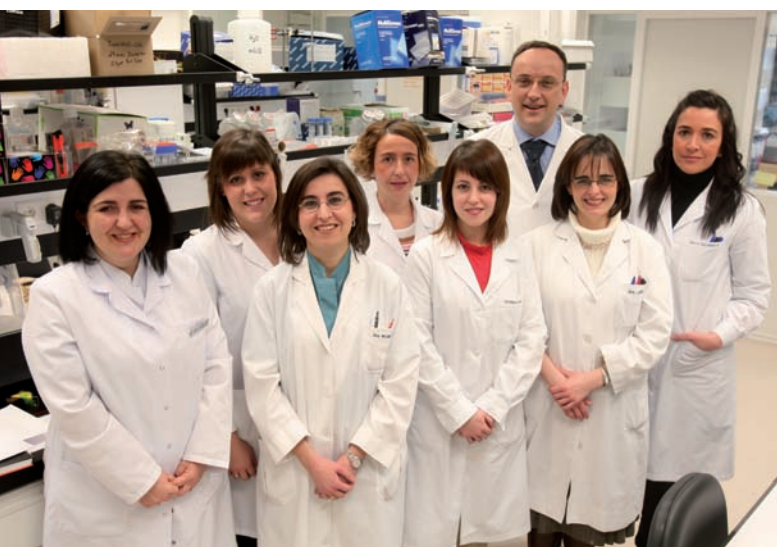


# Vacunas con plantas de tabaco contra el linfoma folicular



Un equipo de investigadores de la Clínica y del CIMA, dirigido por el doctor Bendandi, desarrolla un ensayo clínico internacional patrocinado por **Bayer**



**Equipo Clínica-CIMA.** Margarita Legarrea, Amaya Fernández, Susana Inogés, Elena Soria, Patricia Rubio, Maurizio Bendandi, Ascensión López y Helena Villanueva.

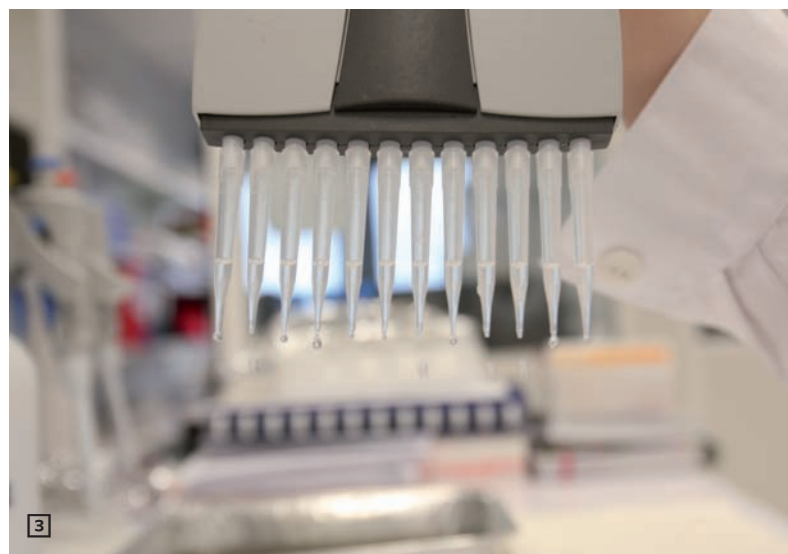
**CUN ■** El doctor e investigador Maurizio Bendandi, especialista en Hematología de la Clínica y del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra, lidera un ensayo clínico internacional para la producción, mediante hojas de plantas de tabaco, de vacunas idiotípicas y personalizadas contra el linfoma folicular. El estudio está impulsado y patrocinado por la farmacéutica alemana Bayer y cuenta con la participación de un equipo de investigadores de la Clínica y del CIMA. Además del doctor Bendandi, encargado de la supervi-

sión de todo el proceso, el equipo de ambas instituciones de la Universidad de Navarra está integrado por la doctora Susana Inogés Sancho, (especialista en Inmunología del Laboratorio de Inmunoterapia, Clínica y CIMA), Margarita Legarrea Goñi (técnico del Área de Terapia Celular), Ascensión López Díaz de Cerio (doctora en Ciencias Biológicas, Oncología-CIMA), Helena Villanueva (doctora en Ciencias, Oncología-CIMA), Elena Soria Saldise (doctora en Ciencias, Oncología-CIMA), Amaya Fernández de Celis (técnico, Oncología-CIMA) y

1 En el **Laboratorio GMP** de Terapia Celular de la Clínica elaboran una suspensión a partir del ganglio linfático del paciente.

