

Virus más inmunoterapia contra los peores tumores cerebrales

La Clínica es el único centro en el mundo que ha iniciado un ensayo clínico con este nuevo tratamiento, dirigido a adultos con glioblastoma recurrente



Investigadores del ensayo. De izq. a decha.: el Dr. Jaime Gállego, de Neurología, la Dra. Sonia Tejada, de Neurocirugía, la Dra. Marta Alonso, investigadora de Pediatría, y el Dr. Ricardo Díez Valle, de Neurocirugía.

CUN ■ En los últimos años han surgido terapias rompedoras en la lucha contra los tumores cerebrales. Las más recientes han utilizado virus modificados genéticamente para penetrar en las células tumorales y eliminarlas. También se han impulsado líneas de inmunoterapia con vacunas personalizadas elaboradas con antígenos del tumor del propio paciente. Ambos procedimientos han demostrado hasta la fecha tasas de éxito. Con estas experiencias y resultados en la mano, los especialistas de la Clínica y del CIMA de la Universidad de Navarra siguen investigando para encontrar remedios cada vez más eficaces contra el tumor cerebral

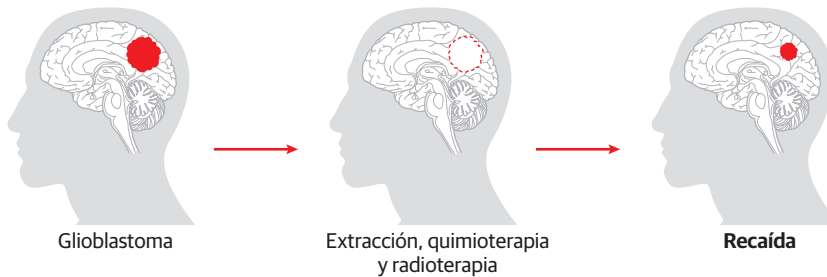
más agresivo, el glioblastoma.

Ahora, por primera vez en el mundo, un equipo de investigadores de la Clínica estudian una nueva terapia que va más allá: combina un virus modificado genéticamente con inmunoterapia en pacientes con este cáncer. El agente empleado para destruir las células tumorales (oncolítico) es el virus modificado genéticamente DNX 2440, producido por la empresa DNATrix, y que cuenta con una novedad añadida: “El nuevo virus aporta una característica singular y es que una vez que el virus ha infectado la célula tumoral consigue que la célula produzca OX40L, una molécula co-activadora del sistema inmune”, describe el Dr.

Virus contra glioblastomas

Se va a probar en pacientes una nueva terapia para tratar tumores cerebrales mediante virus modificados genéticamente.

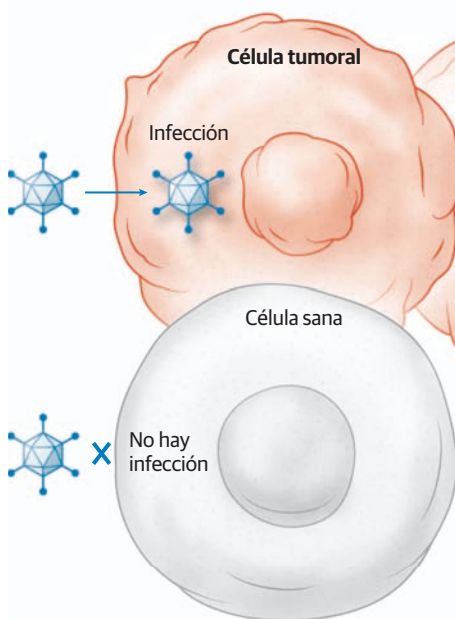
1. Se aplica en pacientes con glioblastoma (el tumor cerebral más agresivo) que han recaído tras una operación.



