

Vacunas celulares personalizadas contra el tumor cerebral más agresivo



Un ensayo clínico aplicará la nueva terapia, combinada con el tratamiento estándar, en pacientes diagnosticados de **glioblastoma**

CUN ■ La Clínica ha iniciado un ensayo clínico para valorar la eficacia de un tratamiento de inmunoterapia, consistente en la aplicación de vacunas personalizadas - producidas con células sanas y tumorales del propio paciente-, dirigido a tratar glioblastomas, uno de los tumores cerebrales malignos más agresivos y frecuentes. La nueva terapia se administra a los pacientes participantes combinada con el tratamiento estándar de primera línea que consiste en la extirpación quirúrgica del tumor seguida de la administración de radioterapia y quimioterapia

con temozolomida. La Clínica es actualmente el único centro español que realiza un estudio de estas características, para el que recientemente ha recibido autorización de la Agencia del Medicamento del Ministerio de Sanidad. Para la investigación está previsto reclutar una muestra de 37 pacientes.

El ensayo está impulsado y desarrollado por las áreas de Neuro-oncología y de Terapia Celular del propio centro médico, en colaboración con el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, a través del Instituto Científico

La Clínica es el único centro español que realiza un estudio para el tratamiento de los glioblastomas con inmunoterapia

El ensayo se basa en trabajos internacionales previos que apuntan a un importante aumento de la supervivencia

co y Tecnológico (ICT) de la misma universidad. La investigación ha obtenido la financiación en la convocatoria del FIS (Fondo de Investigación Sanitaria) del Ministerio de Sanidad para fármacos no comerciales.

En esencia, la producción de las vacunas personalizadas se realiza en el Laboratorio GMP de Terapia Celular de la Clínica, donde se procesan las proteínas del tumor y se combinan después con las células del sistema inmune obtenidas de la sangre del paciente, a las que se les enseña a organizar una respuesta

PASA A LA PÁG.6 >>

Interior del Laboratorio GMP de Terapia Celular de la Clínica, donde se procesan las proteínas del tumor y se combinan después con las células del sistema inmune obtenidas de la sangre del paciente, a las que se les enseña a organizar una respuesta inmune contra el tumor.



<<VIENE DE LA PÁG.4
 inmune contra el tumor. Esos preparados se conservan congelados para administrárselos al paciente como vacunas durante los meses siguientes, combinados con la terapia convencional.

Cabe recordar que un trata-

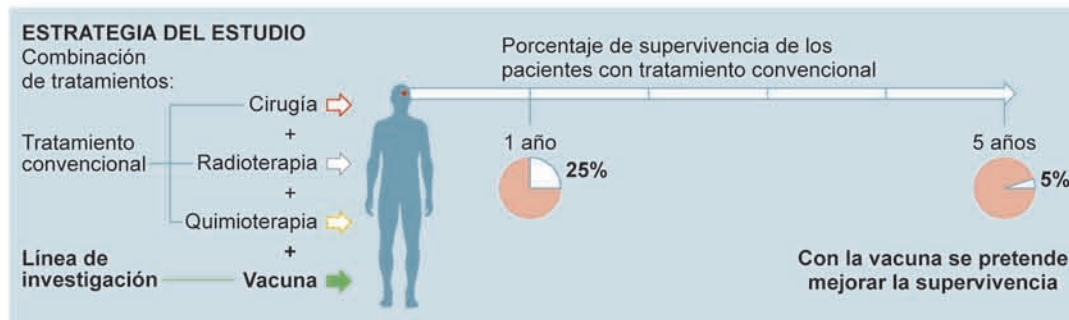
miento de inmunoterapia de características similares fue desarrollado hace más de dos años por un equipo de investigadores del CIMA y de la Clínica, dirigido por el doctor Maurizio Bendandi. En este caso, el procedimiento estaba basado en la produc-

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente con una incidencia de 6 casos por cada 100.000 hab/año.

ción y administración de vacunas idiotípicas y personalizadas para pacientes con linfoma folicular en primera recaída. El ensayo demostró su eficacia clínica al conseguir cambiar la evolución de la enfermedad.

EL ENSAYO

La investigación pretende mejorar la supervivencia de los pacientes afectados por glioblastoma, el tumor cerebral maligno más frecuente. Al tratamiento estándar (cirugía, quimioterapia y radioterapia) se le añade una vacuna con células del sistema inmunitario del paciente a las que se les enseñará a luchar contra el tumor.



