

Actualización sobre la investigación en Schwannoma Vestibular

Sandra Franco-Caspueñas^{1,2,3}, Carmen Ruiz-García^{1,3,4}, Isabel Varela-Nieto^{1,2,4}, Luis Lassaletta^{2,3,4}

¹Grupo de Neuropatología de la Audición y Mielinopatías. Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), 28029 Madrid. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid. ³Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (IdiPAZ), 28046 Madrid. ⁴Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, 28046 Madrid.

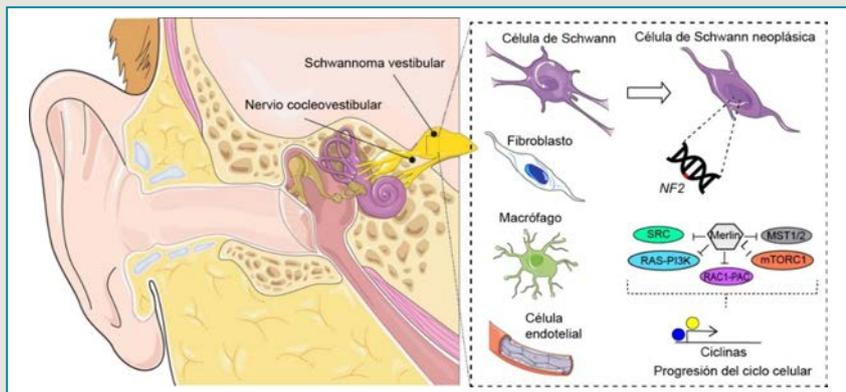
Sandra Franco-Caspueñas, usuaria de implante coclear, es bióloga especializada en genética y biología celular, estudiante predoctoral en el laboratorio de Neuropatía de la Audición y Mielinopatías. Ha enfocado su carrera científica en la senescencia celular y su capacidad antiproliferativa como alternativa terapéutica en tumores del sistema nervioso periférico, los schwannomas vestibulares. Desde la revista “Integración” estamos sumamente agradecidas al equipo formado por ella misma junto con Carmen Ruiz-García, Isabel Varela-Nieto y el Doctor Luis Lassaletta por su colaboración.

Los schwannomas vestibulares (SV) son tumores benignos, poco frecuentes y heterogéneos de las células de Schwann, cuyas funciones son proteger, nutrir y garantizar el correcto funcionamiento de los nervios periféricos. Concretamente, estos tumores se localizan en el nervio vestibulococlear, que se encarga de transmitir la información desde el oído interno al cerebro. Así, la integridad de este nervio es esencial para la audición y el equilibrio. Las mutaciones en el gen de la neurofibromina 2 (NF2) se ha descrito como una de las principales alteraciones que sufren las células de Schwann en la formación de SV. Este gen codifica para la proteína Merlin, con capacidad supresora de tumores, que controla procesos tan importantes como el crecimiento y viabilidad celular. Las células de Schwann neoplásicas comienzan a agruparse con otros tipos celulares como fibroblastos, células del sistema inmune y células endoteliales que forman los vasos que irrigan el tumor (Figura 1).

Los estudios recientes refieren una incidencia global de este tipo de tumores de 3-5,2 casos anuales

por cada 100.000 personas, representando el 8% de los tumores intracraneales, sin diferencias significativas entre varones y mujeres. La incidencia aumenta en función de la edad, estando descrito que en personas mayores de 70 años ésta puede ser hasta 20 veces superior¹. En la gran mayoría de los casos se trata de tumores únicos que se denominan “esporádicos”, es decir, que no se acompañan de otras alteraciones o síntomas en otros órganos y sistemas. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de los casos (en torno al 5%), estos tumores se diagnostican en el contexto de una enfermedad poco frecuente denominada Schwannomatosis relacionada con la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2-SWN)¹. Esta enfermedad puede asociar la presencia de otros tipos de tumores nerviosos, así como alteraciones de la piel y de los ojos, y se suele diagnosticar a una edad más temprana. Uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de la NF2-SWN es la presencia bilateral de SV. Aunque benignos, estos tumores tienen un crecimiento progresivo, variable en cada paciente, que conlleva síntomas por compresión de las estructuras cercanas a

Figura 1. Localización, arquitectura celular y rutas alteradas en el SV.



Adaptado de Ruiz-García y cols., 2024¹.

su localización, como son: el nervio auditivo, produciendo pérdida de audición, el nervio vestibular, produciendo mareo o inestabilidad, o el nervio facial, produciendo parálisis facial. A medida que aumenta su tamaño, también pueden producir otras complicaciones más severas como la hidrocefalia, la compresión del tronco del encéfalo o incluso el compromiso de la vida del paciente.

