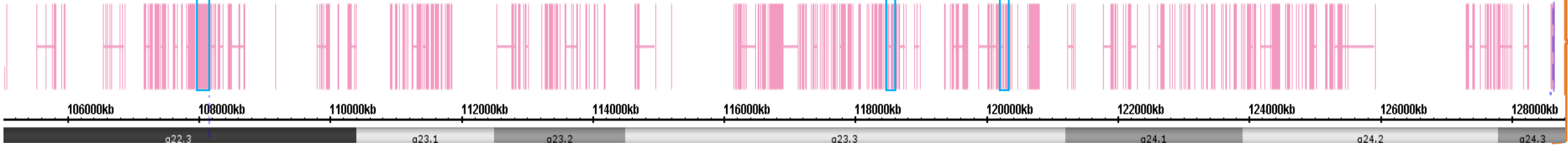
ATM

>200 genes

H2AFX

CHEK1

MRE11A



Nuestras células tienen mecanismos para reparar el DNA, de los daños que sufre (por ejemplo la radiación UV), con dos vías de reparación:
- Vía A (ATM) y vía B (PARP).

Célula Normal

Funcionamiento completo de los sistemas de reparación



AB



AB

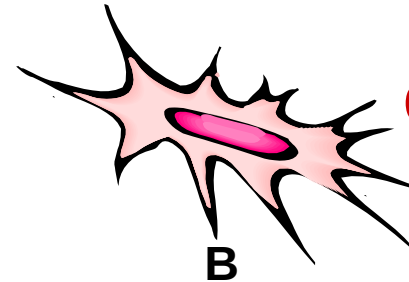


AB

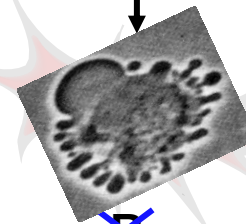
Disponibilidad de sistemas alternativos de reparación del DNA