FUNDAMENTO DEL ENSAYO. El fundamento del ensayo que desarrolla la Clínica se basa en la hipótesis de que el sistema inmunitario de cada persona es capaz de reconocer y destruir células tumorales. Esta capacidad reside en que las células tumorales presentan unos marcadores de superficie diferentes a los de las células sanas, de forma que el propio organismo puede detectar esos marcadores y desarrollar anticuerpos y toxicidad frente a las células

PACIENTE

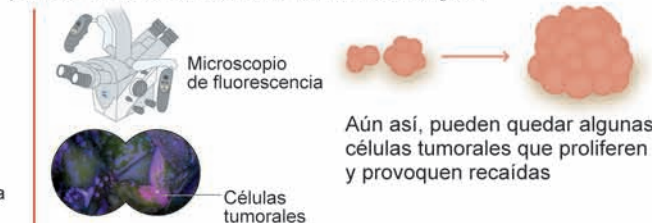
El estudio se realizará en 37 pacientes con glioblastoma que cumplan los requisitos médicos y den su consentimiento



TRATAMIENTO

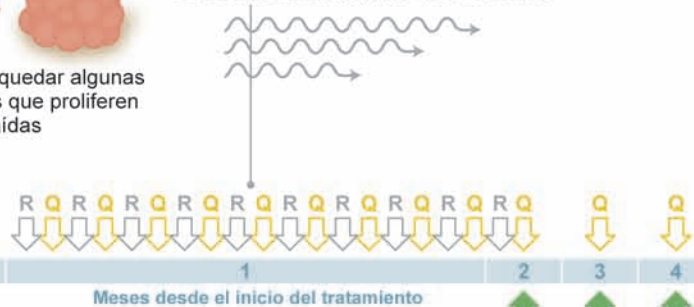
CIRUGÍA

Se extrae completamente el tumor mediante cirugía ayudada con microscopio de fluorescencia. El microscopio permite ver en diferente color las células malignas



RADIOTERAPIA

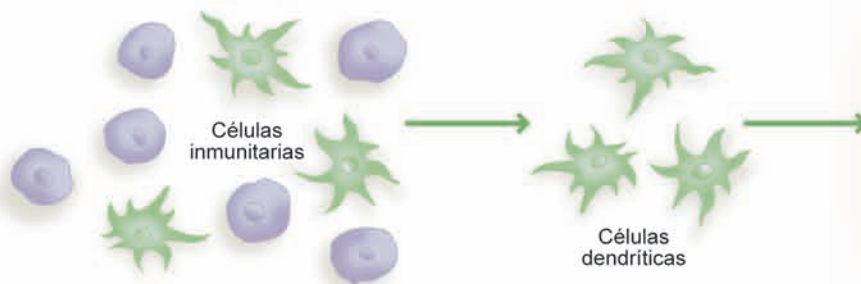
Mediante técnica de intensidad modulada se administra radioterapia externa utilizando un acelerador lineal para prevenir la reaparición del tumor ya extirpado. Se administran sesiones diarias durante seis semanas



VACUNA

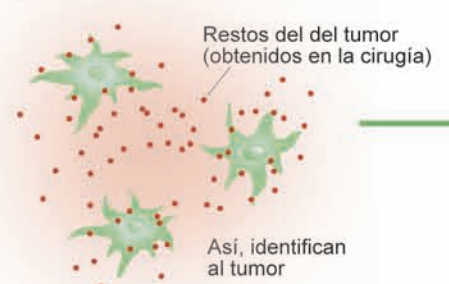
Células inmunitarias

Se extraen del paciente mediante una muestra de sangre. Se seleccionan las células dendríticas



Cultivo

Las células dendríticas crecen durante un tiempo junto con proteínas procedentes del tumor



tumorales incipientes. Sin embargo, cuando el tumor ya ha crecido, el sistema inmunitario se muestra incapaz de controlarlo.

De este modo, el nuevo tratamiento que ensaya actualmente la Clínica trata de que las células dendríticas, que son las encargadas de dirigir y coordinar la inmunidad del organismo, “sean cargadas con los antígenos tumorales no deseados, para que activen a las células del sistema inmune y dirijan las defensas del organismo contra los restos de tumor en el momento en que las células tumorales son más escasas, es decir, tras la extirpación del tumor y la aplicación de radio-quimioterapia”, indica el doctor Díez Valle, neurocirujano de la Clínica.