Presentación clínica y diagnóstico

El motivo de consulta más habitual de pacientes con SV es la pérdida de audición (referida por más del 90% de los pacientes), asociada o no a la sensación de tener un ruido constante en el oído o acúfeno. Los síntomas suelen ser progresivos y la gravedad de algunos de ellos, como la pérdida de audición, no tiene una correlación directa con el tamaño del tumor. Para el diagnóstico de este tipo de lesiones resulta fundamental la realización de pruebas de imagen que correlacionaremos con la sospecha clínica, siendo la resonancia magnética (RMN) la prueba de elección. Idealmente debe realizarse empleando contraste, ya que aumenta la sensibilidad diagnóstica.

Opciones de tratamiento

Una vez diagnosticado, existen tres opciones principales de manejo terapéutico: la observación, la cirugía

y la radioterapia. La elección depende fundamentalmente de la edad del paciente, el tamaño del tumor, la velocidad de su crecimiento, la presencia de síntomas y el grado de audición. Dado que estas lesiones son benignas y tienen un crecimiento lento, el objetivo del tratamiento es obtener los mejores resultados funcionales posibles priorizando la calidad de vida del paciente². En aquellos pacientes que presentan tumores de gran tamaño o síntomas compresivos significativos, la cirugía suele ser la primera opción. Constituye la única opción de tratamiento que posibilita la resección completa de la lesión y además nos permite obtener una muestra para análisis histopatológico que confirme la naturaleza benigna de la misma. Sin embargo, este tratamiento no está exento de complicaciones, por lo que cada caso debe ser evaluado cuidadosamente. En esta toma de decisiones se ha de tener en especial consideración la edad del paciente, ya que se ha objetivado que aquellos pacientes de más de 65 años de edad experimentan más complicaciones como problemas para tragar, sangrado, o infecciones. La radioterapia es otra opción de tratamiento, cuyo principal objetivo no es tanto reducir el tamaño del tumor, sino frenar su crecimiento. Puede emplearse como tratamiento alternativo a la cirugía en caso de tumores de menos de 3 cm, o con el objetivo de controlar el resto tumoral que haya quedado tras la cirugía, lo cual se denomina radio-

terapia de rescate. Su empleo depende de la experiencia de cada centro².

Actuaciones para preservar la audición en los pacientes con SV

Aunque ni la cirugía ni la radioterapia consiguen mejorar la pérdida de audición del paciente, resulta posible preservar la audición con ambas opciones terapéuticas en SV de pequeño tamaño y audición útil, aunque tras la radioterapia la audición se puede deteriorar con el tiempo. En cualquiera de los casos, la probabilidad de preservación auditiva a los 10 años del tratamiento es moderadamente baja (25-50%). En este sentido, desde mediados de los años 90 se comenzó a explorar la posibilidad de combinar la implantación coclear con la cirugía del SV. De esta forma el implante coclear viene a suplir el déficit auditivo siempre que se haya podido preservar la integridad anatómica del nervio auditivo durante la intervención, y éste pueda seguir transmitiendo estímulos acústicos hacia el tronco del encéfalo en el cerebro. En los últimos años, el uso de implantes cocleares en pacientes con SV, tanto unilaterales como bilaterales, ha crecido significativamente, especialmente en aquellos que han perdido o están en riesgo de perder la audición debido al tumor o a su tratamiento. Estudios recientes indican que, en hasta el 60-70% de los casos, estos implantes pueden proporcionar un nivel funcional de discriminación auditiva, mejorando la calidad de vida de los pacientes³. El resultado auditivo tras la implantación es variable para cada paciente, sin que existan unos claros factores pronósticos. Por este motivo, en los últimos años se han investigado diferentes tipos de test pronósticos intraoperatorios, que nos permiten de alguna forma predecir la respuesta que podremos esperar del implante coclear⁴. Actualmente uno de los métodos que empleamos en nuestro centro es el sistema de test del nervio auditivo (ANTS) para

Tabla 1. Resumen de algunas de las terapias dirigidas estudiadas en SV¹.

Terapias dirigidas ensayadas en SV		
Fármaco	Administración	Resultados
Bevacizumab	Infusión intravenosa	Respuesta positiva tanto a nivel radiológico como a nivel auditivo
Lapatinib	Oral	Estabilización de enfermedad
Everolimus	Oral	Resultados contradictorios
Brigatinib	Oral	Ausencia de respuesta radiológica

Tabla 2. Fármacos inductores de senescencia celular (Bleomicina, Etopósido y Gemcitabina) y agentes senolíticos (Navitoclax) descritos aquí y adaptada de referencia 7.