2 El equipo del **CIMA** analiza la eficacia de la respuesta inmune al tratamiento.

3 Las muestras enviadas desde Dallas se analizan en los laboratorios de la **Universidad de Navarra** para medir la producción de anticuerpos contra el tumor en cada paciente.



Patricia Rubio Bermejo (técnico, Oncología-CIMA).

**LA ENFERMEDAD Y EL ENSAYO.** El linfoma folicular es un tipo frecuente de cáncer que se caracteriza por un crecimiento de linfocitos B, células que forman parte del sistema inmune. La incidencia de esta patología es elevada ya que cada año se diagnostican en España 5.000 nuevos casos en adultos mayores de 40 años.

El objetivo prioritario de Bayer con este ensayo clínico radica en valorar la eficacia de las proteínas obtenidas mediante la nueva tecnología (basada en la utilización de la planta de tabaco) con las que se elaboran las vacunas idiotípicas contra el linfoma folicular. El nuevo procedimiento de la farmacéutica alema-

na consigue acortar el plazo de obtención de estas vacunas a seis semanas. Hasta el momento, el tiempo de elaboración de estos preparados se sitúa en unos nueve meses, dada la complejidad de la producción de un medicamento individualizado para cada paciente.

Como se sabe, una vacuna idiotípica es un tipo de vacuna elaborada con células tumorales del propio paciente que presentan en su superficie una proteína, denominada inmunoglobulina (que tiene una parte específica que es el idiotipo). Después de una manipulación, esta proteína resulta identificable para el sistema inmune, que quedaría activado contra las células del linfoma folicular. “Esta proteína de superficie puede

utilizarse como vacuna terapéutica, ya que representa un antígeno (sustancia capaz de estimular al sistema inmune) específico de ese tumor concreto. Este procedimiento podría resultar útil para la mayoría de los linfomas no-Hodgkin, no sólo para el linfoma folicular. Debido a la disponibilidad limitada de los antígenos específicos de tumor, se han desarrollado más rápido las vacunas dirigidas contra tumores que afectan al sistema inmune”, detalla el doctor Bendandi.

**El nuevo procedimiento consigue acortar el plazo de obtención de estas vacunas a tan sólo seis semanas.**

**METODOLOGÍA.** En esta ocasión, el ensayo clínico patrocinado por Bayer se encuentra en fase I (se prueba en un grupo reducido de participantes). La investigación se desarrollará hasta 2012 en una muestra de 20 pacientes. El reclutamiento y posterior tratamiento de los enfermos con linfoma folicular participantes se lleva a cabo en el Southwestern Medical Center de Dallas, Texas (EE.UU.). En los laboratorios de la Universidad de Navarra, el equipo del doctor Bendandi recibe la mitad del ganglio afectado por el tumor que previamente ha sido extirpado en Dallas. La otra mitad se envía desde Estados Unidos a las instalaciones de Bayer en Halle (Alemania), donde ob-

PASA A LA PÁG. 20 >>



<<VIENE DE LA PÁG.19

tendrán el material genético de las células tumorales y producirán la vacuna.

En detalle, la elaboración de las vacunas en Alemania comienza con la extracción de la información genética que codifica el antígeno de las células tumorales del paciente. Esta información se introduce en un virus que a su vez se inocula en una bacteria. A continuación, la bacteria infectará la planta del tabaco, que asimila la información genética con la que fabricará la proteína del tumor humano (idiotipo). Después, esta proteína se someterá a un proceso de purificación para, a partir de ella, poder elaborar la vacuna.

