



NUEVOS BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN TUMORES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS

Los tumores del sistema nervioso central son los tumores sólidos más frecuentes en los niños y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en la infancia. De ellos, el 25% son de origen embrionario.

Los tumores embrionarios cerebrales son típicos de la edad pediátrica (raros en los adultos), se forman a partir de las células indiferenciadas embrionarias que permanecen en el cerebro después del nacimiento y que tienen la capacidad de reproducirse y crecer con rapidez. Por esta razón son tumores muy agresivos, que evolucionan rápido y tienden a diseminarse fácilmente a través del líquido cefalorraquídeo hacia otras partes del cerebro y la médula espinal.

Estos tumores se pueden clasificar tres tipos:

- **MEDULOBLASTOMA:** Es el tumor cerebral más frecuente en los niños (por sí mismo supone el 20% de todos los tumores cerebrales infantiles), aparece normalmente entre los 5 y 7 años de edad. Se forma en el cerebelo (la parte inferior y posterior del cerebro, que controla el movimiento, la coordinación y el equilibrio) y tiene una gran capacidad para diseminarse.
- **Tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central (PNETs):** son tumores de crecimiento rápido que habitualmente se forman en los hemisferios cerebrales (la parte superior de la cabeza, que controla las funciones cognitivas principales: el pensamiento, el aprendizaje, la solución de problemas, las emociones, el habla...). Son menos frecuentes que el meduloblastoma y tienen peor pronóstico.
- **El tumor rabdoide (AT/RT)** es el más raro y más agresivo de los tres. Aparece con más frecuencia en niños menores de 3 años. Puede localizarse en cualquier región del cerebro o la médula espinal.

El tratamiento de todos ellos se basa en la cirugía (que por la localización de los tumores es compleja y, en muchos casos, no se puede quitar el tumor por completo, lo que tiene un efecto negativo en el pronóstico), la radioterapia (que tiene un efecto devastador en la maduración del sistema nervioso de los niños) y la quimioterapia. Es un tratamiento complejo y son muchos sus efectos secundarios: problemas para andar, para realizar movimientos precisos como escribir, retrasos de aprendizaje, alteraciones del habla, problemas de memoria... con importantes consecuencias en la vida social y escolar de los niños. Y, a pesar de todo, en muchos casos no se alcanza la curación.



Además, en el momento actual el seguimiento de los pacientes se realiza exclusivamente mediante estudios de neuroimagen (RMN craneoespinal) que no están exentos de riesgos (precisan administración de contraste, sedaciones largas en los niños pequeños para que colaboren durante la exploración...). Con estas técnicas podemos saber si hay o no restos visibles de enfermedad, pero no nos permiten saber qué pacientes están completamente curados o en cuales todavía persiste un mínimo de enfermedad (restos no visibles macroscópicamente) que favorezca la recaída o reaparición de la enfermedad.

En otras enfermedades neoplásicas, como las leucemias, existen determinadas técnicas muy especializadas mediante las que se puede detectar lo que se conoce como “enfermedad mínima residual (EMR)”, es decir, la enfermedad que queda por debajo del umbral de detección de las pruebas habituales/de rutina. Los pacientes con EMR positiva tienen más probabilidad de volver a presentar la enfermedad en algún momento de su evolución.

Así, conocer la EMR permite monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar la intensidad del mismo o incluso permite detectar precozmente a un paciente en recaída antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente de nuevo.

Este proyecto pretende estudiar en profundidad la biología de estos tumores para introducir de forma pionera el concepto de EMR en la neurooncología pediátrica.

Los grandes avances en biología molecular nos han permitido identificar perfiles de microRNA (“trociitos” de material genético) específicos de cada tumor. Aislaremos y estudiaremos el perfil de microRNA característico de los tumores embrionarios tanto en el tejido tumoral, como en sangre y en líquido cefalorraquídeo. Averiguaremos cómo se relaciona con el peor o mejor comportamiento de cada tumor y si su detección nos permite predecir la respuesta al tratamiento o la probabilidad de recaída.

De ser así, habríamos encontrado un nuevo marcador que permitiría realizar un seguimiento más específico, individualizar el riesgo de cada paciente y ajustar la intensidad del tratamiento minimizando la toxicidad a corto y largo plazo.

El estudio se realizará mediante técnicas de hibridación (microarrays, chips que permiten analizar simultáneamente miles de genes) en el tejido tumoral de las muestras obtenidas en el momento de la cirugía y en muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo en diferentes momentos de la enfermedad.

Además se estudiará la activación de dos rutas de señalización de dentro de la célula del tumor (Vía Wnt/ β catenina y vía Sonic-Hedgehog) que intervienen en numerosos procesos como el crecimiento y la proliferación celular, su malignización... Éstas se relacionarán con los datos clínicos del tumor (cómo responde al tratamiento, capacidad para extenderse...) permitiéndonos estratificar el riesgo biológico de cada tumor. Para estudiarlas, utilizaremos muestras del tumor obtenidas en el momento de la cirugía tanto de los nuevos pacientes como las muestras de pacientes antiguos conservadas en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital. En ellas se analizará la activación de las dos vías de señalización mediante tinciones específicas (inmunohistoquímica).



En conclusión, el objetivo del proyecto es la detección de nuevos marcadores biológicos predictivos que nos permitan hacer un seguimiento más específico y ofrecer en el futuro nuevos e individualizados tratamientos que mejoren la supervivencia.