Supervivencia

Inhibidor de la vía B



B



B

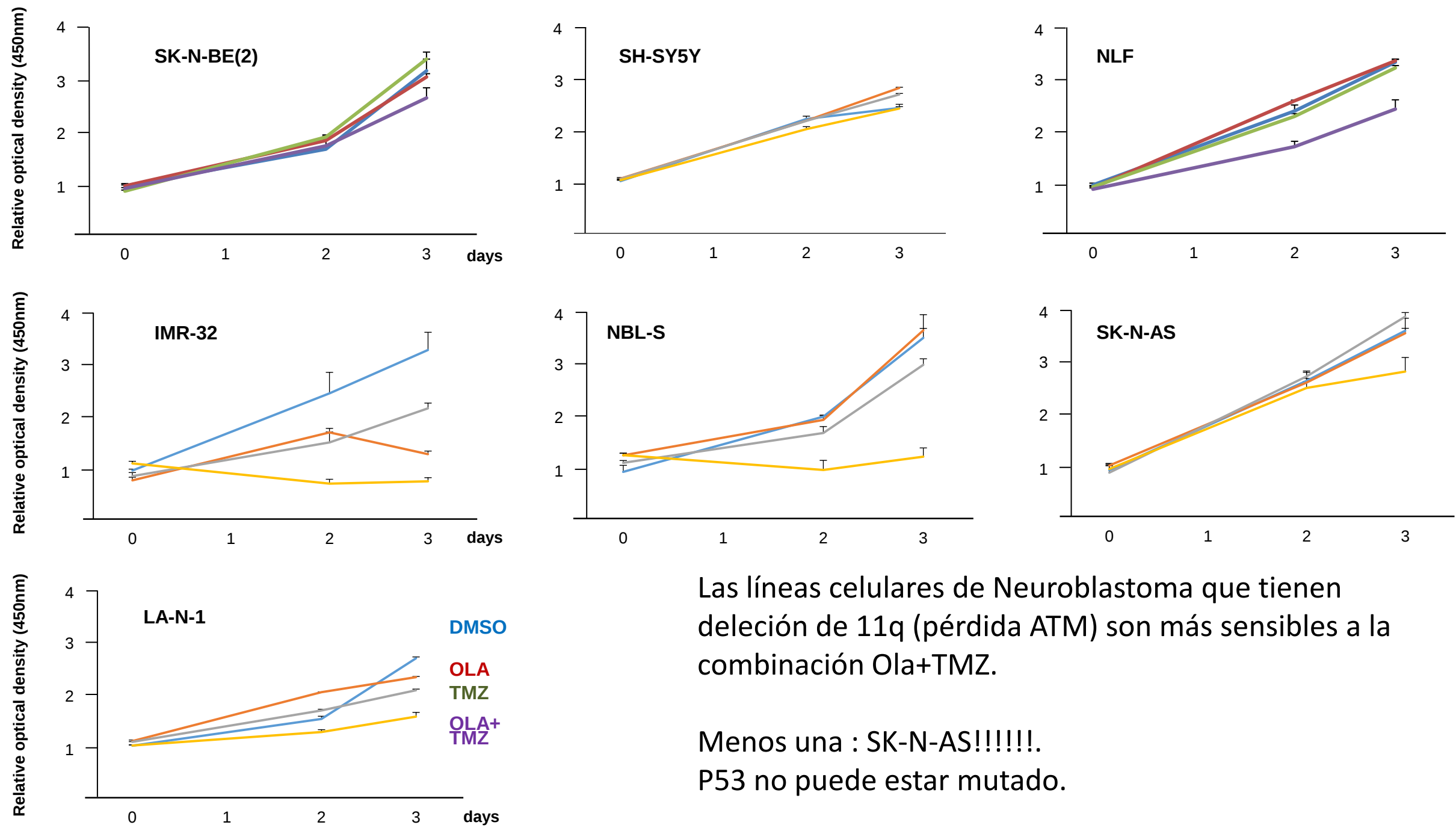
Letalidad Sintética

Célula Cancerosa (NB)

La presión selectiva causa la pérdida de la vía A, inestabilidad genética, dependencia de la vía B

Apoptosis

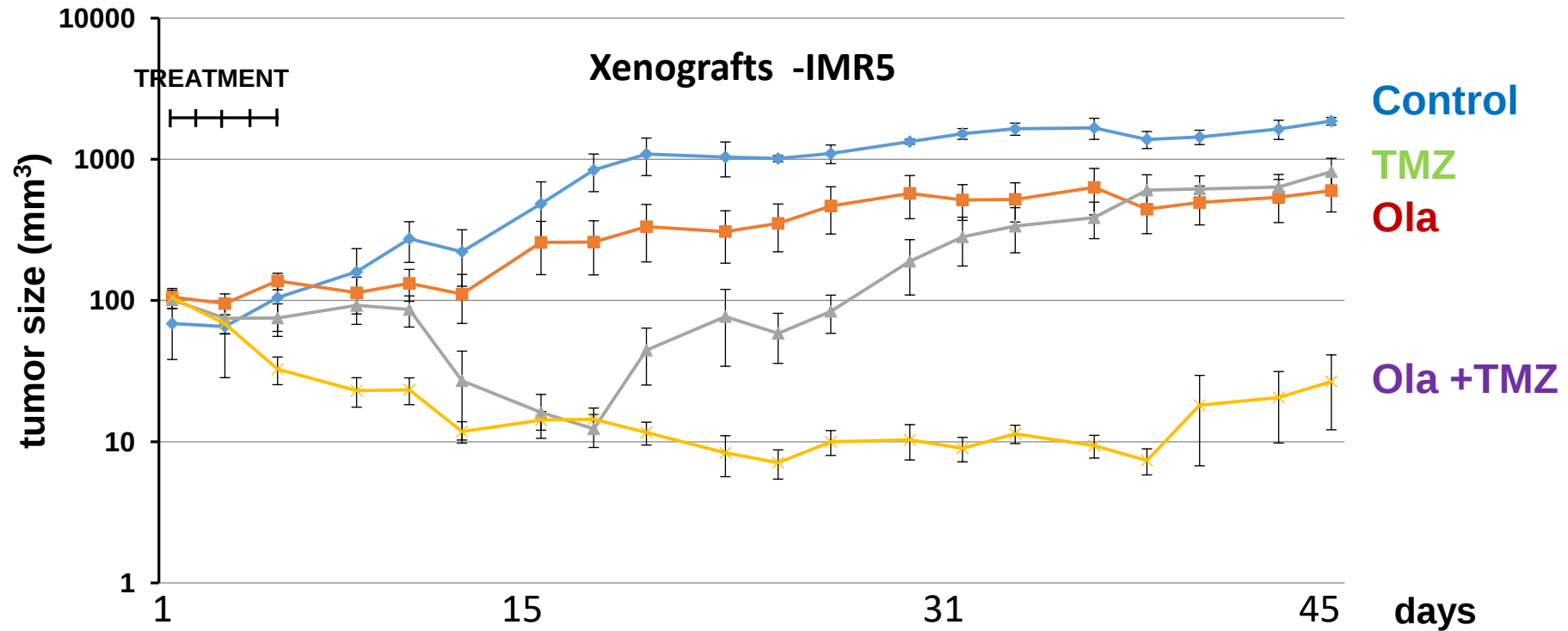
A



Las líneas celulares de Neuroblastoma que tienen deleción de 11q (pérdida ATM) son más sensibles a la combinación Ola+TMZ.

