



## **BREVE EXPLICACIÓN DEL PROYECTO**

**Combinación de nanomedicina e inmunoterapia para el tratamiento del neuroblastoma.**

.....

## **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dr. Manuel Ramírez Orellana.  
Dr. Alejandro Baeza García

.....

## **ORGANISMO**

HOSPITAL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS  
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

.....

El neuroblastoma (NB) es el tumor sólido extracraneal más frecuente en niños, y su forma metastásica se asocia con la tasa de mortalidad más alta en oncología pediátrica. Los tratamientos actuales utilizan medicamentos descubiertos hace más de 40 años y no han aumentado significativamente las tasas de supervivencia en las últimas décadas. Se necesitan nuevas estrategias para mejorar las tasas de curación y reducir la carga de toxicidades a largo plazo.

Los investigadores de este proyecto hemos optimizado el desarrollo de agentes de focalización específicos para NB, basados en una molécula de uso rutinario en el diagnóstico de estos pacientes: la metadodobenzilguanidina (MIBG). Hemos desarrollado una familia de análogos de MIBG (MABG), y hemos demostrado que estas moléculas son capaces de dirigir un elemento diagnóstico y / o terapéutico específicamente a NB in vivo.

Aprovecharemos la capacidad de focalización in vivo de estos análogos, combinada con la actividad de varias modalidades de inmunoterapia antitumoral, para inactivar los mecanismos protumorales y maximizar los efectos antitumorales a través de la acción localizada en el tumor de diversas estrategias, combinadas, tanto en mecanismos de acción como en el tiempo. Se usarán nanotransportadores seguros y efectivos para combinar diferentes modalidades de inmunoterapia, moleculares y celulares (incluyendo *CART cells*). Ambos enfoques son compatibles y se utilizarán secuencialmente para lograr una respuesta terapéutica óptima.



En este proyecto realizaremos los estudios preclínicos, como paso necesario para justificar, en caso de éxito y con los candidatos más eficaces y menos tóxicos, el traslado a la clínica. Una versión optimizada del modelo murino transgénico de NB TH-MYCN nos permitirá evaluar el efecto local y terapéutico de nuestras estrategias, individualmente y combinadas, sobre la inmunidad y el microambiente tumoral, y también su efecto sistémico, de manera importante, las posibles toxicidades asociadas.

Este proyecto tiene un objetivo traslacional claro: surgió de la observación de un problema clínico particularmente importante (la falta de opciones curativas para el neuroblastoma metastásico) y usará los recursos de investigación básica y preclínica (nanotransportadores, estrategias de inmunoterapia, modelos animales de enfermedad) para intentar de nuevo transferir los nuevos descubrimientos de la investigación experimental a la práctica clínica. Nos basamos en el trabajo previo realizado por nosotros, ya publicado y patentado, lo que da credibilidad a la propuesta actual. El objetivo final es tener la prueba de concepto, y la información preclínica (toxicidad y eficacia) necesaria para solicitar en el futuro la aprobación de un ensayo clínico. Existe una colaboración en marcha con el grupo de investigador del Dr. Michael Jensen en el hospital Seattle Childrens en relación a estrategias de inmunoterapia celular contra neuroblastoma que facilitará la aprobación y el desarrollo de dicho ensayo clínico.