

Proyecto: Modelo de interacción célula NK-célula tumoral en la leucemia aguda en la infancia.

Hospital: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Investigadores Principales:

- Dr. José Luis Fuster Soler (Unidad de Oncohematología Pediátrica)
- Dr. Alfredo Minguela Puras (Servicio de Inmunología)
- Dr. Miguel Blanquer Blanquer (Servicio de Hematología)

Personal adscrito:

- M. Victoria Martínez Sánchez

JORNADA APU SOBRE LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

26 febrero 2019 - IIS La Fe - Valencia

Unidad de Oncohematología Pediátrica

Dra. M. Mar Bermúdez Cortés

Dra. Ana M. Galera Miñarro

Dra. M. Esther Llinares Riestra

Dr. Juan F. Pascual Gázquez

Dra. Ana María Fita

Dra. Mercedes Plaza Fornieres

Dr. Eduardo Ramos Elbal

Servicio de Inmunología

Dr. José A. Campillo Marquina

Dra. M. Rosa Moya Quiles

Dra. Lourdes Gimeno Arias

Dra. M. Rocío Álvarez López

Dr. Manuel Muro Amador

Servicio de Hematología

Dr. Andrés Sánchez Salinas

Dr. Jorge Monserrat Coll

Dr. Joaquín Gómez Espuch

Dra. Carmen Insausti

Dr. José M. Moraleda Jiménez

Servicio de Cirugía Infantil

Dr. Oscar Girón Vallejo

Servicio de Pediatría (Hosp. La Paz de Madrid)

Dr. Antonio Pérez Martínez



Arrixaca
Hospital Clínico Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Servicio
Murciano
de Salud

FFI Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia

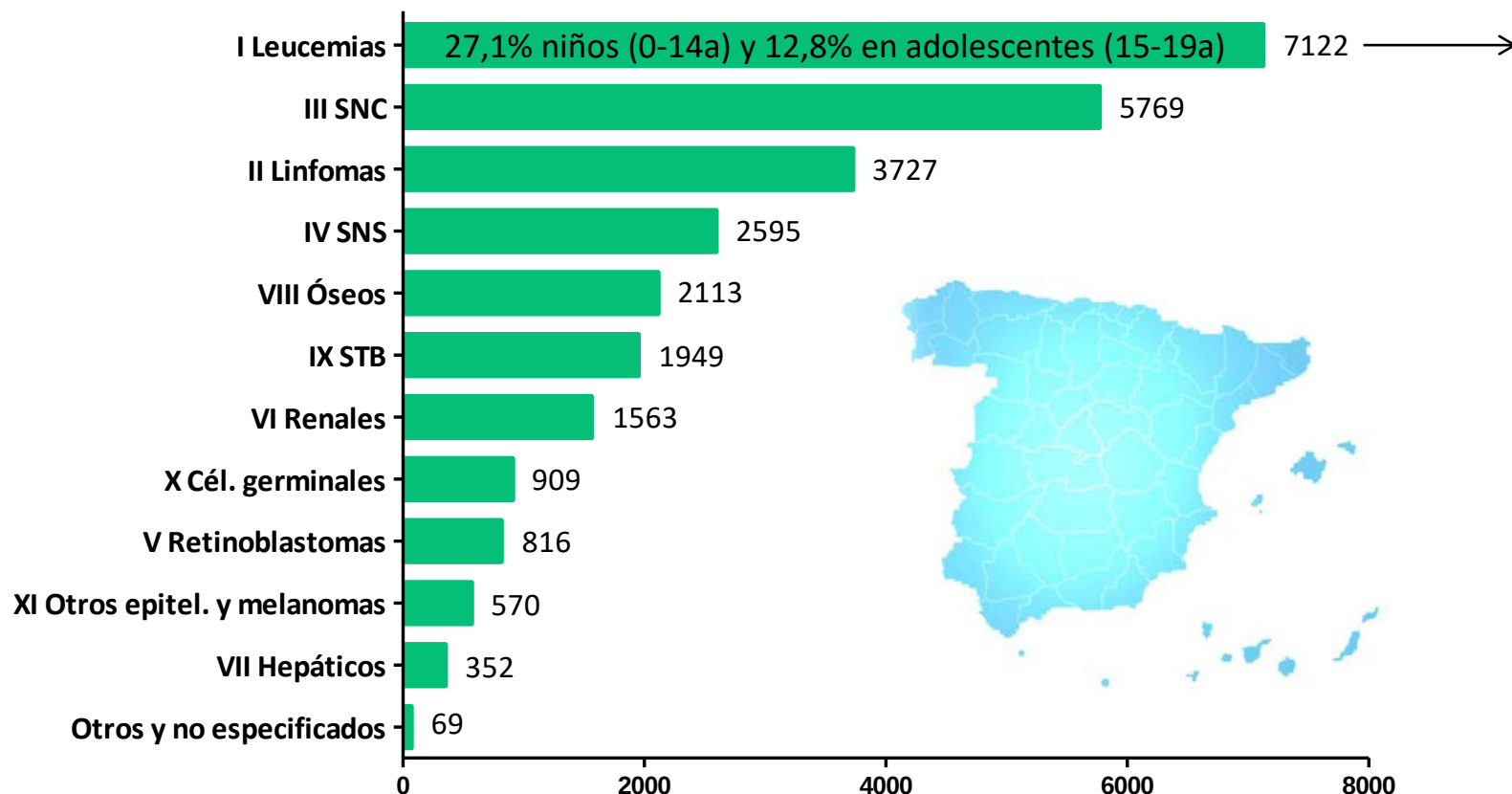
IMIB
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria
Virgen de la Arrixaca

Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)

Cáncer infantil
en España

Estadísticas
1980-2016

**RETI-SEHOP. Casos registrados por grupo diagnóstico. España. Ambos sexos.
0-19 años. Periodo 1980-2016. Excluidos no clasificables en la ICC-3.**



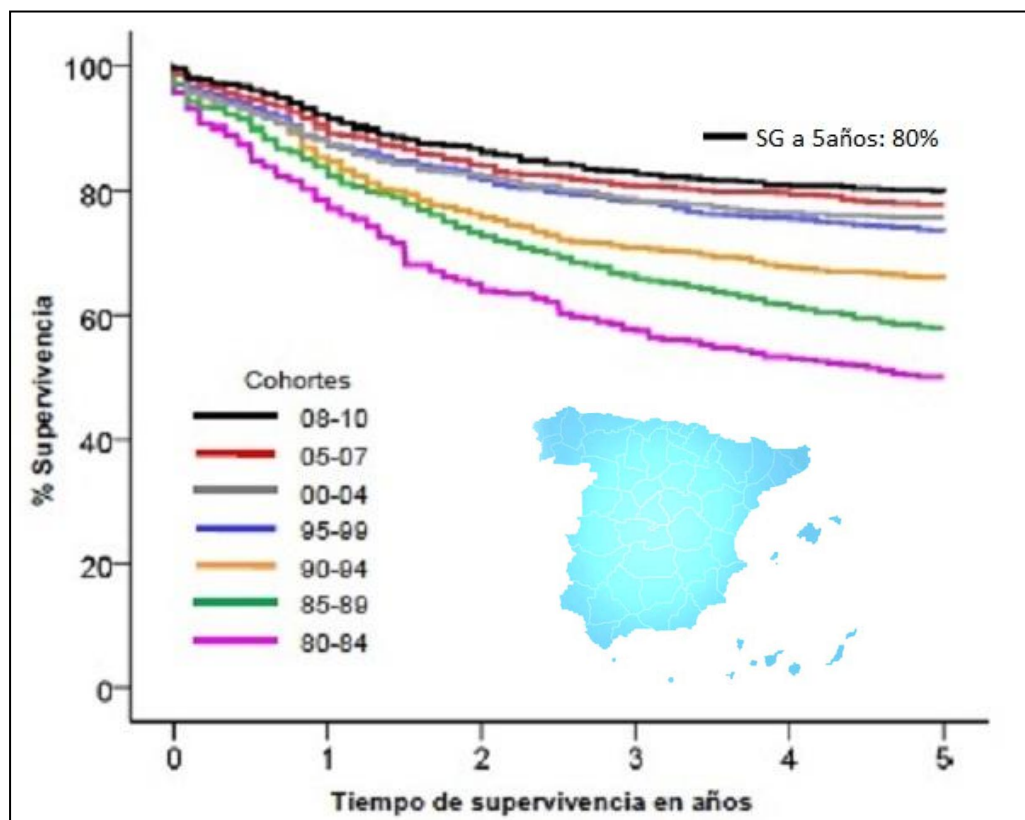
→ LLA 79% (84% SG a 5a)
→ LMA 16,5% (61% SG a 5a)

Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)