Mientras, el paciente es tratado en el centro estadounidense con quimioterapia convencional para reducir al máximo el tumor, "ya que durante años de investigación hemos comprobado que si la masa tumoral es importante, la vacuna no es efectiva. Si con la quimioterapia se considerablemente el tumor, entonces el sistema inmune, activado mediante las vacunas, sí se muestra capaz de eliminar las células tumorales", subraya el doctor Bendandi.

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE EN PAMPLONA.** Obtenida en Alemania la vacuna personalizada, se enviará a Dallas, donde se administrará al paciente mediante una inyección subcutánea que se aplicará, en cada uno de los casos, a una media de seis dosis durante medio año.

Los investigadores de la Clínica y del CIMA valorarán después la respuesta de cada paciente al tratamiento inmunológico. Por ello, serán los encargados de analizar las extracciones de sangre realizadas a cada enfermo, remitidas desde Dallas. En concreto, en el laboratorio GMP de Terapia Celular de la Clínica se recibe una porción del ganglio linfático del paciente a partir de la cual se elaborará una suspensión celular. Con ella y las muestras de sangre del paciente extraídas antes de cada dosis de vacuna, el equipo de la Universidad de Navarra estudiará, en el laboratorio del CIMA, la respuesta inmune del paciente a esta vacuna.

En concreto, se medirá la producción, por parte del sistema inmunológico del paciente, de anticuerpos contra el tumor, y de células capaces de reconocer y destruir las células tumorales.

**Infiltración**

La planta se sumerge en una solución que contiene *Agrobacterium*

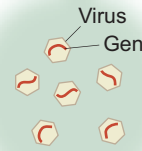


**Agrobacterium**  
El virus introduce el gen dentro de una bacteria



**Virus**

El gen aislado se introduce dentro de un virus modificado que transforma bacterias



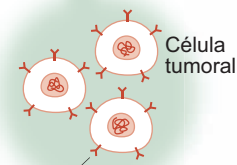
**Aislamiento del gen**

Se obtiene el gen que sirve para fabricar la inmunoglobulina de la célula



**Células tumorales**

En Alemania se extraen a partir del ganglio. Estas células están cubiertas por una inmunoglobulina característica



Inmunoglobulina

**VACUNAS PERSONALIZADAS**

El estudio pretende aplicar una nueva técnica en la producción de vacunas idiotípicas (personalizadas, creadas con células del propio paciente) para el tratamiento del cáncer linfático. El uso de plantas de tabaco reduce el proceso de elaboración de nueve meses a seis semanas.

Dallas



Ganglio



Células tumorales

Halle  
Pamplona



**Traslado**

Una parte del ganglio es enviado al laboratorio de Bayer, en Halle (Alemania). Otra parte irá a la Clínica Universidad de Navarra, en Pamplona.

**Tratamiento**

Comienza en el Southwestern Medical Center de Dallas (Texas)

**Paciente**

Padece un linfoma no hodgkiniano y ha sufrido recaída. En España se diagnostican 5.000 casos al año

