

Ensayan el tratamiento de los tumores cerebrales más agresivos con virus modificados genéticamente

La Clínica reclutará 31 pacientes con glioblastoma en quienes combinará, por primera vez en el mundo, el tratamiento experimental con un quimioterápico



Equipo del ensayo. De izquierda a derecha, los doctores Ricardo Díez Valle y Sonia Tejada (Neurocirugía), Javier Aristu (Radioterapia), Miguel Angel Idoate (Anatomía Patológica), Jaime Gállego y Marta Alonso (Neurooncología) y Pablo Domínguez (Radiología).

CUN ■ Un equipo de especialistas de la Clínica ha comenzado un ensayo clínico para probar la eficacia de un nuevo tratamiento contra uno de los tumores cerebrales más agresivos, el glioblastoma. La terapia que se ensayará consiste en inocular en el paciente una cantidad determinada de un virus modificado genéticamente que actúa sólo en las células tumorales consiguiendo su destrucción. El virus que se inyectará es el adenovirus delta 24-RGD que “se ha diseñado especialmente para infectar y destruir células tumorales, siguiendo una estrategia obtenida tras muchos años de estudio”, explica el doctor Ricardo Díez Valle, neu-

rocirujano de la Clínica Universidad de Navarra. El equipo de especialistas está integrado además por la doctora Sonia Tejada (Neurocirugía), investigadora principal del ensayo, y la doctora Marta Alonso, investigadora de Neurooncología de la Clínica que participó en el desarrollo del virus en el Laboratorio del doctor Fueyo en el MD Anderson Cancer Center de Houston. El equipo investigador incluye también a los doctores Jaime Gállego de Neurooncología, Jaime Espinós de Oncología, Miguel Angel Idoate, director de Anatomía Patológica y los neurorradiólogos Pablo Domínguez y Reyes García de Eulate.

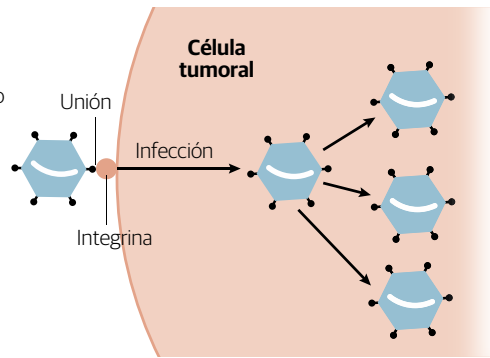
UN VIRUS DISEÑADO PARA TRATAR GLIOBLASTOMAS

El tratamiento combina la quimioterapia con la inoculación del virus, diseñado para destruir las células tumorales del glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos. Se pondrá a prueba en pacientes que ya hayan sido tratados del tumor y en los que este haya reaparecido.

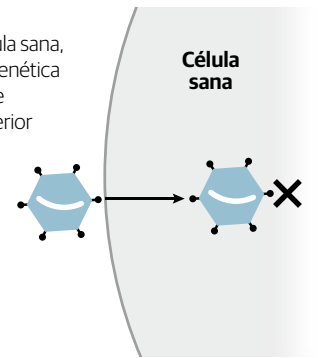
Las modificaciones del virus

A La fibra del virus está modificada genéticamente para unirse solo a una molécula (integrina) presente en las células tumorales para luego replicarse en ellas