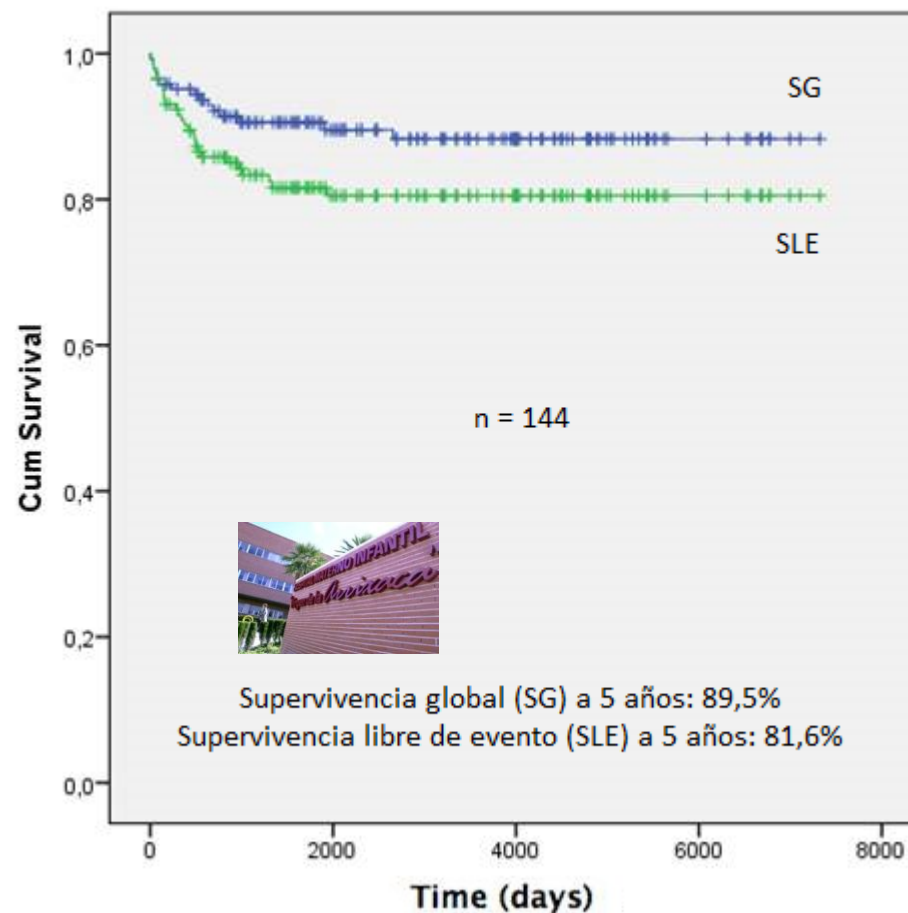
Cáncer infantil
en España

Estadísticas
1980-2016

Figura 10a.- RETI-SEHOP. I: Leucemias. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2010. N casos = 4.876



SUPERVIVENCIA DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (actualización: 17/07/2017)



VOLUME 28 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study

Richard H. Ko, Lingyun Ji, Phillip Barnette, Bruce Bostrom, Raymond Hutchinson, Elizabeth Raetz, Nita L. Seibel, Clare J. Twist, Elena Eckroth, Richard Sposto, Paul S. Gaynon, and Mignon L. Loh

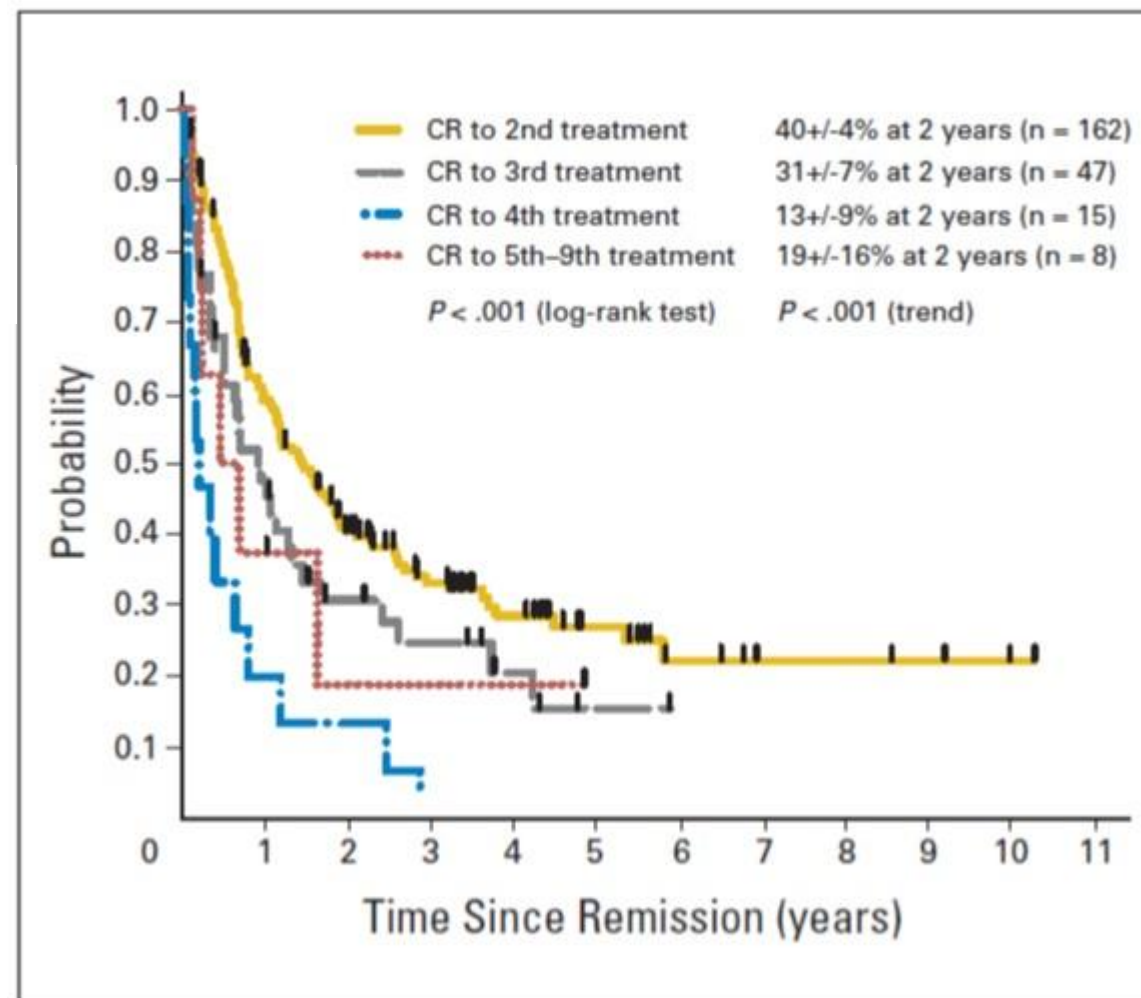


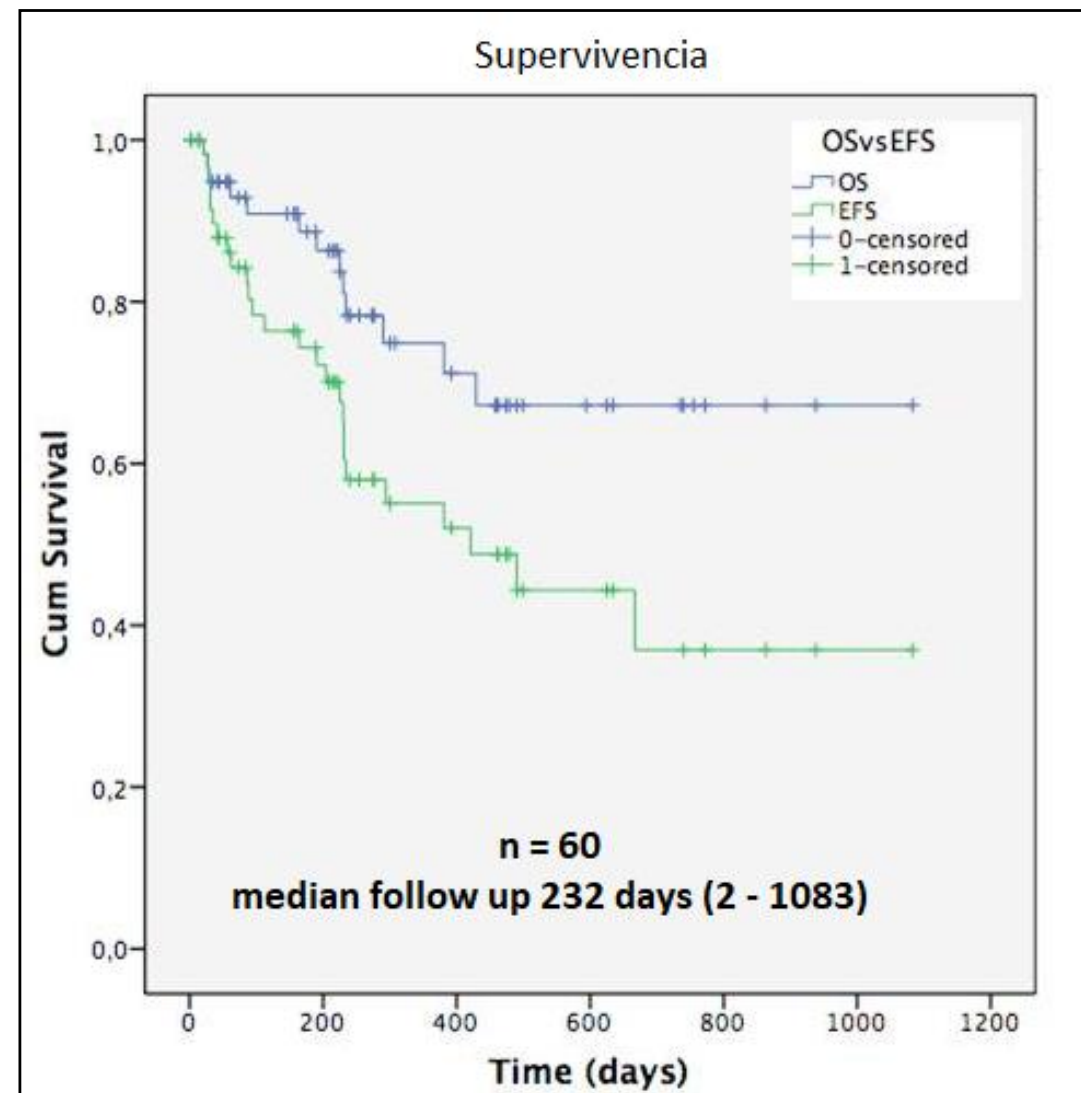
Fig 1. Post recurrence disease-free survival after complete remission (CR) as function of treatment attempt.



