

## NUEVAS ARMAS CONTRA LOS TUMORES EPENDIMARIOS



Los tumores endimarios afectan al cerebro de los niños y a la médula espinal de los adultos. Actualmente se tratan con cirugía, pero reaparecen con frecuencia, lo que complica su tratamiento. Al desconocerse qué los causa, es difícil buscar nuevas terapias, pero tenemos indicios de que ciertos virus integrados en el ADN humano podrían participar. Con tu ayuda queremos, primero, confirmar que los virus están presentes en el tumor para, después, probar si los antirretrovirales pueden combatirlo.

### ✓ OBJETIVO

Mínimo: 3.000 €  
Óptimo: 25.000 €

### ✓ UBICACIÓN

Toledo





## Descripción

“Se desconoce el agente causante de los ependimomas, tercer tumor del sistema nervioso más común en niños, y uno de los tumores espinales más frecuentes en adultos. Nos proponemos comprobar si en su aparición participan los retrovirus endógenos humanos y si el bloqueo de estos es capaz de frenar el tumor”

*Fuente estadística: 2015 Statistical Report on Primary Brain and Central Nervous System Tumors. (Central Brain Tumor Registry of the United States).*



## ¿Qué está ocurriendo?

Los ependimomas o tumores ependimarios representan el 2-3% de todos los tumores del sistema nervioso. Son el tercer tumor pediátrico más común y aparecen antes de los tres años de edad (Kilday y cols., 2009). En niños suelen mostrar localización intracraneal (90%) mientras que en los adultos predominan en la médula espinal (60-75%) en la que representan el segundo tumor más abundante (Kilday y cols., 2009; Louis y cols., 2007). Los ependimomas se tratan actualmente con cirugía, procurando su resección total y se puede administrar radioterapia adyuvante, aunque existen informes contradictorios sobre su eficacia y puede presentar severos efectos adversos. La quimioterapia no se suele utilizar como alternativa porque no resulta eficaz contra los ependimomas (Wu J y cols., 2016). Históricamente, los ependimomas de peor diagnóstico son los de niños menores de 3 años y los de localización infratentorial (parte trasera inferior del encéfalo que contiene el cerebelo y el tronco encefálico), siendo frecuentes las recaídas tardías, hasta 15 años después del primer tratamiento.

A pesar de mostrar algunos rasgos histológicos comunes, dentro de los ependimomas hay una enorme heterogeneidad molecular, que se ha ido complicando con la aparición de nuevos estudios de expresión génica y de epigenómica. Lo que en principio se agrupaba en ependimomas supratentoriales (localizados en la parte superior del encéfalo que contiene el cerebro, los ventrículos, el plexo coroide, el hipotálamo, la glándula pineal, la hipófisis y el nervio óptico), infratentoriales y espinales, actualmente incluye multitud de subgrupos, cuya clínica, diagnóstico, biomarcadores y posible abordaje terapéutico pueden diferir notablemente (Pajtler K y cols, 2017; Hubner y cols., 2018). Todo esto dibuja un panorama muy complejo, que urge a mejorar el conocimiento de la biología de los ependimomas y a buscar nuevos marcadores y mejores terapias adyuvantes.



#### REFERENCIAS:

Hubner JM y cols. *J Neurosurg Sci.* 2018 Feb;62(1):46-50.

Kilday JP y cols., 2009; *Mol Cancer Res* 7(6):765-86

Louis H y cols. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition ed. Lyon: IARC; 2007*

Pajtler KW y cols., *ActaNeuropathol.* 2017 Jan;133(1):5-12.

Wu J y cols, 2016. *NeuroOncol* 18:902–913.



