



## **INVESTIGACION EN NEUROBLASTOMA INFANTIL**

Dentro de los proyectos de investigación que la Asociación “Pablo Ugarte” (APU) apoya, el correspondiente a la investigación en Neuroblastoma infantil se lleva a cabo en el **Hospital Universitario La Fe de Valencia**. La coordinadora del Grupo de Neuroblastoma es la Dra. Victoria Castel y la responsable principal del proyecto que apoya la APU es la Dra. Adela Cañete Nieto.

Este equipo ha estado trabajando en investigación sobre Neuroblastoma desde el año 1987, tanto en España como en Europa, donde ha participado y participa en diferentes investigaciones que tienen por objetivo obtener una mayor curación en esta enfermedad.

Es un equipo multidisciplinar, formado por clínicos, radiólogos, cirujanos, biólogos, médicos de medicina nuclear y personal de apoyo a la investigación (secretaria, gestora de datos). Colabora con otros investigadores europeos y americanos, intercambiando experiencias e ideas en varios grupos cooperativos como SIOPEN (Grupo Europeo de Neuroblastoma), ITCC (Consortio Europeo para Nuevos Tratamientos en Oncología Pediátrica) e INRG (Consortio Internacional de Grupos de Riesgo en Neuroblastoma).

### **¿Qué es el Neuroblastoma?**

El neuroblastoma es el **tumor maligno sólido más frecuente en los niños después de los tumores intracraneales**. Es un tumor del sistema nervioso simpático y puede presentarse tanto en recién nacidos como en niños mayores, con una biología muy peculiar: en algunos casos puede desaparecer con muy poco tratamiento o ninguno y en otros casos (aproximadamente el 50%) puede ser mortal a pesar de tratamientos muy agresivos. Tiene un comportamiento muy característico que ha hecho que los investigadores de todo el mundo lleven estudiando su biología desde los años setenta, con una gran colaboración internacional. Todos los niños que se diagnostican en Europa lo son según unos criterios internacionales consensuados entre los expertos y son tratados también con protocolos comunes.

En el momento actual, todos los estudios están tratando de individualizar (personalizar) los tratamientos al máximo.



## **¿Qué se ha estudiado por parte del equipo de investigación?**

El grupo que lideran las Dras. Castel y Cañete, ha participado desde el año 1987 en el desarrollo del conocimiento del neuroblastoma infantil en España.

Los primeros estudios que se realizaron trataron de estudiar a los enfermos de forma más sistemática y completa (NI87, NII92).

A partir del año 1994 este equipo comenzó a colaborar con equipos de otros países europeos, diversificando sus trabajos de investigación:

1/ Entre 1999 y el año 2004, los estudios se centraron en ver cómo tratar de manera más adecuada a los lactantes que sufrían un neuroblastoma. Gracias a ello se pudo observar que en Europa, la mayor parte de ellos se curaban en un porcentaje muy alto de casos (>85-90%), algunos con muy poco tratamiento.

Sin embargo, había un pequeño grupo con tumores con una alteración genética específica que fallecían a pesar de tratamientos intensivos. Así, hoy día este grupo de investigación lidera un estudio específico en Europa para niños con neuroblastoma de riesgo bajo e intermedio que quiere adaptar el tratamiento al paciente. Esto permite disminuir la intensidad del tratamiento en aquellos casos en que se pueda y aumentarla en aquellos que sea necesario. Para ello, es necesario conocer bien las características del tumor y del paciente (estudios de imagen, MIBG, estudio de médula ósea) para asegurar que todos los niños con neuroblastoma en Europa se traten con arreglo a los mejores estándares (ESTUDIO LINES).

2/ Los mayores esfuerzos se centran desde hace años en aquellos pacientes mayores de un año con neuroblastoma metastático, ya que este grupo ha tenido en el pasado una supervivencia inferior al 50%.

Los dos primeros estudios españoles intensificaron los tratamientos y mejoraron un poco las tasas de supervivencia, pero los resultados no fueron óptimos. Posteriormente, gracias a la colaboración internacional, se consiguió ofrecer nuevos tratamientos a los pacientes con Neuroblastoma en nuestro país. Además desde el año 1997 este equipo estudia cómo detectar mejor la enfermedad del neuroblastoma en médula ósea y en sangre periférica mediante técnicas de biología molecular (EMR).

**En este momento, el principal esfuerzo del grupo se orienta a la población con mayor riesgo de muerte. Así, el proyecto que va a apoyar la APU intentará demostrar que es posible una terapia individualizada también en estos casos.**



### **3/ PROYECTO: Del paciente al laboratorio, un camino bidireccional: neuroblastoma diseminado de mal pronóstico como modelo de terapia individualizada.**

Hasta ahora, un paciente con neuroblastoma de alto riesgo recibe siempre el mismo tratamiento independientemente de que su tumor tenga unas características u otras.

Sabemos que el término "Neuroblastoma de alto riesgo" engloba un conjunto heterogéneo y complejo de pacientes que tienen en común una mala evolución; son niños mayores de 18 meses que tienen metástasis, pero por la forma de evolucionar y el estudio molecular del tumor se distinguen varios grupos:

- unos responden bien al tratamiento inicial y sobreviven sin enfermedad un tiempo variable (menos de dos años) hasta que recaen de forma a veces explosiva (muchos tienen una alteración llamada amplificación del gen N-myc).
- otros (generalmente con una alteración genética en el tumor llamada delección del 11q) responden con mayor lentitud al tratamiento o no responden nunca, viven más tiempo con una enfermedad "estable" con escasos síntomas, pero van progresando de forma más lenta y acaban falleciendo.

Lo que se **propone en el proyecto** es intentar conocer al máximo la biología del tumor/metástasis de todos los pacientes de alto riesgo al diagnóstico y/o en la recaída en tres vías que por nuestros estudios previos o en la bibliografía, 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.

Estas tres vías son: 1/ ALTERACIONES EN EL CROMOSOMA 11Q (DIANA: PARP), 2/ VIA PI3K/AKT, 3/ METILACION.

El grupo pretende iniciar con el Fondo Pablo Ugarte la investigación en la primera vía en el año 2013.