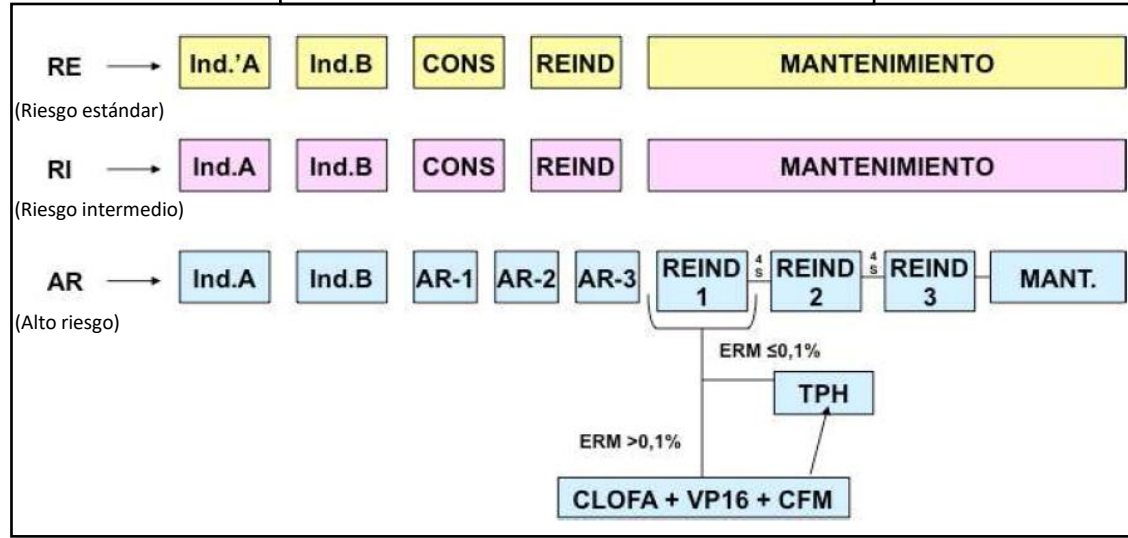
9/02/2018 Special session on studies and initiatives in Spain

**Preliminary results of a IntReALL based Spanish guidelines
for a unified approach to childhood relapsed ALL.**

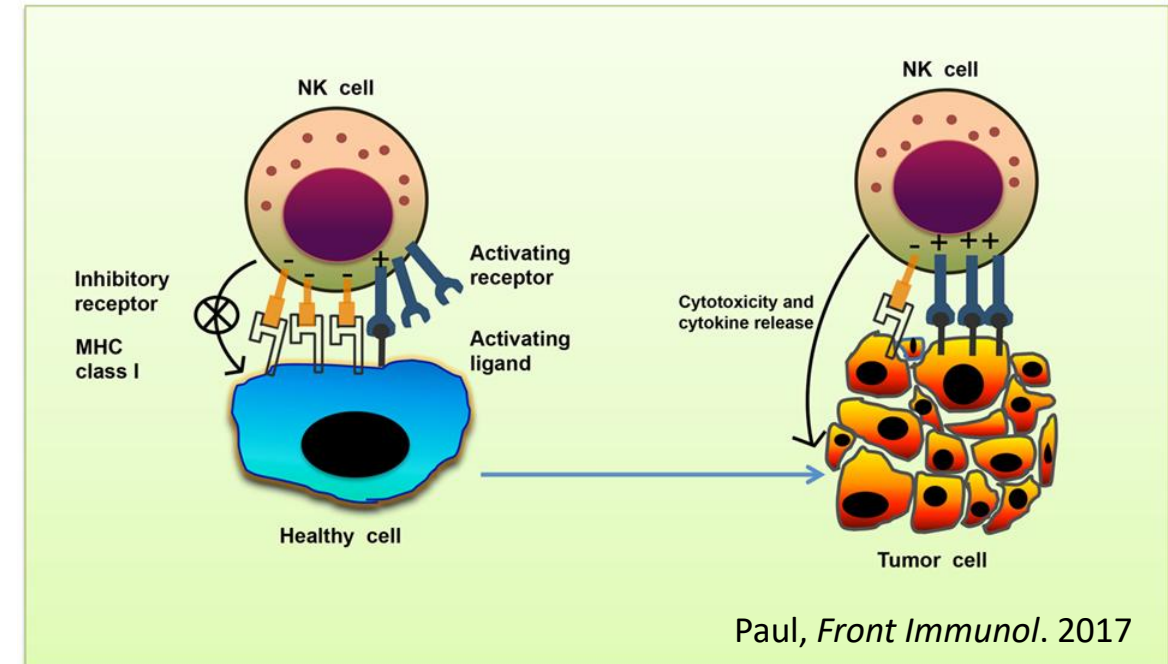
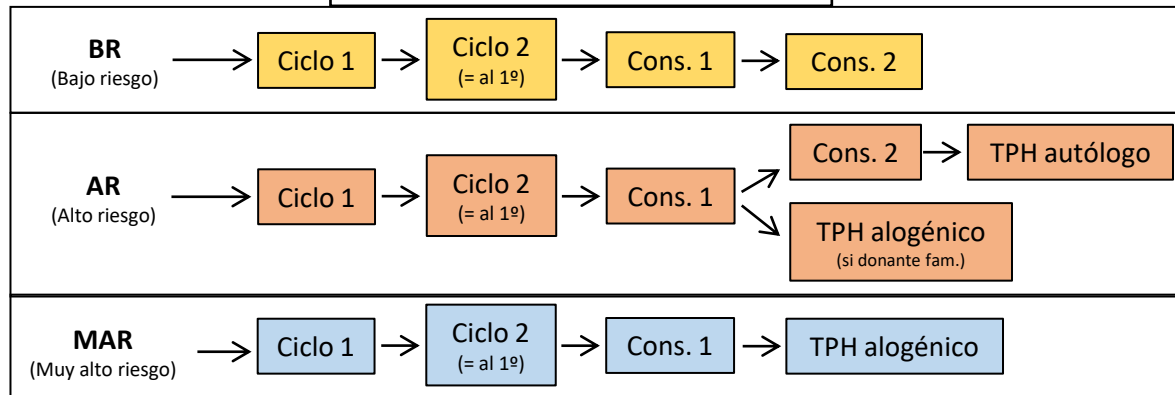
Jose L Fuster, on behalf of the Spanish Leukemia Working Group.