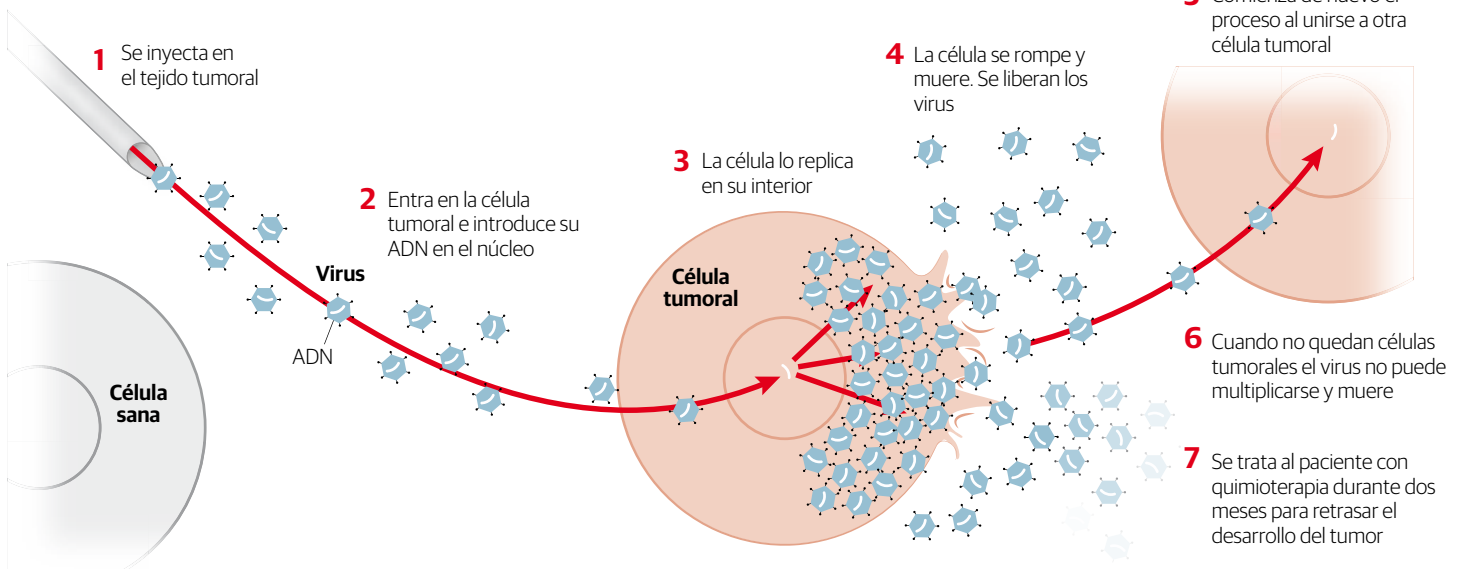
Fibra:
Se une a la célula para infectarla



B Si el virus se uniese e infectase una célula sana, otra modificación genética haría que este no se replicase en su interior



El tratamiento



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. Según estudios epidemiológicos, este tumor cerebral tiene un impacto en la mortalidad muy elevado. Su incidencia se calcula en 6 personas afectadas al año de cada 100.000.

Las modificaciones genéticas que se le han efectuado al adenovirus para hacerlo eficaz contra las células tumorales son dos. Por un lado, se le ha eliminado parte de la cadena genética de 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 fren-

te 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.

FUNCIONAMIENTO DEL VIRUS CONTRA EL TUMOR. Además, en el virus se ha modificado también la denominada “fibra”, el elemento con el que se adhiere a las células y penetra en ellas. Se ha añadido un segmento llamado RGD-4C, que potencia su unión a la superficie de las células tumorales. “Esta circunstancia permite que el virus modificado penetre más fácilmente en las células del tumor”, explica la

El ensayo se realizará en pacientes en los que el tumor haya reaparecido después del tratamiento inicial, es decir, con la enfermedad en primera recidiva.

El virus que se inyectará es el adenovirus delta 24-RGD que “se ha diseñado especialmente para infectar y destruir células tumorales, siguiendo una estrategia obtenida tras muchos años de estudio”

doctora Sonia Tejada. “El resultado de estas dos modificaciones —apunta— es que el virus, inyectado en el tejido cerebral afectado por el tumor, entra en las células tumorales, se multiplica y consigue destruirlas. Una vez eliminadas, saldrán de ellas más copias del virus que volverán a infectar otras células tumorales. En caso de que estas se terminasen, el virus no podría multiplicarse más y moriría. Cabe la posibilidad de que pueda ser eliminado también por el sistema inmune del propio paciente”.

Según indican los investigadores, las modificaciones realizadas al adenovirus, “han permitido que hasta la fecha sea el tratamiento experimental más eficaz de todos los probados contra el glioblastoma, según se ha podido comprobar

PASA A LA PÁG.6 >>

LA CIFRA

6

Según estudios epidemiológicos, este tumor cerebral tiene un impacto en la mortalidad muy elevado. Su incidencia se calcula en 6 personas afectadas al año de cada 100.000.

Las modificaciones realizadas al adenovirus, “han permitido que hasta la fecha sea el tratamiento experimental más eficaz de todos los probados contra el glioblastoma”.

Un ensayo en animales realizado por la doctora Alonso mostró que esta combinación de terapias resulta mucho más eficaz frente a células tumorales que la administración por separado de cada tratamiento.



MÁS INFORMACIÓN
 Visite la página web: www.cun.es/profesionales/estudio-fase-i-la-combinacion-virus-oncolitico-delta-24-rgd-pauta-corta-temozolomida-tratamiento-pac



1

<<VIENE DE LA PÁG.5
 en experimentos realizados en modelos de tumor en cultivo y en animales de experimentación”, asegura la doctora Tejada. Además, en laboratorio ha demostrado eficacia contra las llamadas “células madre del tumor”, las más resistentes y responsables de las recidivas en los tratamientos habituales. Los resultados iniciales de la terapia con virus obtenidos en dos ensayos clínicos ya en marcha, uno en Houston (EE.UU.) y otro en Rotterdam (Holanda) “son alentadores”, indica la neurocirujana. Sin embargo, la experiencia previa en tumores malignos como el glioblastoma muestra la dificultad de conseguir tratamientos eficaces frente a este tumor, a pesar de obtener resultados espectaculares en el laboratorio.

