

Evaluación de nuevas terapias para el neuroblastoma basadas en el receptor sensor de calcio
Dra. Carmen de Torres
Institut de Recerca Pediàtrica - Hospital Sant Joan de Déu

Los neuroblastomas conforman un grupo muy heterogéneo de tumores que se presentan mayoritariamente durante la infancia. Los casos metastásicos (que afectan a distintos órganos) en niños mayores de 18 meses requieren un complejo e intensivo tratamiento, a pesar de lo cual sólo sobrevive el 40% de estos pacientes. Más aún, los neuroblastomas recaídos (aquellos que reaparecen tras ser curados) y/o refractarios (los que dejan de responder a los tratamientos) son incurables con las terapias disponibles actualmente.

Nuestro grupo describió por primera vez la expresión de dos genes implicados en el comportamiento de este grupo de tumores (el receptor sensor de calcio, CaSR, y *parathyroid-hormone like hormone*, PTHLH). Durante los últimos años, hemos publicado distintas evidencias (ver a continuación) que muestran cómo la actividad de estos dos “actores” influencia la biología de los este grupo de tumores sólidos del desarrollo.

En la actualidad, estamos investigando nuevos tratamientos para los neuroblastomas utilizando fármacos que modifican la actividad de estas dos proteínas. Hemos publicado ya que cinacalcet, un activador de CaSR que se utiliza para el tratamiento de enfermedades endocrinas, disminuye el crecimiento de los neuroblastomas tanto *in vitro* (células en cultivo) como *in vivo* (modelos de neuroblastoma en ratón). Además, cinacalcet incrementa la presencia de unas proteínas del neuroblastoma que permitirían realizar a continuación inmunoterapia (vacunas especialmente preparadas para el tratamiento del neuroblastoma de cada niño que destruirían al tumor atacando a estas proteínas). Esta es una posibilidad muy prometedora, ya que la inmunoterapia está cambiando la historia del tratamiento de algunos tipos de cáncer, mejorando notablemente las posibilidades de curación.

Más aún, estamos analizando distintos tratamientos combinados con cinacalcet que incrementen y aceleren sus efectos terapéuticos. Este abordaje será sin duda beneficioso, ya que las terapias combinadas en Oncología tienen más posibilidades de ser eficaces, al atacar al tumor por distintas vías, y de obviar la posible aparición de resistencias.

Asimismo, estamos evaluando distintos activadores de CaSR con el fin de identificar alguno que pueda disminuir el crecimiento de los neuroblastomas sin alterar la actividad de este receptor en los tejidos normales.

Por último, hemos analizado la función de PTHLH en este grupo de tumores y puesto de manifiesto que la inhibición de su producción con fármacos muestra también la capacidad de inhibir el crecimiento de los neuroblastomas (manuscrito en preparación).

PATENTES

- ☒ Cinacalcet and neuroblastic tumors. WO 2013/144397 A1, Patent No US 9498455B2.
- ☒ Immunotherapy for CaSR-expressing cancer (e.g., neuroblastoma), WO 2017/013276 A1.

FINANCIACIÓN PÚBLICA ACTUAL

Marie Curie

Horizon 2020, Excellence Training Network, H2020-MSCA-ITN-2015, Proposal Number: 675228, Proposal Acronym: CaSR Biomedicine.

Ministerio de Sanidad - FIS

☒ PI14/00040: Evaluación del receptor sensor de calcio y *parathyroid hormone-related protein* como nuevas dianas terapéuticas en neuroblastoma. PI: C. de Torres. (ya concluido)

☒ PI17/00350: Terapias combinadas para neuroblastoma basadas en el receptor sensor de calcio. PI: C. de Torres.

Euronanomed II

AC16/00026, Development of a Nanodiagnostic platform for monitoring of Cancer cell secreted proteins. PI: A Merkoçi.

Esta financiación ha sido concedida para la ejecución de los experimentos y no puede ser destinada a contratar personal, excepto en el caso de la Red Marie Curie, que financia a una investigadora pre-doctoral. Por ello, los tres investigadores postdoctorales implicados en estos proyectos dependen, por el momento, de financiación privada.