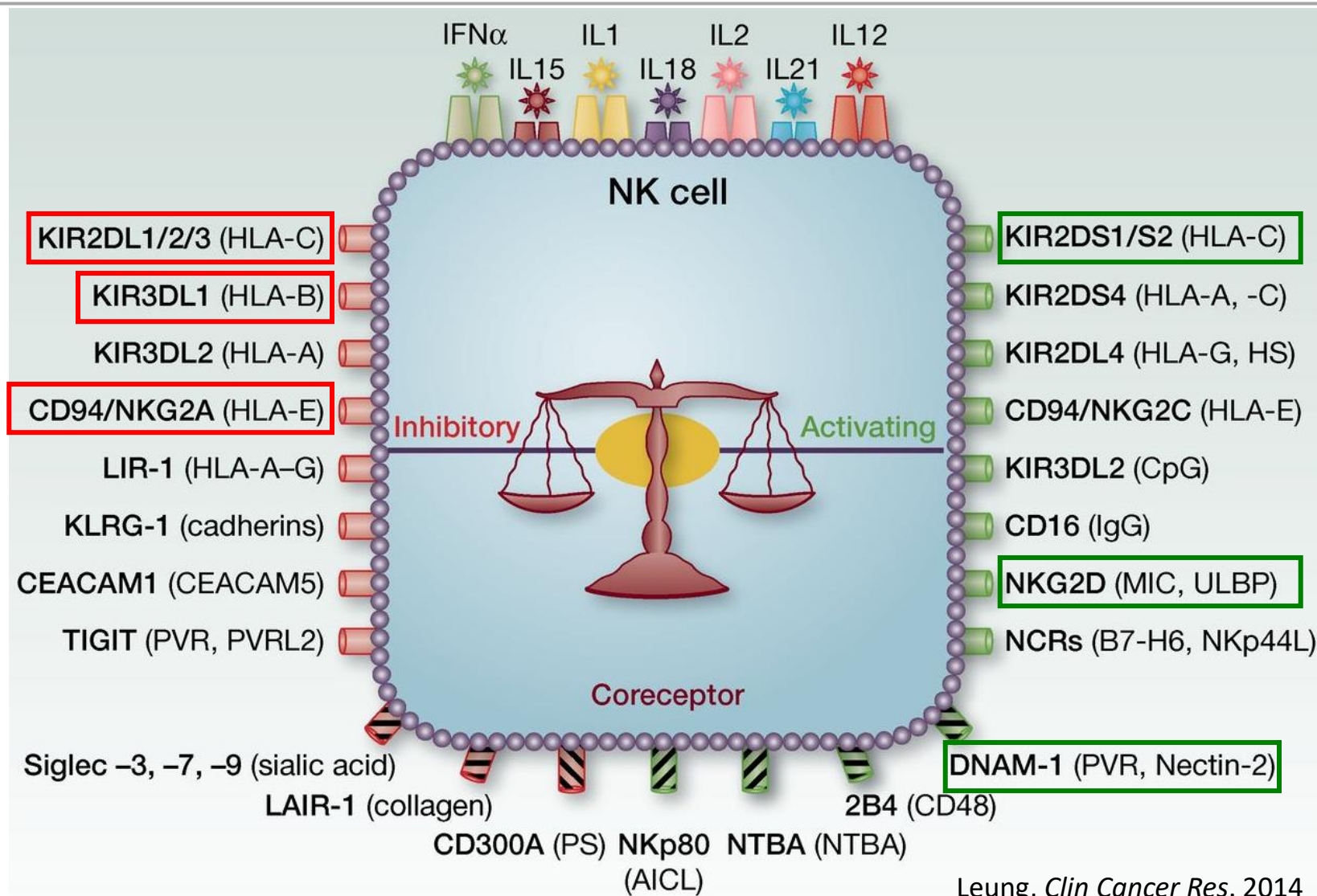


PROTOCOLO LAL/SEHOP-PETHEMA 2013

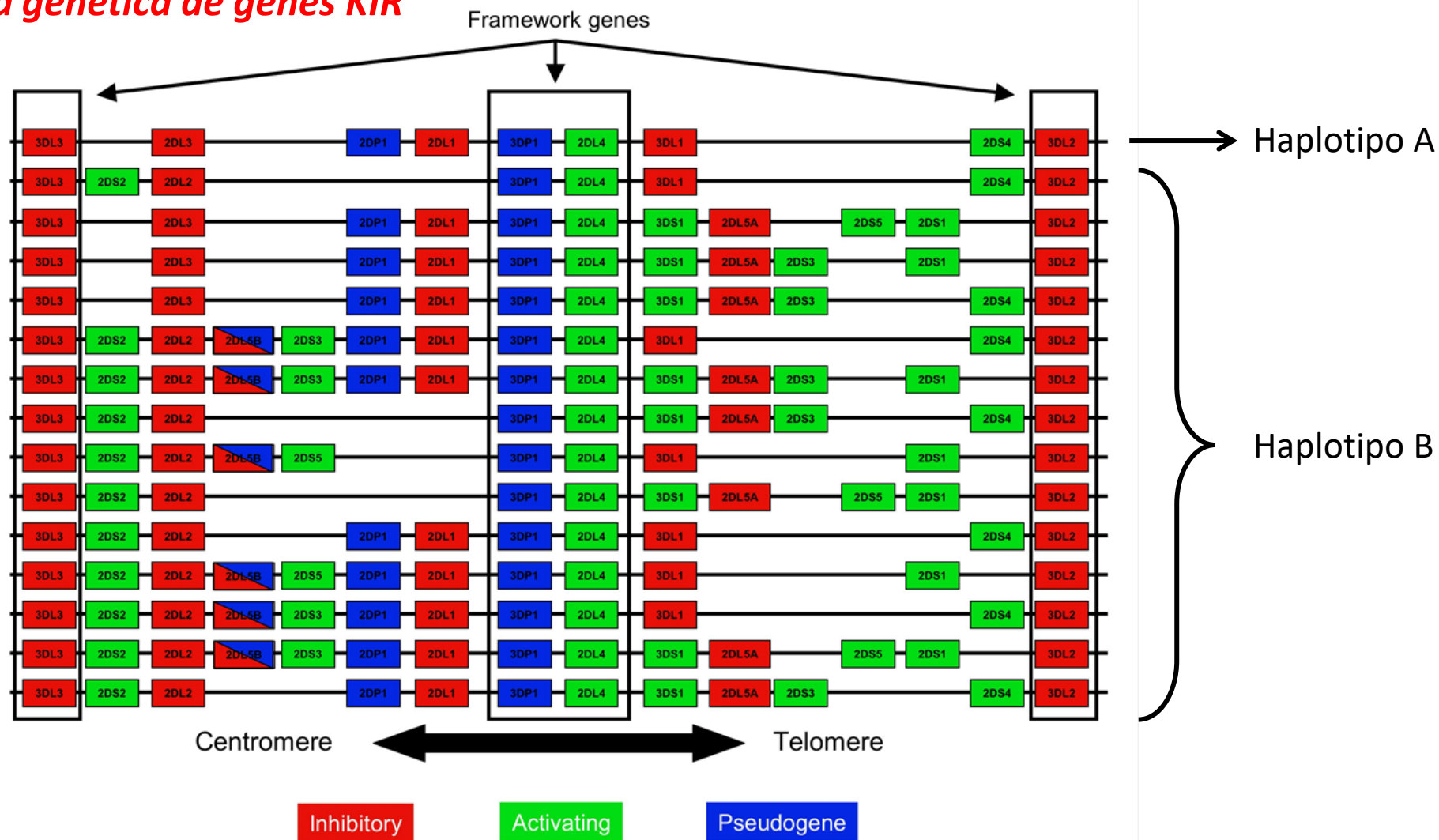


PROTOCOLO SHOP-LMA 2007





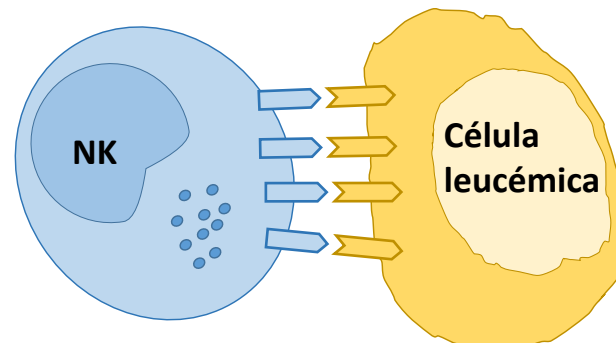
Diversidad genética de genes KIR



APU-proyecto

Objetivo

Analizar la interacción célula NK-célula leucémica en los pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia aguda, así como estudiar el papel de esa interacción en la susceptibilidad, evolución clínica y respuesta al tratamiento de los pacientes.

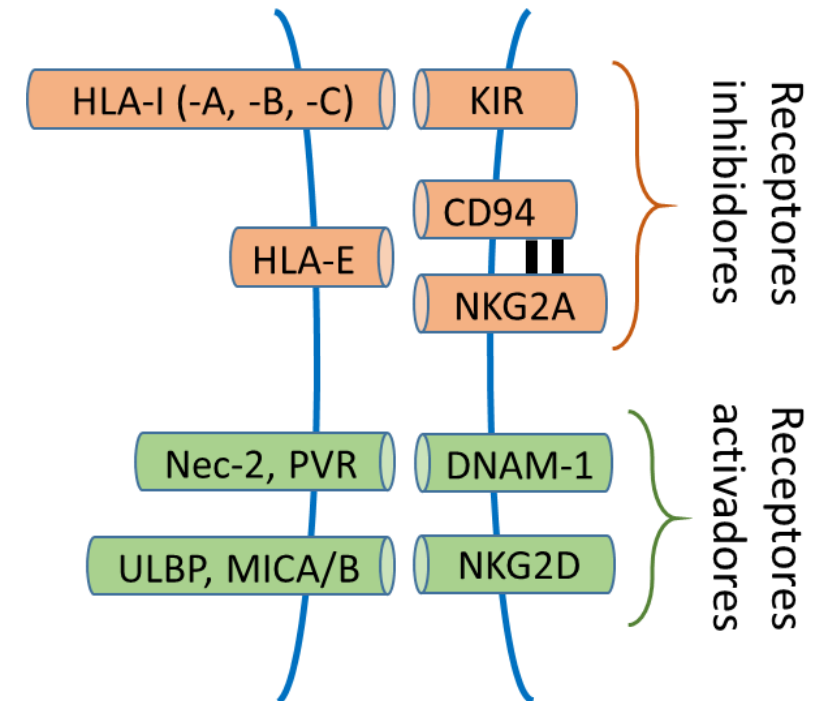
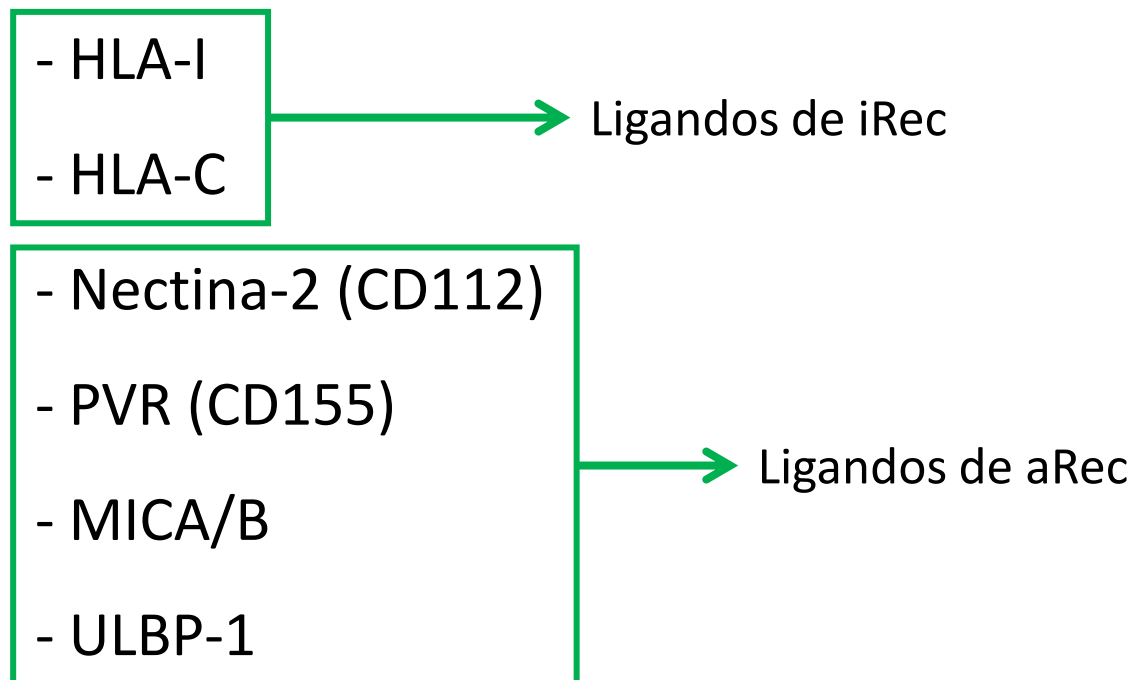