#### ¿Por qué?

Se desconoce cuál es la causa u origen de los ependimomas. Hay una idea general de que muchos tumores, también los ependimomas, guardan relación con infecciones virales. Se ha encontrado, por ejemplo, que la inyección de distintos poliomavirus en ratas, ratones y hámsteres induce la formación de ependimomas (White MK y cols, 2005). Incluso se ha sugerido que alguno de estos tipos, que contaminó lotes de vacunas en EEUU durante los años 60, pudo ser responsable de un repunte de tumores ependimarios en esa población, aunque no se dispone de conclusiones definitivas al respecto (Reuther y cols, 2001). Otros estudios han identificado en los ependimomas la presencia de una proteína implicada en la integración en el ADN de ciertos retrovirus, algo que también se describió en otros tipos de tumor en ratones (Koos y cols 2011, Métais y Dunbar, 2008).

#### REFERENCIAS:

Koos y cols., 2011, *ClinCancer Res.* 17(11):3631-7

Métais JY, Dunbar CE. *MolTher.* 2008 Mar;16 (3):439-49.

Reuther y cols, 2001. *J Pathol.* 2001 Dec;195(5):580-5

White MK y cols, *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Dec 1;50 (1):69-85.



#### ¿Y ahora qué podemos hacer?

Considerando los indicios bibliográficos y algunos datos experimentales recogidos por nuestro laboratorio, nosotros proponemos como candidatos implicados en la aparición de los



ependimomas a los retrovirus endógenos humanos de la familia HERV-K (HML2).

Pero, ¿qué son estos retrovirus “endógenos”? Los retrovirus endógenos humanos (HERVs) son elementos retrovirales que se encuentran integrados de forma estable en el genoma humano. Suponen, aproximadamente, el 8% de nuestro genoma y provienen de virus externos (exógenos) que infectaron a nuestros antepasados hace 2-40 millones de años, siendo transmitidos a las siguientes generaciones. La mayoría de los provirus del genoma humano ha sufrido mutaciones y permanece inactiva, pero los integrados más recientemente aún funcionan y llegan a colaborar en procesos normales del organismo. Sin embargo, pueden mostrar otra cara menos amable y guardar estrecha relación con el cáncer o con enfermedades neurodegenerativas. La familia de HERVs más reciente se conoce como HERV-K (HML-2), y se incorporó al linaje humano después de la separación evolutiva de los chimpancés, hace 6 millones de años, aproximadamente.

En este proyecto pretendemos comprobar nuestra hipótesis, demostrando la presencia activa de elementos HERV-K (HML2) en endimomas humanos para, posteriormente, probar fármacos antirretrovirales como nuevas armas antitumorales sobre cultivos de endimomas humanos. Pensamos que el éxito de nuestro proyecto podría suponer un avance cualitativo en el conocimiento de este tipo de tumores y abrir un nuevo campo de terapias basadas en bloquear la acción de estos virus.



## PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

Las aportaciones mediante la plataforma Precipita son claves para poder conseguir abrir esta línea de investigación.

Si gracias a ellas cubrimos el objetivo mínimo (3.000 €), podremos demostrar la presencia de virus HERV-K (HML-2) en muestras de endimomas humanos y su ausencia en el epéndimo normal. Con vuestra aportación podremos

-Pagar el envío de muestras de endimoma desde los bancos de tejidos donde se encuentran

-Adquirir sondas para certificar la presencia de HERVK (HML2) en endimomas humanos mediante rtPCR

Si conseguimos cubrir el objetivo óptimo (25.000 €), podremos determinar la eficacia de la combinación de fármacos antirretrovirales para bloquear el comportamiento tumoral de células de endimoma



humano en cultivo. Con vuestra aportación podremos

-Adquirir anticuerpos para confirmar la presencia de proteínas virales mediante técnicas bioquímicas (*western blotting*)

-Gestionar el envío de la línea de ependimoma humano DKFZ-EP1NS desde el Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer (DKFZ, Heidelberg, Alemania)