2. En una nueva cirugía se les inyecta un adenovirus con tres modificaciones genéticas.

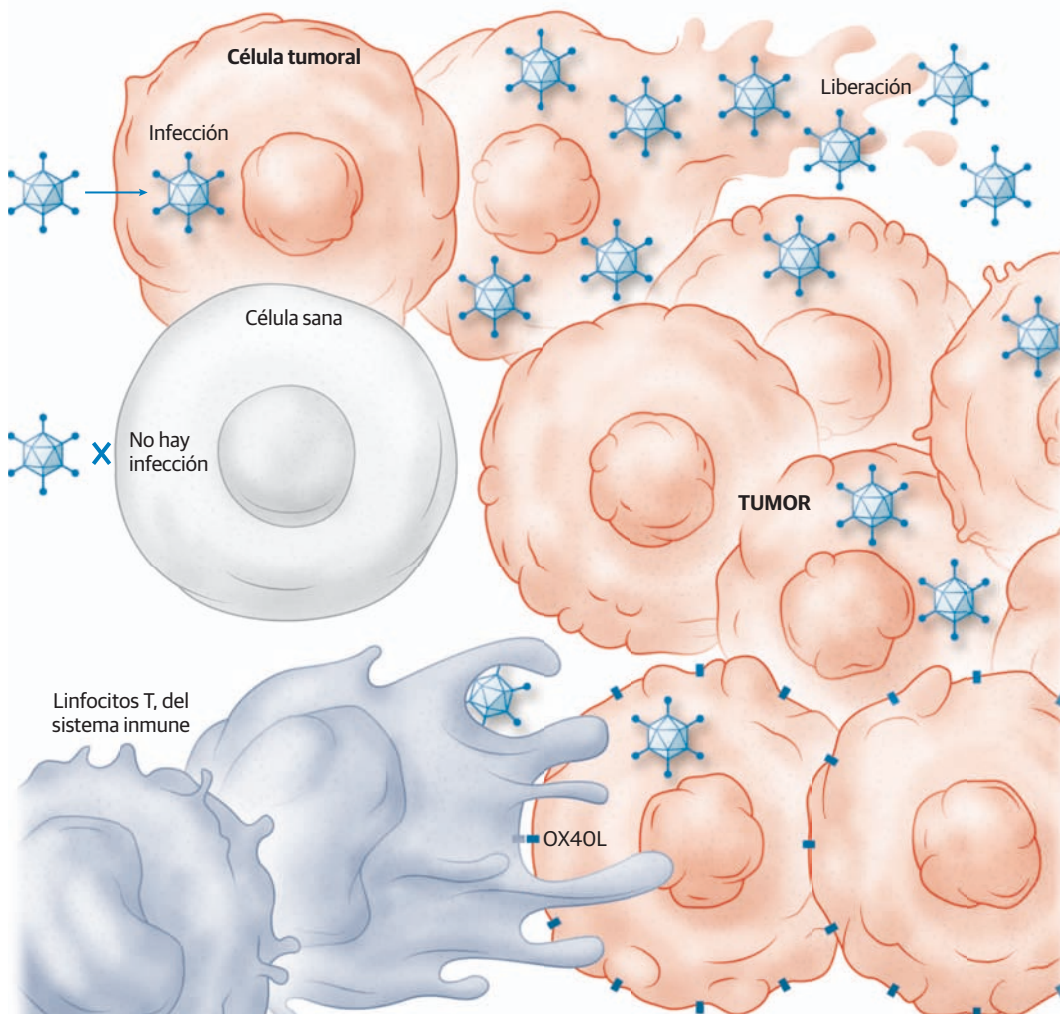


3. Dos de las modificaciones consiguen que el virus infecte **solo a las células tumorales**, no a las sanas.



4. El virus se multiplica dentro de las células del tumor.

5. **Las células tumorales son destruidas**. Liberan nuevos virus que seguirán atacando al tumor.



6. La infección activa el sistema inmune, que también atacará al tumor.

Ricardo Díez Valle, neurocirujano y responsable del Área de Tumores Cerebrales de la Clínica Universidad de Navarra.

Respecto a investigaciones anteriores con virus modificados genéticamente, la suma de esta nueva molécula inmunoterápica es la gran novedad que incorpora este ensayo clínico pionero en el mundo. En estudios previos, se ha demostrado que los virus oncolíticos pueden inducir una respuesta inmune, que ataca al tumor, pero este es el primer virus en el mundo diseñado expresamente para potenciar esa respuesta.

La Clínica es el único centro que comienza esta nueva investigación en pacientes, dirigida a adultos con glioblastoma recurrente (pacientes ya tratados del tumor en los que ha vuelto a desarrollarse). El estudio en fase I ha comenzado recientemente y en él se comprobará de forma prioritaria la seguridad de la terapia.

El tratamiento del virus modificado con la molécula coactivadora del sistema inmune ha sido diseñado y desarrollado por el laboratorio de los doctores Juan Fueyo y Candelaria Gómez-Manzano, del MD Anderson Cancer Center, en Houston (Texas, EE.UU.).

El interés en la investigación en el tratamiento del glioblastoma reside en que es el tumor cerebral más agresivo que existe. Su incidencia es de 3 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes y el intervalo de edad en el que aparece con mayor frecuencia es entre los 45 y los 70 años.