- **Objetivos parciales:**

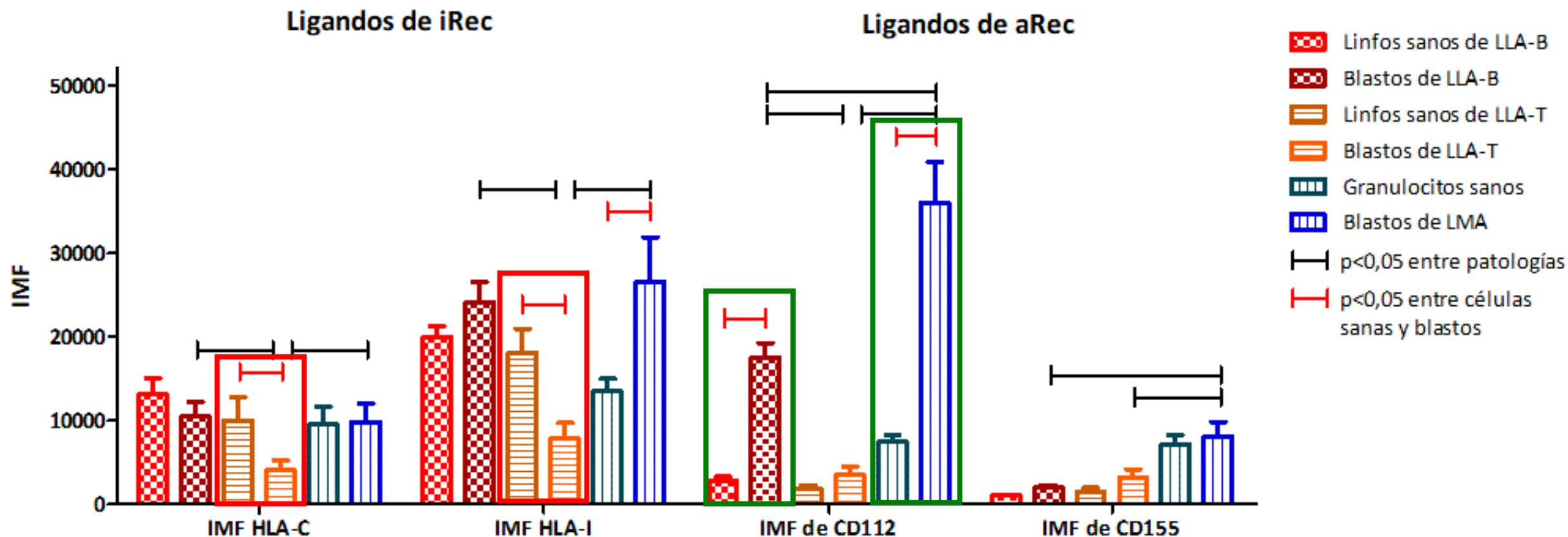
1. La expresión en las células leucémicas de los ligandos que interaccionan con los receptores de las células NK.
2. La expresión de los receptores en las células NK.
3. El perfil genético de los receptores KIR y el de sus ligandos HLA.
4. La actividad citolítica y antitumoral de las células NK de los pacientes frente a la células leucémicas.
5. El papel de los factores solubles.

Objetivo 1. Ligandos en los blastos leucémicos.

– Estudio en 73 pacientes: 48 LLA-B, 12 LLA-T y 13 LMA

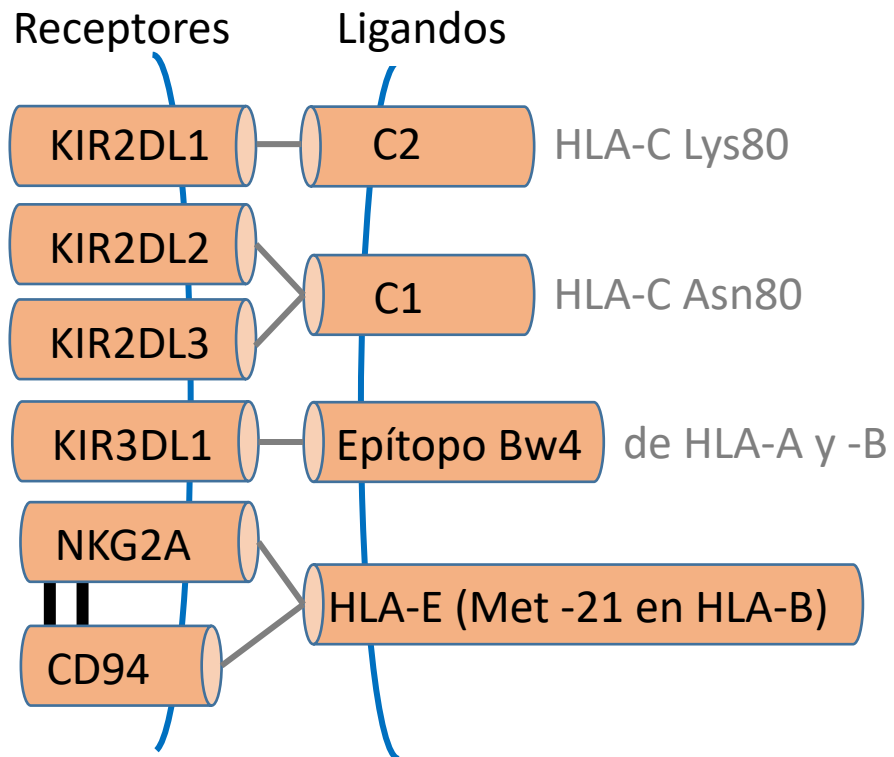


Objetivo 1. Ligandos en los blastos leucémicos.