Inductores de senescencia celular: senogénicos		
Fármaco	Tipo	Efecto
Bleomicina	Antibiótico antineoplásico	Rotura de la doble cadena del ADN
Etopósido	Podofilina semisintética. Citostático	Inhibidor de la topoisomerasa II
Gemcitabina	Análogo de nucleósidos. Citotóxico	Interfiere en la replicación celular
Agentes senolíticos		
Navitoclax	Inhibidor de BCL-2.	Induce apoptosis.

lo cual se emplea durante la cirugía un electrodo que se introduce dentro de la cóclea a través de la membrana redonda. En los casos reportados hasta la fecha, la presencia de una onda V durante la resección del SV es un indicador fiable de que el paciente podrá detectar sonidos con el implante coclear tras la cirugía³.

Uso y limitaciones de los tratamientos sistémicos

En la actualidad, la oncología se beneficia de importantes avances en terapias dirigidas, personalizadas, impulsadas por el creciente conocimiento de la biología molecular de los tumores, con el objetivo de evitar las complicaciones derivadas de las opciones de tratamiento antes descritas. Se han realizado ensayos clínicos con fármacos como los descritos en la Tabla 1, que actúan específicamente sobre procesos que ocurren en los SV, con resultados variables. Se han obtenido mejores resultados utilizando Bevacizumab, que reduce el tumor, estabiliza la enfermedad e incluso se reporta una mejora auditiva en pacientes con

NF2-SWN⁵. Sin embargo, sus efectos secundarios son considerables. Es por ello que la búsqueda de una terapia farmacológica alternativa a la cirugía o radioterapia es uno de los objetivos prioritarios de la investigación en este campo.

Senescencia celular

En este contexto, hemos abierto una nueva línea de investigación dirigida a estudiar si la senescencia celular participa en la fisiopatología del SV y a valorar si los fármacos que la modulan pueden ser de utilidad en el manejo clínico de este tumor. La senescencia celular es una respuesta celular a estímulos fisiológicos y patológicos que causa cambios macromoleculares, altera el metabolismo celular y produce la secreción celular de sustancias con diversos efectos. Las células senescentes participan en el desarrollo embrionario, el envejecimiento y la progresión tumoral, pudiendo ejercer un papel protector frente al desarrollo de tumores. Sin embargo, si no se produce una correcta eliminación de las células senescentes, el efecto puede ser perjudicial⁶. La senescencia

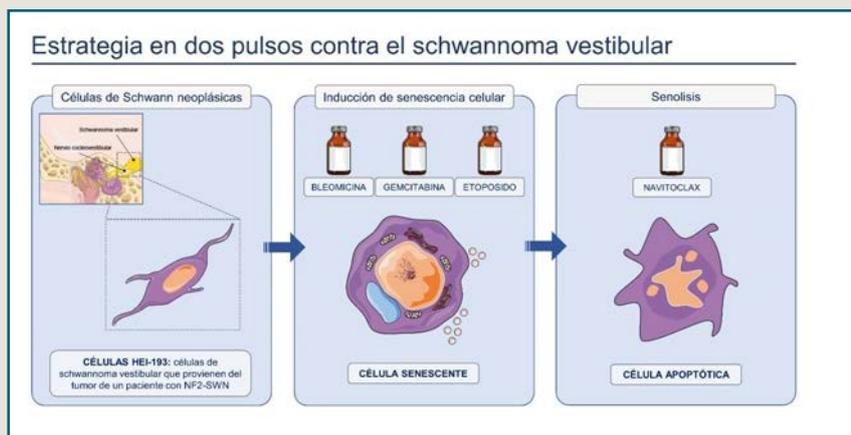
celular está muy asociada a diferentes tipos de cáncer, aparecen células senescentes en tumores malignos y benignos. Los fármacos que inducen senescencia celular en células tumorales, llamados “senogénicos”, y los que las eliminan de manera específica, llamados “senolíticos”, se han utilizado en numerosos ensayos preclínicos con ciertos tipos de tumores. Cuando se utilizan secuencialmente para eliminar las células tumorales se habla de una estrategia en dos pulsos.

En nuestro equipo nos preguntamos si los SV presentan células senescentes, si responden a inductores de senescencia celular y, si de esta forma, podrían ser tratados con fármacos senolíticos y aumentar el arsenal terapéutico para su tratamiento.