MÁS DE 2.400 NUEVOS AFECTADOS AL AÑO EN ESPAÑA

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente. Presenta una incidencia aproximada de 6 casos por cada 100.000 habitantes al año, lo que significa que en España se producen, anualmente, más de 2.400 nuevos afectados. En la actualidad no existe un tratamiento eficaz, por lo que se convierte en uno de los diez tumores causantes de mayor número de muertes al año. En concreto, según explica el doctor Ricardo Díez

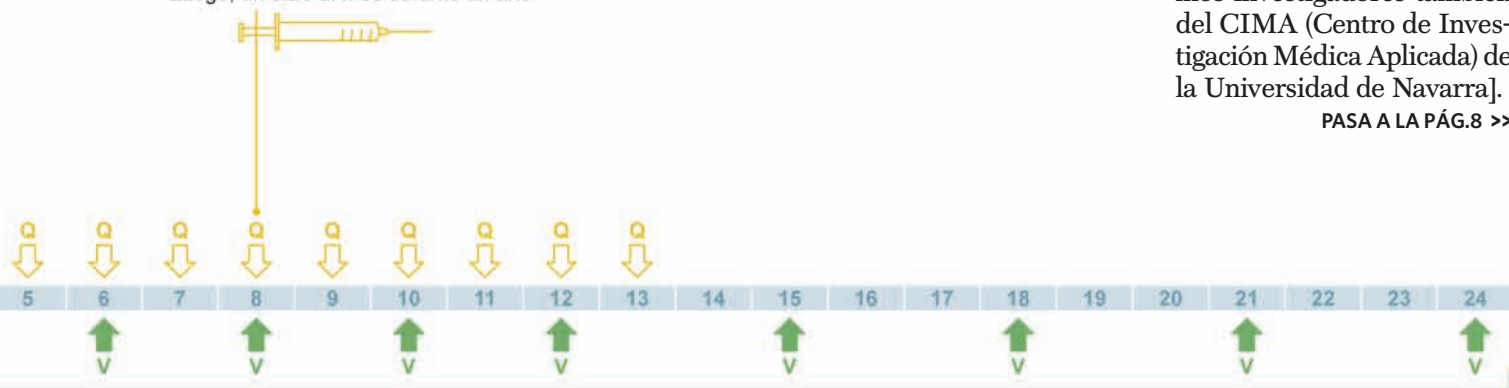
Valle, neurocirujano de la Clínica, “los pacientes que tienen un glioblastoma y han sido tratados mediante el procedimiento estándar presentan una media de supervivencia de entre 12 y 15 meses”. Sin embargo, en alguno de los escasos estudios efectuados en el mundo, en los casos tratados con inmunoterapia “la media de supervivencia supera los 30 meses”, asegura el facultativo.

TRABAJO MULTIDISCIPLINAR. El tratamiento actual de estos tumores requiere un abordaje multidisciplinar, motivo por el que se ha creado en la Clínica el Área de Neuro-oncología que integra facultativos de diferentes especialidades implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con tumores cerebrales. Este ensayo implica una estrecha colaboración y coordinación entre el Área de Neuro-oncología y el Área de Terapia Celular, con la intervención directa de especialistas de Neurocirugía (doctores Ricardo Díez Valle y Sonia Tejada), de Oncología (doctores Jaime Espinós y Marta Santisteban), de Oncología Radioterápica (doctor José Javier Aristu), de Anatomía Patológica (doctor Miguel Angel Idoate) y de Terapia Celular (doctores Javier Pérez Calvo, Susana Inogés, Ascensión López Díaz de Cerio y Maurizio Bendandi, los tres últimos investigadores también del CIMA [Centro de Investigación Médica Aplicada] de la Universidad de Navarra).