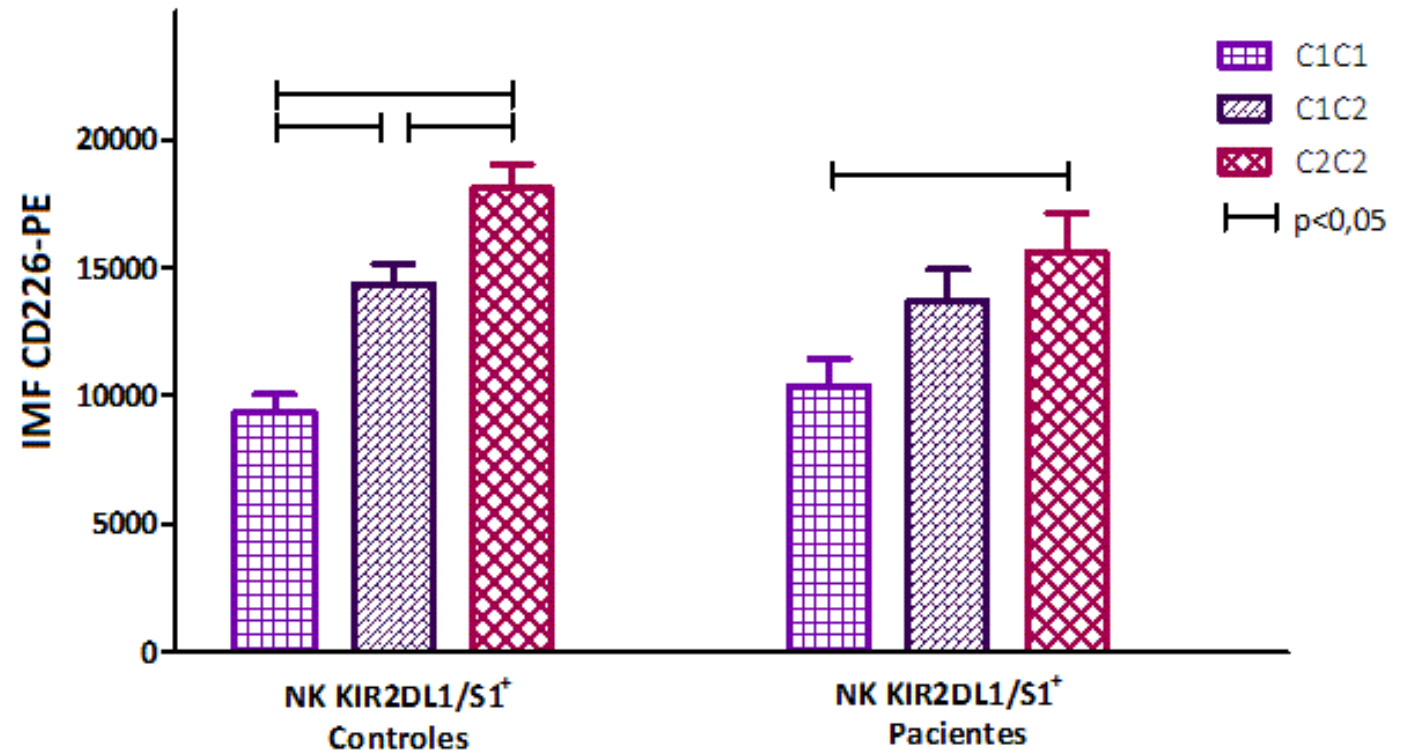


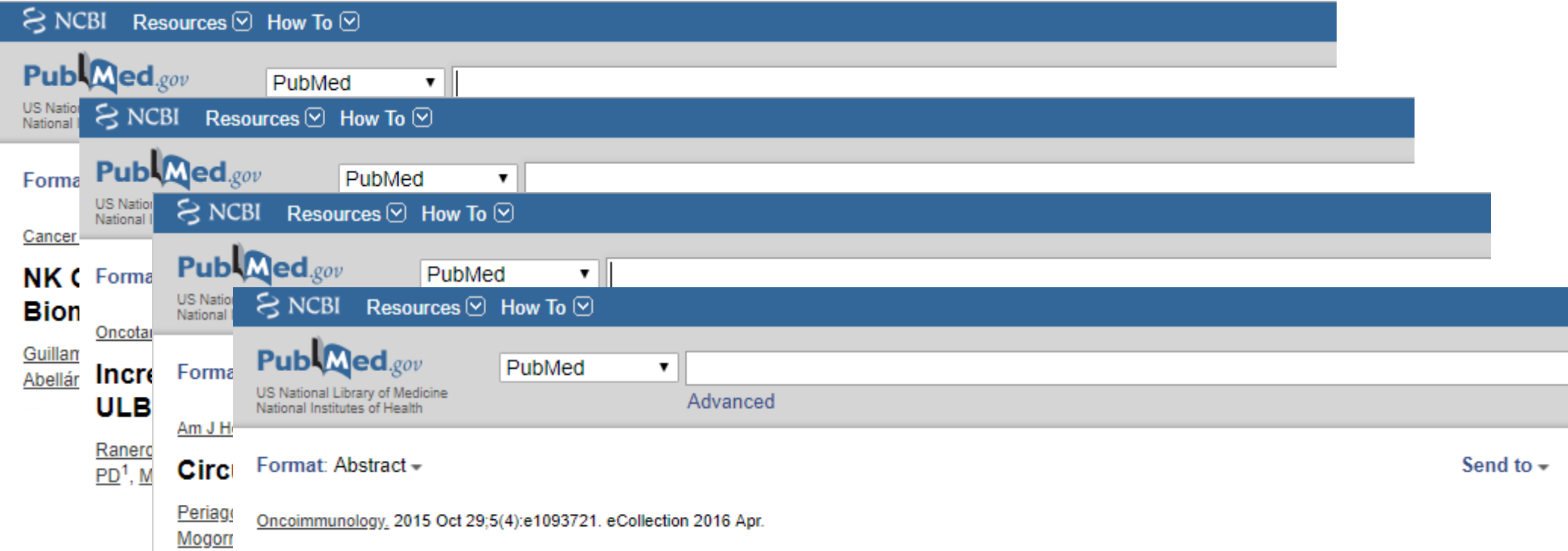
Objetivo 2. Receptores de las células NK.

→ Estudios en 73 pacientes y 83 controles sanos



Células NK KIR2DL1/S1⁺





Overexpression of KIR inhibitory ligands (HLA-I) determines that immunosurveillance of myeloma depends on diverse and strong NK cell licensing.

Martínez-Sánchez MV¹, Periago A², Legaz I¹, Gimeno L¹, Mrowiec A¹, Montes-Barqueros NR¹, Campillo JA¹, Bolarin JM¹, Bernardo MV¹, López-Álvarez MR¹, González C³, García-Garay MC⁴, Muro M¹, Cabañas-Perianes V³, Fuster JL⁵, García-Alonso AM¹, Moraleda JM³, Álvarez-Lopez MR¹, Minguela A¹

Objetivo 3. Genotipo KIR y HLA.

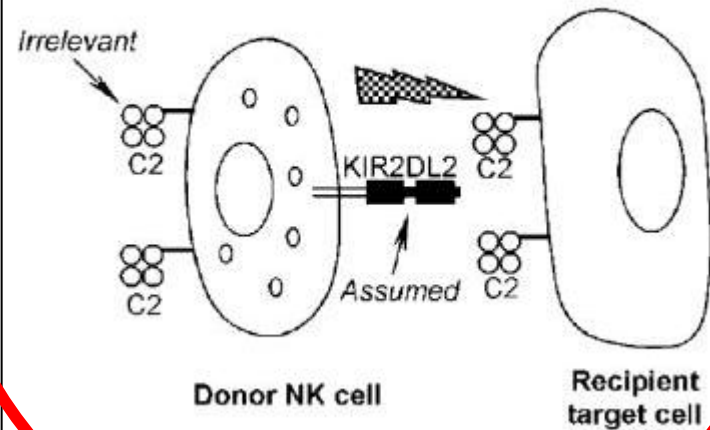
Frecuencias de las interacciones KIR-ligando. Principales interacciones KIR-ligando que muestra la educación de los KIR en los diferentes grupos de estudio.

Interacciones	Controles (n=80)	Pacientes (n=60)	LLA-B (n=41)	LLA-T (n=9)	LMA (n=10)
KIR2DL1-C2	51 (63,8%)	42 (70,0%)	26 (63,4%)	7 (77,8%)	9 (90,0%)
KIR2DL2-C1	32 (40,0%)	23(38,3%)	16 (39,0%)	2 (22,2%)	5 (50,0%)
KIR2DL3-C1	51 (63,8%)	42 (70,0%)	31 (75,6%)	5 (55,6%)	6 (60,0%)
KIR3DL1-Bw4	61 (76,3%)	40 (66,7%)	26 (63,4%)	6 (66,7%)	8 (80,0%)
KIR3DL2-A*03/*11	23 (28,8%)	21 (35,0%)	14 (34,1%)	3 (33,3%)	4 (40,0%)

- Elección de donante para haplo TPH - 3 modelos

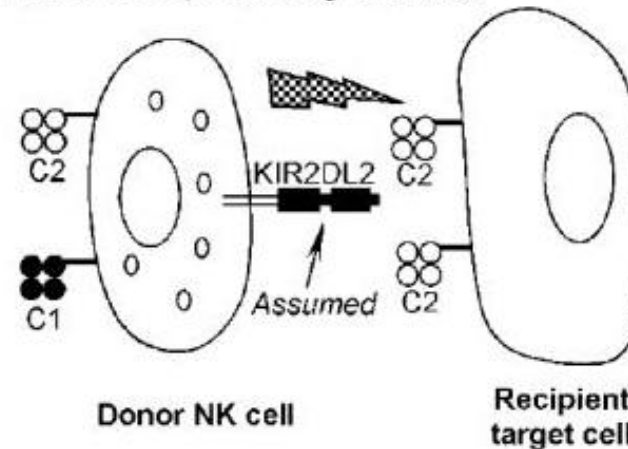
Modelo de Memphis (Leung y col. 2004)

Missing ligand model



Modelo de Perugia (Ruggeri y col. 2002)

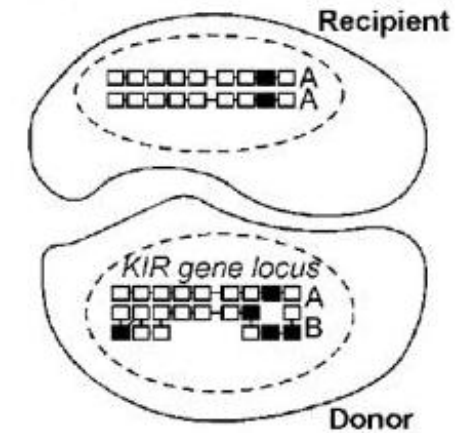
Ligand incompatibility model



Células NK
educadas

Modelo de Nantes (Gagne y col. 2002) Modelo de Stanford (McQueen y col. 2007)

KIR gene-gene model



No tiene en cuenta
los ligandos KIR

- Injertos con megadosis de CD34⁺ de SP
- Muy bajo contenido en células T
- Pérdida de HLA-I en el receptor, específico para un iKIR del donante

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Infusión de células Natural Killer como tratamiento de consolidación en niños y adolescentes con leucemia mieloblástica aguda.