Estudio de la senescencia celular en el SV

Para responder a estas preguntas, hemos utilizado una línea celular derivada de un tumor humano SV y hemos realizado un estudio que hemos publicado recientemente⁷ y que describimos en detalle a continuación.

Figura 2. Terapia en dos pulsos: una alternativa farmacológica contra el schwannoma vestibular. Esquema basado en la publicación⁷.



Una de las barreras que se encuentran en la investigación del SV y, en general en el estudio de tumores poco frecuentes, es la baja disponibilidad de material biológico. Sin embargo, en el caso del SV, existe una línea celular inmortalizada, la línea HEI-193, que hemos utilizado como modelo de estudio en este trabajo. Estas células provienen de un SV de un paciente diagnosticado con NF2-SWN. Utilizando este modelo experimental se analizó la capacidad de inducir senescencia celular que mostraban tres fármacos quimioterápicos utilizados en la clínica (Tabla 2).

Hemos utilizado estos fármacos en la línea celular y estudiado sus efectos. Principalmente las características

típicas de las células senescentes que son: el aumento en actividad de la encima beta-galactosidasa, la parada estable del ciclo celular, los cambios en la forma y tamaño de las células senescentes y el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP, por sus siglas en inglés). Este trabajo se resume en la Figura 2. En este estudio confirmamos que los tumores humanos SV presentan senescencia, algo que estamos estudiando con mayor detalle, y que los quimioterápicos senogénicos (Tabla 1) promueven que las células tumorales entren en senescencia. De esta forma, los fármacos senolíticos, como el Navitoclax, son capaces de eliminarlas induciendo su muerte celular programada. Es importante

destacar que el tratamiento con Navitoclax sólo mata las células senescentes. Este trabajo sugiere que la estrategia de utilizar dos tratamientos sucesivos, en una estrategia de dos pulsos, conduce a la eliminación de las células tumorales (Figura 2). Esta podría ser una nueva aproximación al tratamiento quimioterapéutico del SV mediante dos pasos: el primero con un tratamiento inductor de la senescencia celular del SV y el segundo con un tratamiento con senolíticos que elimine estas células dañadas. Esta estrategia facilitaría la reducción del tamaño del tumor.

Como conclusión, nuestro trabajo indica que el tratamiento combinado con fármacos senogénicos y agentes senolíticos es muy efectivo eliminando las células tumorales. Todos los fármacos utilizados en este trabajo están actualmente aceptados en clínica para el tratamiento de otras enfermedades humanas, por lo que son conocidos sus beneficios y sus efectos secundarios. Quedaría por lo tanto confirmar que esto sucede en los propios tumores e identificar marcadores moleculares que permitan determinar que grupos de pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento. ■

Referencias

1. Ruiz-García C, Lassaletta L, López-Larrubia P, Varela-Nieto I, Murillo-Cuesta S. Tumors of the nervous system and hearing loss: Beyond vestibular schwannomas. *Hear Res.* 2024 Jun;447:109012.
2. Lassaletta L, Acle Cervera L, Altuna X, y cols. Clinical practice guideline on the management of vestibular schwannoma. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2024 Mar-Apr;75(2):108.
3. Lassaletta L, Calvino M, Díaz M, Morales-Puebla JM, Sánchez-Cuadrado I, Varela-Nieto I, Gavilán J. Intraoperative assessment of cochlear nerve functionality in various vestibular schwannoma scenarios: Lessons learned. *Hear Res.* 2024 May;446:108997.
4. Lassaletta L, Polak M, Huesers J, Díaz-Gómez M, Calvino M, Varela-Nieto I, Gavilán J. Usefulness of Electrical Auditory Brainstem Responses to Assess the Functionality of the Cochlear Nerve Using an Intracochlear Test Electrode. *Otol Neurrol.* 2017 Dec;38(10):e413.
5. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009 Jul 23;361(4):358.
6. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti y cols. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell.* 2019;179(4):813.
7. Franco-Caspeñas S, García-Montoya C, Contreras J, Lassaletta L, Varela-Nieto I, Jiménez-Lara AM. (2025). Uncovering cellular senescence as a therapeutic target in NF2-related vestibular schwannoma. *Hearing research.* 2025;455:109165.

Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestros colegas del equipo clínico del Servicio de ORL del Hospital de la Paz y del grupo de investigación del IIBM "Sols-Morreale" (CSIC-UAM) por su apoyo, su trabajo y la revisión crítica de este manuscrito.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por la AEI/10.13039/501100011033 THEARPY-PID2020-115274RB-I00 y la COST Action EU-SENESCENCE 2030 a IVN.