PASA A LA PÁG.8 >>

QUIMIOTERAPIA

Tratamiento con fármacos que evitan la reproducción de las células cancerosas (en este caso, con temozolomide). Las primeras cinco semanas son sesiones diarias. Luego, un ciclo al mes durante un año



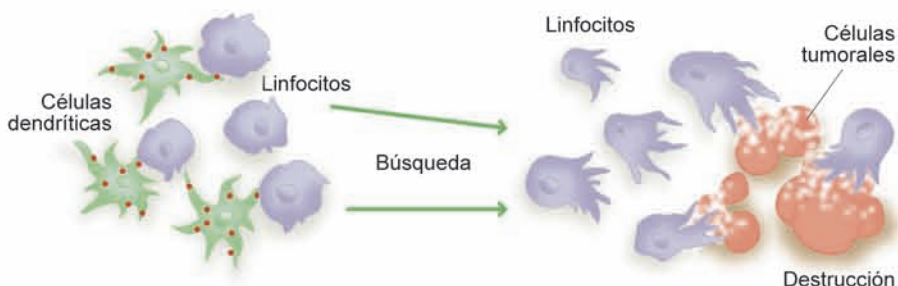
Vacunación

A lo largo del tratamiento, se inyectan 12 dosis de células dendríticas por vía intradérmica



EFFECTO DE LA VACUNA

Las células dendríticas inyectadas enseñan a los linfocitos a detectar las células tumorales





El equipo del ensayo: de izquierda a derecha los doctores José Javier Aristu Mendióroz (Oncología Radioterápica), Ricardo Díez Valle (Neurocirugía), Sonia Tejada Solís (Neurocirugía), Reyes García de Eulate Ruiz (Radiología), Ascensión Díaz de Cerio (Laboratorio de Inmunoterapia), Miguel Ángel Idoate Gastearena (Anatomía Patológica), Susana Inogés Sancho (Laboratorio de Inmunoterapia), Javier Pérez Calvo (Terapia Celular), Marta Santisteban Eslava (Oncología Médica) y Pablo Domínguez Echávarri (Radiología).

<<VIENE DE LA PÁG.7

EXTIRPACIÓN TOTAL CON MICROSCOPIO FLUORESCENTE. “Los escasos trabajos realizados hasta la fecha sobre el tratamiento de glioblastomas con inmunoterapia han demostrado que el tumor residual hace que las células tumorales impidan una respuesta positiva de las vacunas autólogas (producidas con tejido del propio paciente). Para conseguir que el tratamiento mediante inmunoterapia sea lo más eficaz posible, en la Clínica contamos en el quirófano con una herramienta fundamental, que es el microscopio fluorescente, con el que hemos aumentado enormemente el porcentaje de extirpación tumoral”, subraya el doctor Díez Valle, neurocirujano de la Clínica.

En concreto, el microscopio fluorescente quirúrgico ha permitido a los especialistas de la Clínica alcanzar una extirpación total de los glioblas-

tomas en más de un 80% de los casos operados durante los dos últimos años. Tras la extirpación, el tejido obtenido del tumor debe enviarse en condiciones de máxima esterilidad directamente al Laboratorio de Anatomía Patológica para corroborar o desmentir el diagnóstico. Si se confirma que el tumor es un glioblastoma, el tejido tumoral se traslada entonces al laboratorio GMP (Good Manufacturing Practices o normas de correcta fabricación) de Terapia Celular de la Clínica, para su procesamiento y posterior obtención de las vacunas personalizadas producidas con tejido de cada paciente participante en el ensayo clínico.

PRODUCCIÓN DE LAS VACUNAS PERSONALIZADAS. Las vacunas personalizadas se elaboran en el laboratorio GMP de Terapia Celular de la Clínica Universidad de Navarra, “ya que se trata de un medica-



El doctor Díez Valle inicia el abordaje quirúrgico.

mento de terapia avanzada que debe producirse bajo normas de correcta fabricación. Tienen la consideración de medicamentos individualizados”, precisa el doctor Javier Pérez Calvo, responsable del Laboratorio de Terapia Celular de la Clínica. Cada preparado se produce por la combinación de dos elementos obtenidos del propio paciente: las células dendríticas (del sistema inmune) y las células tumorales (obtenidas y procesadas del propio tumor).

Las células dendríticas se obtienen a partir de un proceso denominado leucoaféresis

que consiste en la separación y extracción de los glóbulos blancos del resto de la sangre del paciente, devolviéndola de nuevo al organismo.

Según describe el especialista, tras la aféresis, “y mediante una selección inmunomagnética, se obtienen los monocitos, un tipo de glóbulos blancos cuya función en el cuerpo es pasar a los tejidos, convertirse en células dendríticas y captar antígenos (molécula capaz de inducir una respuesta inmunitaria), entre ellos, antígenos tumorales. Una vez captados, las células dendríticas enseñan a



El microscopio facilita la extirpación total del tumor.