-Adquirir los fármacos antirretrovirales para tratar la línea celular

-Pagar la utilización de las instalaciones del Servicio de Microscopía de nuestro Hospital para estudiar el efecto del tratamiento antirretroviral en la proliferación, senescencia y capacidad formadora de colonias de la línea celular

En caso de superarse el importe óptimo, podríamos extender el estudio a nuevos subtipos de ependimomas, completando la descripción de la presencia de HERVKs activos en las variantes mayoritarias de este tipo de tumor. Esto nos ofrecería una perspectiva de la universalidad de estos virus y su potencia como biomarcadores y dianas terapéuticas en la población de afectados, y estimar el posible uso generalizado del tratamiento antirretroviral en los distintos subgrupos que componen este tumor.



## ¿Quieres saber más?

Hay buenos resúmenes sobre tumores del sistema nervioso y sobre los ependimomas, en particular, en las páginas del Instituto de Salud de EEUU (en castellano) y de la fundación CERN (en inglés):

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-ependimoma-infantil-pdq>

[http://www.cern-foundation.org/uploads/docs/Ependymoma\\_Guide\\_2.pdf](http://www.cern-foundation.org/uploads/docs/Ependymoma_Guide_2.pdf)

Para saber más sobre los retrovirus endógenos, la familia de retrovirus HERV-K, su papel sobre el cáncer y los primeros tratamientos antirretrovirales eficaces contra esta familia en otras patologías, puedes seguir los siguientes enlaces (están en inglés):

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00246/full>



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29003>

<https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-017-0347-4>

Si te interesa saber cómo hemos llegado a elaborar la teoría de los ependimomas y los HERV a partir de nuestros proyectos anteriores y cómo encaja este proyecto con los que hemos desarrollado anteriormente, puedes visitar el siguiente enlace, donde hemos incluido una pequeña explicación:

<http://daniel-garcia-ovejero.webnode.es/>



## Repercusiones del proyecto

La expresión de retrovirus endógenos HERVK en ependimomas y la demostración de que su inhibición con antirretrovirales es eficaz en bloquear el tumor e inducir su degeneración in vitro podría suponer un cambio cualitativo en la manera de abordar la terapia de estas neoplasias. Junto a la opción quirúrgica se abriría una importantísima alternativa a la radioterapia, con amplio margen de mejora en eficacia y reducción de efectos secundarios. Nuestro proyecto podría abrir la puerta a nuevas posibilidades: considerar los HERVKs en los tests para diagnóstico y pronóstico del tumor, su uso como biomarcadores en biopsias y biopsias líquidas, el estudio de los subtipos y polimorfismos más implicados en el tumor y el desarrollo de nuevas dianas para el diseño de tratamientos genéticos o inmunológicos.

Socialmente, supondría un avance esperanzador para los pacientes y sus familiares. Los ependimomas son el tercer tumor pediátrico más común, con un debut frecuentemente temprano (antes de los tres años de edad) y es precisamente en niños donde son de peor diagnóstico. En adultos son más benignos, pero suelen tener localización medular, con el grave riesgo de pérdida de función al afrontar la resección quirúrgica. Los tratamientos retrovirales ya tienen un largo recorrido en otras patologías y podría resultar abordable su uso para tratar ependimomas.

Se espera un impacto importante de estos resultados a nivel internacional, para lo que se difundirán mediante publicaciones en revistas científicas y presentaciones en congresos de Neurociencia y Neuro-oncología.



## Otros datos

1-The ependymal region of the adult human spinal cord differs from other species and shows ependymoma-like features.

Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Florensa-Vila J, Ferrer I, Grassner L, Molina-Holgado E.

*Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1583-97.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614133/>

2-Wnts Are Expressed in the Ependymal Region of the Adult Spinal Cord.

Gonzalez-Fernandez C, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Ferrer I, Rodriguez FJ, Garcia-Ovejero D.

*Molecular Neurobiology*. 2017; 54(8):6342-6355

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-016-0132-8>

3-Laser-Capture Microdissection for the Analysis of Rat and Human Spinal Cord Ependyma by qPCR.