SEGUNDA FASE: COMBINADO CON UN QUIMIOTERÁPICO. “En general, –advierte el doctor Díez Valle– los éxitos en tumores malignos se consiguen con la combinación de tratamientos utilizados en el momento adecuado, raramente con un único tratamiento en la fase final de la enfermedad, momento en el que hasta ahora se ha probado la terapia con el delta 24-RGD”.

Una vez inoculado el adenovirus modificado, la siguiente fase del ensayo consistirá en combinar el virus con un fármaco de eficacia parcial ya comprobada, administrándolo en el momento adecuado, “antes de que la enfermedad esté muy avanzada”, indica. A la vista de estos condicionantes, el ensayo se realizará en pacientes en los que el tumor

haya reaparecido después del tratamiento inicial, es decir, con la enfermedad en primera recidiva. Son pacientes en los que todavía el estado general puede ser suficientemente bueno para conseguir una respuesta.

El quimioterápico que se utilizará en combinación con el adenovirus modificado será la temozolomida, que es el fármaco más empleado en el tratamiento de glioblastomas ya que muestra cierto beneficio, aunque limitado, al retrasar el desarrollo de la enfermedad durante algún tiempo. Un ensayo en animales realizado por la doctora Alonso mostró que esta combinación de terapias resulta mucho más eficaz frente a células tumorales que la administración por separado de cada tratamiento.



Primer ensayo en el mundo en combinar virus y quimioterápico

Otros ensayos sólo han utilizado el adenovirus modificado genéticamente

El ensayo que pone ahora en marcha el equipo de especialistas de la Clínica Universidad de Navarra es el primero del mundo en valorar en humanos la combinación de la terapia con virus con la administración de un quimioterápico. Otros ensayos sólo han utilizado el adenovirus modificado.

La metodología que seguirá el equipo de la Clínica en los 31 pacientes que reclutará en un plazo de 18 meses comenzará por constatar que cada uno de los pacientes es un candidato adecuado. Comprobado este extremo, se le practicará una biopsia para confirmar la recidiva del tumor, procedimiento que puede realizarse durante la extirpación del tumor si se trata de una lesión de grandes dimensiones. En esa misma intervención, tras verificar la existencia de tumor, comenzaría el ensayo con la inyección del virus modificado en el tejido cerebral. La inoculación del virus puede realizarse alrededor de la zona donde estaba el tumor si se ha extirpado o en el propio tumor en caso de que no se haya podido resecar. Se esperará entonces a que el virus se multiplique y ataque las células tumorales, pasando de unas a otras y eliminándolas.

Tras la inyección del virus, el paciente recibirá el trata-

miento con temozolomida durante dos meses, en semanas alternas. “La hipótesis –describe el doctor Díez Valle– se centra en que el efecto combinado del virus y del fármaco puede eliminar las células tumorales que serían capaces de sobrevivir a uno solo de los tratamientos administrados por separado”.

Después de completar el tratamiento, se llevará a cabo una vigilancia estrecha de la zona tratada con el fin de comprobar si el tumor se ha controlado o si vuelve a regenerarse. En general, hay que tener en cuenta que el glioblastoma ya recidivado, que es el que se pretende tratar en este ensayo clínico, es un tumor de rápida progresión y mal pronóstico para el que no existe un tratamiento eficaz aprobado en Europa, subraya el especialista.

Se calcula que la fase más importante del estudio esté concluida en el plazo de dos años y medio desde el inicio del ensayo clínico. No obstante, los especialistas aseguran que dada la rápida progresión de estos tumores, en unos 15 meses se obtendrán datos importantes de la mitad de los pacientes “lo que permitiría hacerse una idea de si el resultado es el esperado”, señala el doctor Díez Valle.



1. En primer término y a la izda, la enfermera instrumentista, Ana Gamboa, el doctor Díez Valle, neurocirujano, y la doctora Sonia Tejada, neurocirujana e investigadora principal del ensayo clínico, inyectando en un paciente la preparación con

el virus modificado contra el glioblastoma.
2. Los neurocirujanos Jorge Guridi, Ricardo Díez Valle y Sonia Tejada observan en el quirófano la localización del tumor cerebral en las pruebas de imagen del cerebro de un paciente.