La fluorescencia permite distinguir entre células tumorales y sanas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS

Los pacientes que cumplen los requisitos necesarios para participar en el ensayo clínico son aquellos con sospecha de presentar un glioblastoma, como resultado de una exploración efectuada mediante resonancia magnética. También pueden ser candidatos los pacientes con un diagnóstico de glioblastoma recién confirmado tras el análisis de una biopsia del tumor.

Asimismo, es condición imprescindible que los pacientes no hayan sido sometidos previamente a ningún tipo de tratamiento contra el glioblastoma, a excepción de una biopsia o de una cirugía de extirpación parcial. El cumplimiento de esta premisa es necesario ya que para la producción de las vacunas personalizadas debe obtenerse la mayor cantidad posible de tejido tumo-

ral. “Además, la extirpación del tumor debe hacerse lo más completa posible, ya que se ha demostrado que en los casos en los que la inmunoterapia es efectiva es en aquellos en los que se han realizado extirpaciones muy amplias”, precisa el doctor Díez Valle, neurocirujano de la Clínica.

los linfocitos (células responsables de las respuestas inmunitarias) a reconocer las células cancerosas y destruir las en cualquier lugar del organismo”. Este procedimiento inmunomagnético consiste en añadir una pequeña bola metálica a unos anticuerpos específicos para los monocitos. “Cuando los anticuerpos se adhieren a los monocitos, basta con aplicar un campo magnético para conseguir la extracción y separación de los monocitos del resto de glóbulos blancos”, explica el doctor Pérez Calvo.

PASA A LA PÁG.10 >>



Por cada paciente se prevé la producción de unas doce vacunas celulares personalizadas.

<<VIENE DE LA PÁG. 9

Seleccionados los monocitos se procede a su cultivo durante ocho días, en el mismo Laboratorio de Terapia Celular, en condiciones similares a las del propio organismo. Tras este período de cultivo, los monocitos, a los que se les han añadido citoquinas (proteínas reguladoras de las células del sistema inmune), se convierten en células dendríticas, fundamentales en el funcionamiento de este sistema inmune.

Las vacunas se administran por vía intradérmica, al principio una vez al mes, después cada dos meses y las últimas dosis cada tres meses.

PROCESAMIENTO DEL TUMOR. Para obtener el segundo componente, las células tumorales en las condiciones adecuadas, se procede a lo que se denomina “lisado tumoral”. Se trata de un proceso “para el que es necesario haber extraído, analizado y trasladado la masa tumoral en condiciones de máxima esterilidad. Por eso es necesario que tras la extirpación quirúrgica, el procesamiento del tumor se efectúe rápidamente en un laboratorio

GMP”, subraya el especialista. El lisado tumoral consiste en descomponer o fracturar las células tumorales mediante un proceso de congelación, descongelación e irradiación. De este proceso se consigue una suspensión de las proteínas del tumor en cantidad suficiente para elaborar una docena de vacunas.

Una vez obtenidas las proteínas del glioblastoma, estas se incuban con las células dendríticas (del sistema inmune) para que las procesen y expongan los componentes de las proteínas del tumor en su membrana. De este modo se produce la vacuna, de forma que al ser inyectada en el paciente, los linfocitos de la sangre detectarán las partículas tumorales expuestas en la membrana de las células dendríticas “y generarán una respuesta inmune contra ellas, contra las células del glioblastoma”, concluye el facultativo.

VACUNAS COMBINADAS CON TRATAMIENTO ESTÁNDAR. En total, por cada paciente se prevé la producción de unas doce vacunas celulares personalizadas elaboradas en el Laboratorio de Terapia Celular. Durante el tiempo que se prolongue el tratamiento, las vacunas se conservan congeladas en el propio laboratorio.

El tratamiento habitual de estos tumores comprende la extirpación por cirugía, seguida de un tratamiento de radioterapia combinada con quimioterapia de cinco semanas de duración y a continuación entre seis y doce ciclos de quimioterapia (administrados cada cuatro semanas). Las vacunas celulares se administran por vía intradérmica simultáneamente con estos tratamientos, al principio una vez al mes, después cada dos meses y las últimas dosis, cada tres meses.