Garcia-Ovejero D, Paniagua-Torija B, Arevalo-Martin A, Navarro-Galve B, Molina-Holgado E.

*Methods in Molecular Biology*. 2018;1723:285-318

[https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7558-7\\_17](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-7558-7_17)

4-Cells in the adult human spinal cord ependymal region do not proliferate after injury.

Paniagua-Torija B, Norenberg M, Arevalo-Martin A, Carballosa-Gautam MM, Campos-Martin Y, Molina-Holgado E, Garcia-Ovejero D.

*Journal of Pathology*. 2018 Aug 8. doi: 10.1002/path.5151.



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.5151>



## Ubicación

Nos encontramos en el Laboratorio de Neuroinflamación del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo, centro dependiente del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM).



## ¿Quién está detrás de este proyecto?

El equipo de investigación lo formamos tres doctores, pertenecientes al Laboratorio de Neuroinflamación del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo: Eduardo Molina-Holgado (Dr. en Ciencias Neurológicas, Universidad de Montreal, Canadá, 1994. Investigador Principal del Laboratorio), Ángel Arévalo Martín (Dr. en Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 2003) y Daniel García Ovejero (Dr. en Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, 2004. Investigador principal de este proyecto).

Desde la puesta en marcha del laboratorio en 2003, hemos desarrollado líneas de investigación en diversos aspectos relacionados con la patología del sistema nervioso, particularmente, las lesiones medulares, aunque también procesos inflamatorios y modelos de lesión desmielinizante (proceso patológico en el cual se daña la capa de mielina de las fibras nerviosas. Esta destrucción puede implicar el mal funcionamiento de órganos o músculos). A lo largo de estos años hemos obtenido financiación pública (Proyectos de la Fundación para la investigación en Salud de Castilla La Mancha-FISCAM, del Ministerio de Economía y Competitividad y del Instituto de Salud Carlos III) y privada (Proyectos de la Fundación Mutua Madrileña y de la Fundación WingsForLife). Gracias a ello, hemos desarrollado las técnicas y protocolos quirúrgicos y de estudio de la lesión que nos han permitido establecer las bases de la acción de los endocannabinoides (moléculas de nuestro organismo que ejercen acciones similares a los compuestos activos del Cannabis Sativa, y que está implicado en una amplia variedad de procesos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la función inmunitaria, la regulación de la percepción del dolor y las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y hepáticas) sobre la médula lesionada, profundizar en el papel de la inflamación en la lesión y contribuir al conocimiento del comportamiento de las células madre neurales en ratas y humanos. Todo ello se ha plasmado en numerosos artículos publicados en revistas internacionales indexadas en MedLine, en comunicaciones presentadas en distintos congresos nacionales e internacionales, en actividades de divulgación y formación y en patentes.





Una de estas líneas de investigación está centrada en el estudio de los nichos neurogénicos de la médula espinal de diversas especies de mamíferos, incluido el humano. En estos años hemos mostrado que la región que alberga a las células madre neurales en la médula espinal (región endimaria) es muy distinta entre el humano y el resto de especies, tanto desde el punto de vista morfológico como molecular, compartiendo en el humano características con los endimomas. Para ello hemos utilizado imagen por resonancia magnética nuclear, histología y genómica en colaboración con grupos clínicos y básicos de nuestro Hospital, del Hospital de Trauma de Murnau (Alemania) y de la Universidad de Miami (EEUU).

Entre nuestras colaboraciones activas se encuentran el Dr. Lukas Grassner (Paracelsus Medical University Salzburg, Austriay Trauma Center, Murnau, Alemania), el Dr. Isidro Ferrer (Institut de Neuropatologia, Serveid'Anatomia Patològica, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona) y el Dr. Michael Norenberg, (TheUniversity of Miami Miller School of Medicine, EEUU).

