



RESULTADOS 2019 PROYECTO CELYVIR

Los resultados de la investigación preclínica en el proyecto Celyvir durante los últimos años nos han permitido:

1.- Desarrollar un modelo animal en el que poder estudiar los aspectos más importantes del tratamiento Celyvir en niños.

Existen limitaciones para estudiar los efectos inmunes de los adenovirus oncolíticos humanos en modelos animales ya que estos virus no se replican naturalmente en modelos murinos. El uso de ratones inmunodeficientes permite el análisis de aspectos relacionados con la oncolisis o la capacidad de que el tratamiento alcance del tumor, pero no otras facetas clínicas importantes como la respuesta inmune antiadenoviral o los posibles cambios inmunes intratumorales, tanto de los leucocitos infiltrantes del tumor como del microambiente. Además de la importancia de las diversas reacciones inmunes asociadas con la viroterapia oncolítica, nuestra estrategia incorpora el conocido papel inmunomodulador de las células madre mesenquimales (MSC).

Hemos explorado la posibilidad de un modelo inmunocompetente murino de neuroblastoma, un tumor infantil tratado con Celyvir por nuestro grupo. En este modelo, analizamos exhaustivamente la biodistribución de Celyvir, los niveles de adenovirus en sangre periférica, la respuesta antiadenoviral y los cambios inmunes intratumorales asociados con la administración repetida de un adenovirus oncolítico transportado por MSC. Descubrimos que las células transportadoras consiguen llevar el virus oncolítico a las masas tumorales significativamente mejor que la administración intravenosa (IV) de partículas virales. La protección que las MSC podrían proporcionar al adenovirus oncolítico no impidió el desarrollo de una respuesta inmune antiadenoviral. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antiadenovirales circulantes no evitó los cambios detectados en las masas tumorales. La terapia causó una mayor infiltración y cambios en la calidad de las células inmunes por unidad de volumen tumoral en comparación con los ratones no tratados. El microambiente tumoral mostró un perfil menos protumoral y más inflamatorio después del tratamiento. Creemos que este modelo nos ayudará a optimizar este tipo de terapia al permitir el estudio de eventos cruciales relacionados con las respuestas inmunes que afectan tanto al medicamento como al tumor.

Estos resultados acaban de ser publicados en la revista Oncotarget (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.27401>).



2.- Conocer características biológicas intrínsecas de las células mesenquimales utilizadas en la fabricación del medicamento Celyvir, que se asocian a la respuesta al tratamiento.

En este punto del proyecto hemos empleado técnicas de transcriptómica y proteómica para identificar un perfil de célula mesenquimal (MSC) más eficaz a la hora de distribuir el virus por el organismo. Las células mesenquimales empleadas en la fabricación de Celyvir desempeñan un papel activo en la respuesta clínica del paciente. Esta respuesta viene determinada por la expresión de genes relacionados con procesos implicados en la interacción de las células con el adenovirus oncolítico y con el sistema inmune del paciente. Los resultados de estos estudios nos muestran que las células mesenquimales optimizadas para la fabricación de Celyvir deben permitir la replicación del adenovirus oncolítico y no expresar genes relacionados con la respuesta antiviral innata. Hemos podido identificar que la eliminación o disminución de la actividad de los genes MAVS y NDRG1 y el incremento de la actividad del gen de BMPR1 son estrategias de manipulación génica o farmacológica para mejorar la funcionalidad de las células mesenquimales utilizadas para la fabricación de Celyvir. Estos hallazgos nos permitirán en un futuro optimizar los tiempos y eficacia de la terapia mediante la selección o fabricación (por ejemplo, a partir de técnicas de edición génica como CRISPR-Cas9) de una célula mesenquimal universal para Celyvir.