COACTIVADOR DEL SISTEMA INMUNE. El virus que se utilizará es un adenovirus (virus común que afecta principalmente a las vías respiratorias) que se ha modificado para hacerlo eficaz en el tratamiento del glioblastoma. Las modificaciones genéticas que se le han efectuado al adenovirus

PASA A LA PÁG. 12 >>

<<VIENE DE LA PÁG.11

para eliminar las células tumorales son tres. Dos ya estaban presentes en la versión previa: por un lado, se le ha eliminado parte de la cadena genética del ADN que codifica una de las proteínas más importantes del virus. Al privarle de la función de dicha proteína, el virus carecerá de la capacidad de multiplicarse en una célula normal sana, “por lo que resulta inofensivo frente a ellas”, asegura el doctor Díez Valle.

Por el contrario, las células tumorales tienen la característica de permanecer siempre activadas para su multiplicación, “lo que posibilita que el virus modificado pueda replicarse

en su interior hasta producir la muerte de estas células por lisis”, describe el facultativo. Por otra parte se ha cambiado la forma de introducirse en las células, haciendo que entren más fácilmente en las células tumorales que en las sanas.

En el nuevo virus, la respuesta inmune se verá reforzada gracias al tercer cambio añadido al virus DNX 2440. El virus induce la síntesis en las células infectadas de una molécula coactivadora del sistema inmune del paciente. La nueva terapia utilizada surge a raíz de un hallazgo obtenido en anteriores ensayos con virus oncolíticos. Los investigadores observaron al aplicar

dichas terapias la activación natural del sistema inmune del paciente contra las células tumorales tras la inoculación del virus.

De este modo, el laboratorio de los Dres. Fueyo y Gómez-Manzano diseñó el nuevo tratamiento en el que la acción del virus en la destrucción del tumor se refuerza con esa activación inmune gracias a una

Es el primer virus en el mundo diseñado expresamente para potenciar una respuesta inmune, que ataca al tumor.

nueva molécula específica, OX40L. Esto hace que el refuerzo de la actividad del sistema inmune se produzca solo en el tumor, no en todo el cuerpo, buscando la mayor eficacia y la menor toxicidad.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO. La metodología del ensayo comienza con la biopsia del tejido tumoral para corroborar el diagnóstico de recidiva de la enfermedad. Tras comprobar que el glioblastoma ha reaparecido, se inyecta el virus directamente en el tumor. Para la inoculación del virus en el tejido cerebral, el equipo dispone de una cánula específica para administrar la inyección que facilita la difusión del virus por el interior del tumor. Se trata de un sistema muy novedoso diseñado por la empresa americana Alcyone.

Tal y como ha sucedido en anteriores estudios, los especialistas esperan que el tumor reduzca su tamaño progresivamente, en el curso de unas semanas. En cuanto a pacientes con glioblastoma que ya han participado en otros ensayos clínicos con terapias de virus modificados genéticamente, el Dr. Díez Valle recuerda que algunos han permanecido libres de enfermedad años después de haber participado en el ensayo.



El neurocirujano Ricardo Díez Valle, durante una intervención quirúrgica.

Otras líneas de investigación con virus oncolíticos

■ Hasta el momento se ha probado en diversos ensayos clínicos la eficacia y seguridad de tratamientos con virus modificados genéticamente para adquirir propiedades oncolíticas (destrucción de las células tumorales). El mismo equipo de la Clínica –liderado por el Dr. Díez Valle junto a la Dra. Sonia Tejada, neurocirujana de la Clínica, y a la Dra. Marta

Alonso, directora de Laboratorio de Terapias biológicas de tumores cerebrales de la Clínica y del CIMA– ha intervenido con el equipo del Dr. Fueyo en una investigación anterior publicada el pasado mes de febrero en el ‘Journal Clinical Oncology’.

En aquella ocasión la terapia en pacientes con glioblastoma consistía en la inyección del

virus DNX 2401, cuya acción oncolítica quedó demostrada. Los resultados de dicha investigación fueron prometedores al conseguir supervivencias a largo plazo en casos de gliomas recurrentes de alto grado. Las conclusiones del estudio relacionan la eficacia de la terapia con los efectos oncolíticos del virus seguidos de una respuesta inmune contra el tumor ce-

rebral. El nuevo virus está diseñado para incrementar esas respuestas.

Actualmente, la Clínica mantiene una línea de investigación básica (Dra. Alonso) y clínica con virus oncolíticos. En esta línea, la Dra. Tejada continúa con otro ensayo clínico con este virus, dirigido a niños con tumores difusos de protuberancia.