Menos una : SK-N-AS!!!!!!.
P53 no puede estar mutado.

El tratamiento de Olaparib y TMZ inhibe de forma potente el crecimiento de los tumores injertados en ratones nu/nu

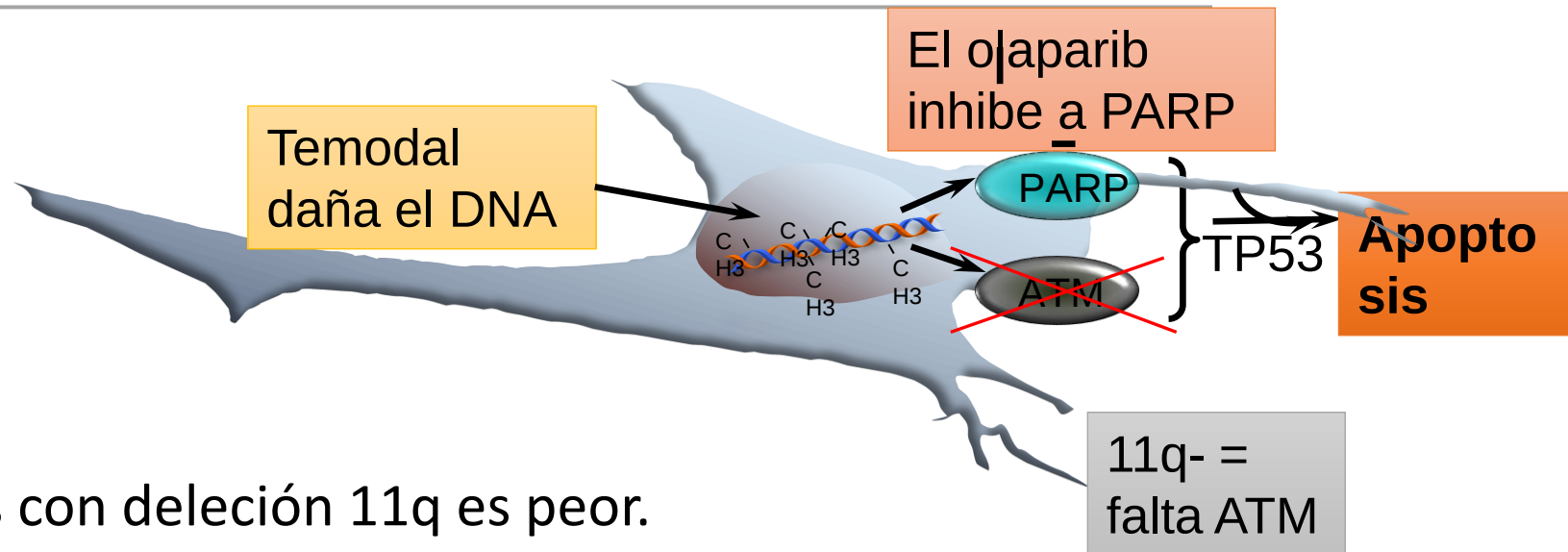


Subcutaneous injection of 15×10^6 IMR5 cells in 0.2 ml PBS:matrigel (1:1). Two weeks later mice were orally treated with olaparib (10mg/Kg) and/or temozolomide (50mg/Kg) (controls vehicle alone) for five consecutive days.

5.- Visión de futuro:

- Iniciar un ensayo clínico en niños para demostrar la eficacia de la combinación propuesta.
- Profundizar en el estudio de la alteración encontrada.
- Iniciar el estudio de otras vías.

6.- Conclusiones



- La supervivencia de los niños con delección 11q es peor.
- Los pacientes con NB con pérdida de 11q se podrán beneficiar del tratamiento con olaparib y temozolomida y, por tanto, la identificación de los pacientes que van a responder a este tratamiento requerirán de un análisis genético de su tumor (pérdida de 11q y sin mutación en P53) como parte de una estrategia de medicina de precisión.

JORNADA APU SOBRE LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

26 febrero 2019 - IIS La Fe - Valencia