Promotor: ANTONIO PÉREZ-MARTÍNEZ

Código de Protocolo: NKCell_LMA_2015

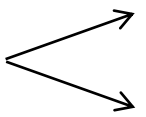
Código EudraCT: 2015-001901-15

Versión protocolo: versión 3.0 de 29 de enero de 2016

4 pacientes

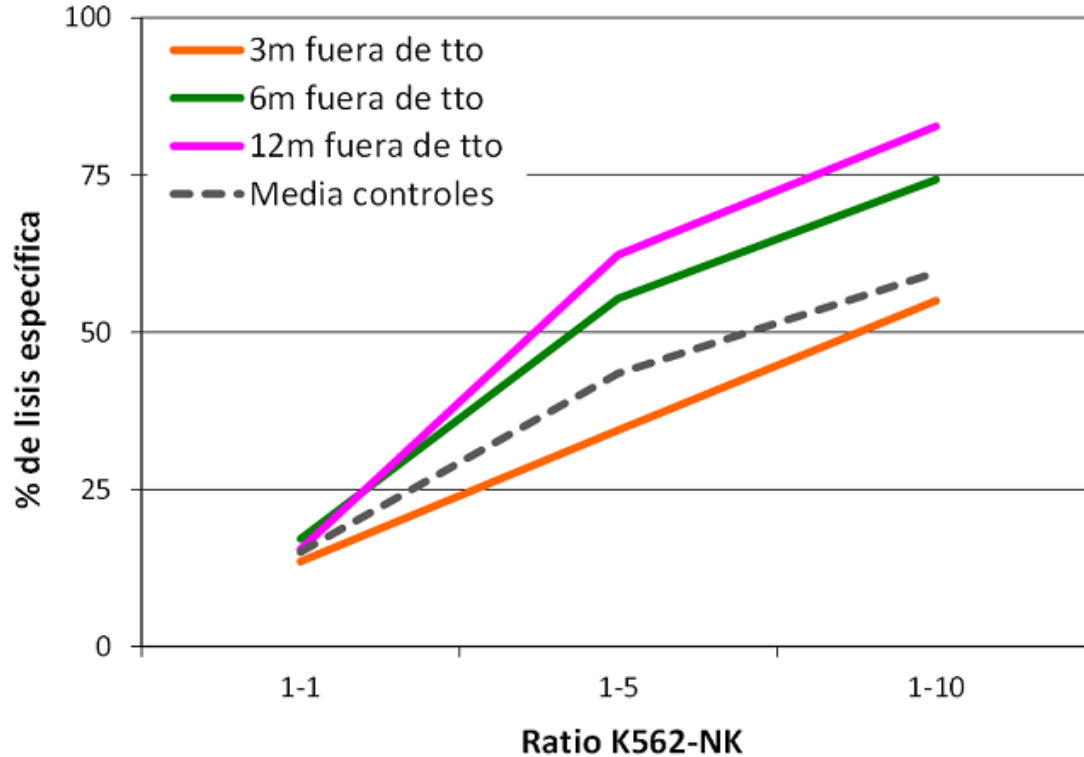
Objetivo 4. Actividad citolítica y antitumoral.

– Seguimiento a los 3, 6 y 12 meses tras finalizar el tratamiento

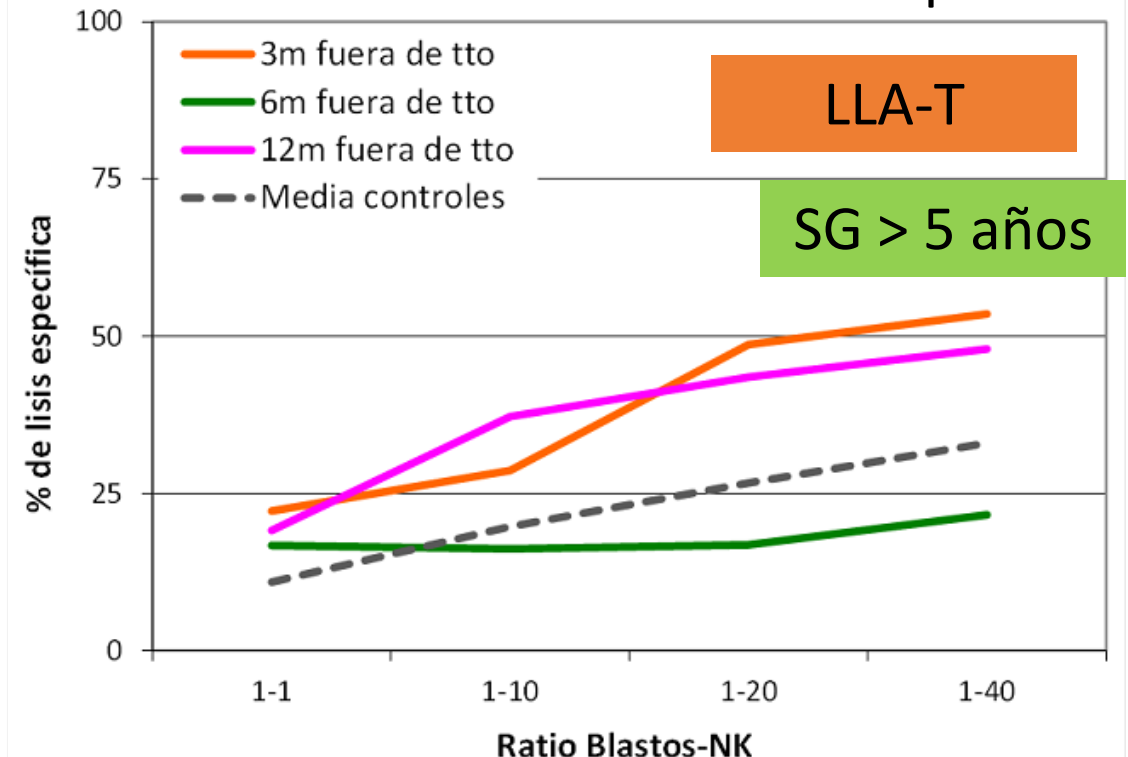
- **Células NK** 
 - K562** (Ratios 1-1, 1-5 y 1-10)
 - Blastos leucémicos** (Ratios 1-1, 1-10, 1-20 y 1-40)
- Cocultivo durante 4 horas
- Cálculo del porcentaje de lisis específica

Objetivo 4. Actividad citolítica y antitumoral.