El coste anual de cada investigador post doctoral es de 45.000 € anuales

PUBLICACIONES (sólo relativas al proyecto)

de Torres C, Beleta H, Díaz R, Toran N, Rodríguez E, Lavarino C, García I, Acosta S, Suñol M, Mora J. The calcium-sensing receptor and parathyroid hormone-related protein are expressed in differentiated, favorable neuroblastic tumors. *Cancer* 2009;115:2792-803.

Casalà C, Gil-Guiñón E, Ordóñez JL, Miguel-Queralt S, Rodríguez E, Galván P, Lavarino C, Munell F, de Alava E, Mora J, de Torres C. The calcium-sensing receptor is silenced by genetic and epigenetic mechanisms in unfavorable neuroblastomas and its reactivation induces ERK1/2-dependent apoptosis. *Carcinogenesis* 2013;34(2):268-76.

Masvidal L, Iniesta R, Casalà C, Galván P, Rodríguez E, Lavarino C, Mora J, de Torres C. Polymorphisms in the calcium-sensing receptor gene are associated with clinical outcome of neuroblastoma. *PLoS One* 2013; 2013;8:e59762.

Espinoza-Castañeda M, de la Escosura-Muñiz A, Chamorro A, de Torres C, Merkoçi A. Nanochannel array device operating through Prussian blue nanoparticles for sensitive label-free immunodetection of a cancer biomarker. *Biosens Bioelectron.* 2015 May 15;67:107-14.

Chamorro-Garcia A, de la Escosura-Muñiz A, Espinosa-Castañeda M, Rodriguez-Hernandez CJ, de Torres C, Merkoçi A. Detection of parathyroid hormone-like hormone in cancer cell cultures by gold nanoparticle-based lateral flow immunoassays. *Nanomedicine.* 2016 Jan;12(1):53-61.

Rodríguez-Hernández C, Mateo-Lozano S, García M, Casalà C, Briansó F, Castrejón N, Rodríguez E, Suñol E, Carcaboso AM, Lavarino C, Mora J, de Torres C. Cinacalcet inhibits neuroblastoma tumor growth and upregulates cancer-testis antigens. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):16112-29.

Mateo-Lozano S, García M, Rodríguez-Hernández CJ, de Torres C. Regulation of Differentiation by Calcium-Sensing Receptor in Normal and Tumoral Developing Nervous System. *Front Physiol*. 2016 May 10;7:169. doi: 10.3389/fphys.2016.00169.

Masvidal L, Iniesta R, García M, Casalà C, Lavarino C, Mora J, de Torres C. Genetic variants in the promoter region of the calcium-sensing receptor gene are associated with its down-regulation in neuroblastic tumors. *Mol Carcinog*. 2017;56(4):1281-1289.

de la Escosura-Muñiz A, Espinoza-Castañeda M, Chamorro-García A, Rodríguez-Hernández CJ, de Torres C, Merkoçi A. In situ monitoring of PTHLH secretion in neuroblastoma cells cultured onto nanoporous membranes. *Biosens Bioelectron*. 2018 Jun 1;107:62-68.

COLABORACIONES

Colaboración con un grupo del **Institut Català de Nanotecnologia** (Prof. Arben Merkoçi) para el diseño de un dispositivo que permite la cuantificación de PTHrP mediante técnicas que proporciona la Nanotecnología. Dado que la cuantificación de PTHrP requiere habitualmente de métodos laboriosos, hace años nos propusimos diseñar con el grupo del ICN un dispositivo que facilitara esta tarea y permitiera, llegado el caso, poderlo utilizar en el ámbito clínico más cercano al paciente. Se han desarrollado distintas técnicas y dos de los dispositivos han sido publicados (*vide supra*).

Red de excelencia en formación (**Innovative Training Network**) compuesta por un conjunto de 14 laboratorios de universidades, hospitales y empresas financiada por la Unión Europea en el contexto **Horizon 2020** para la formación de investigadores predoctorales (The **Marie-Sklodowska Curie European Training Network**: “The Calcium Sensing Receptor (CaSR):Therapeutics for Non-Communicable Diseases” (CaSR Biomedicine (<http://academicpositions.eu/employer/marie-sklodowska-curie-european-training-network-casr-biomedicine>)).