**Biopsia**

Se extirpa un ganglio afectado por el cáncer

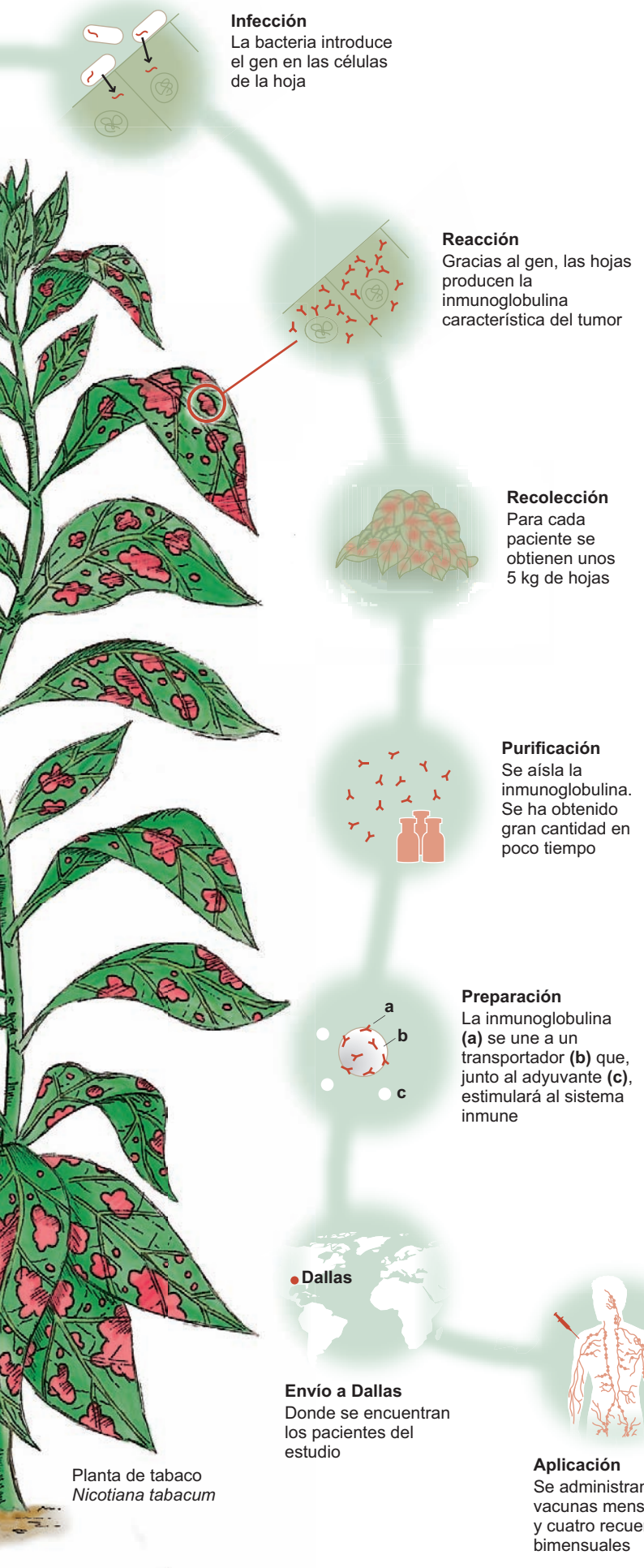
**ELECCIÓN DEL EQUIPO CLÍNICA-CIMA**

## Resultados positivos en 2006

El doctor Maurizio Bendandi y su equipo han sido elegidos por la farmacéutica alemana para desarrollar el ensayo clínico gracias a los resultados que obtuvieron en 2006 con las primeras vacunas idiotípicas (elaboradas con células del propio paciente) contra el linfoma folicular en primera recaída. En aquel ensayo clínico, los investigadores del CIMA y de la Clínica Universidad de Navarra consiguieron, mediante las vacunas personalizadas, una evolución positiva de la enfermedad en pacientes que, inicialmente, habían respondido favorablemente al tratamiento convencional pero que, tiempo después, habían sufrido una primera recaída. “Las vacunas conseguían activar el sistema inmune de los enfermos tratados contra las células del linfoma folicular, ofreciendo una respuesta inmune contra ellas. Además de la eficacia biológica y clínica, se observó que los pacientes que respondían a la vacuna vivían más tiempo del esperado o bien no recaían cuando lo habitual es que volviesen a recaer, según los patrones estándar de la enfermedad”, describe el doctor Bendandi.

De momento, el estudio ya se ha puesto en marcha en dos pacientes a quienes, en el centro de Dallas y bajo la supervisión de los expertos de la Universidad de Navarra, se les ha extirpado un ganglio afectado. Remitidos a los laboratorios navarros y al alemán, actualmente se elaboran las vacunas personalizadas con el material genético del tumor de cada uno de los dos pacientes.

En caso de que los resultados obtenidos en esta primera fase del ensayo clínico sean positivos, la farmacéutica trasladaría la investigación a una fase III, con la que se probaría la eficacia de las vacunas en una muestra de centenares de pacientes. Esta nueva fase de la investigación se realizaría con la participación de varios hospitales europeos.



Planta de tabaco  
*Nicotiana tabacum*

● Dallas

● Pamplona