Citotoxicidad NK vs. K562

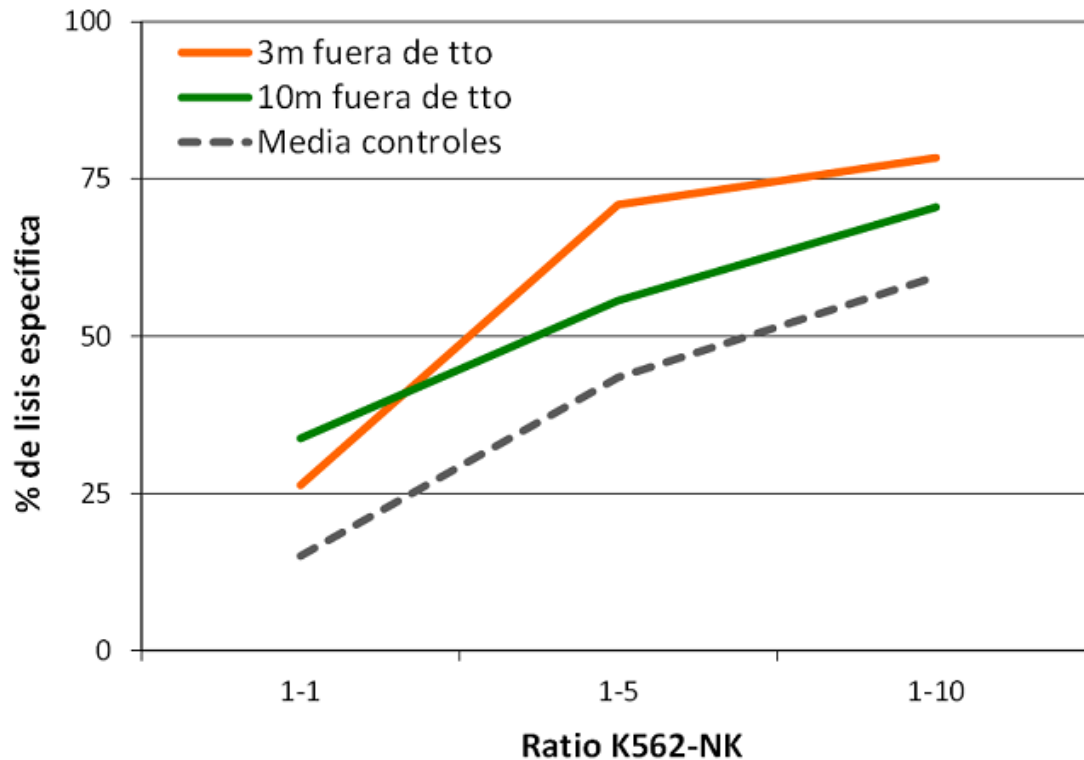


Citotoxicidad NK vs. Blastos-p019

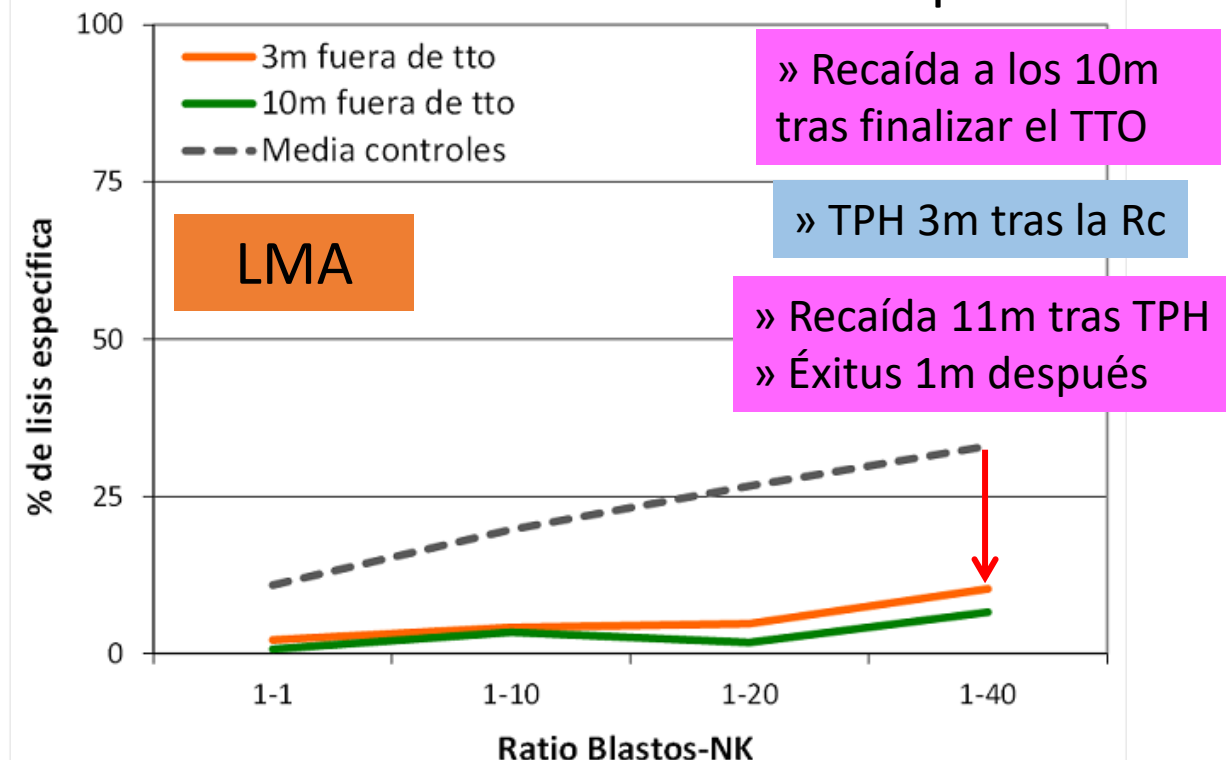


Objetivo 4. Actividad citolítica y antitumoral.

Citotoxicidad NK vs. K562

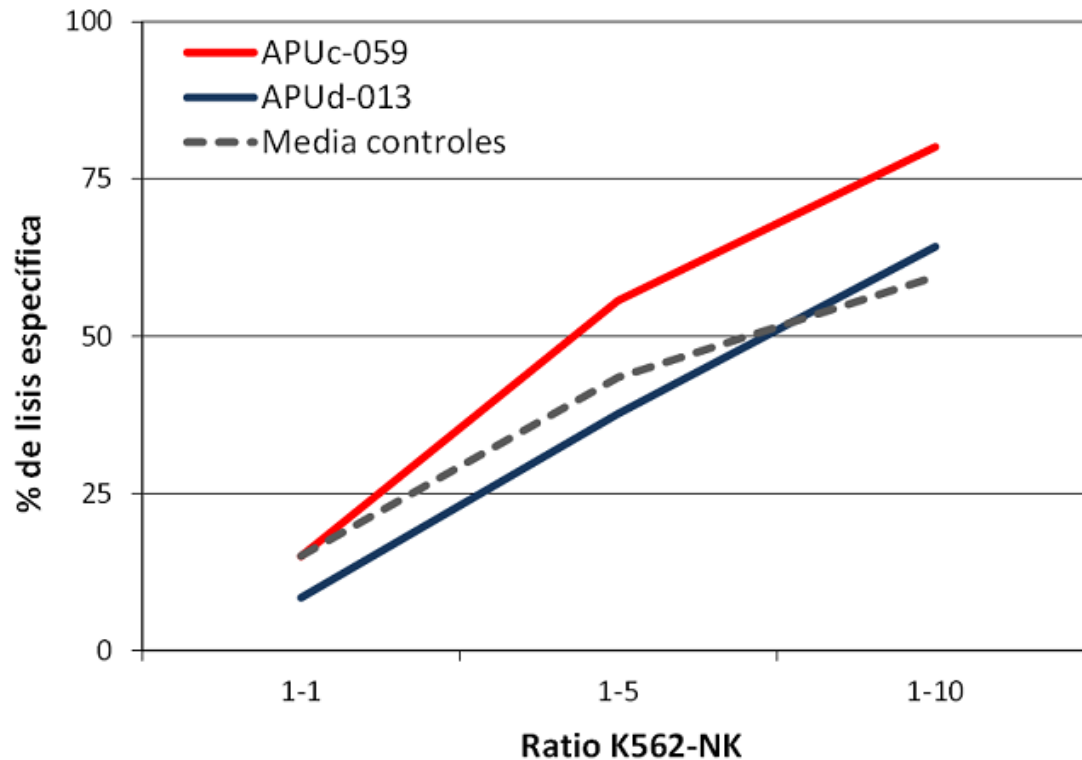


Citotoxicidad NK vs. Blastos-p055

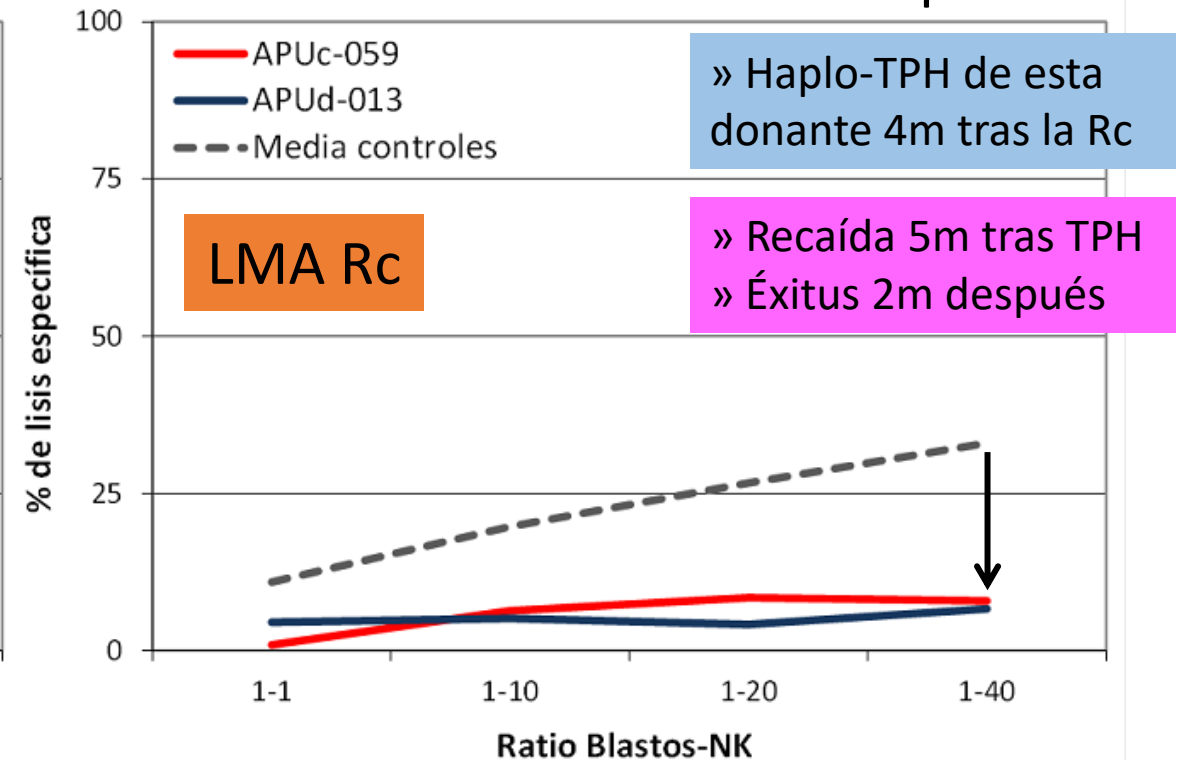


Objetivo 4. Actividad citolítica y antitumoral.

Citotoxicidad NK vs. K562



Citotoxicidad NK vs. Blastos-p050



Objetivo 5. Estudio de los factores solubles.

- Recogida de suero al Dx y en los seguimientos post-TTO / TPH / Infusión NK
- El estudio se realizará al finalizar el proyecto cuando se hayan recogido todas las muestras del estudio

• Objetivos de cara al futuro:

(1) Leucemias agudas

- Nuevos Dx (patologías menos frecuentes)
- Seguimientos (confirmar los datos)
- Estudio de recaídas (pocos casos en nuestro centro)

(2) Neuroblastoma de alto riesgo

- Estudios similares a la leucemia
- Genética de KIR y HLA
- Dinutuximab (anti-GD2) → KIR/KIR-L (¿?)

(3) Tumores sólidos

- Estudio de las células tumorales
- Papel del haplo-TPH (6 casos / 2 con 5a SG)
- NKG2D-CAR-T (Dr. Pérez Martínez)

Unidad de Oncohematología Pediátrica

- Dr. José Luis Fuster Soler
- Dra. Mar Bermúdez Cortés
- Dra. Ana M. Galera Miñarro
- Dra. Esther Llinares Riestra
- Dr. Juan Francisco Pascual Gázquez
- Dr. Eduardo Ramos Elbal
- Dra. Ana María Fita
- Dra. Mercedes Plaza Fornieres

Servicio de Inmunología

- Dr. Alfredo Minguela Puras
- Dr. José Antonio Campillo Marquina
- Dra. María Rosa Moya Quiles
- Dra. Lourdes Gimeno Arias
- Vicky Martínez Sánchez
- Dra. Rocío Álvarez López
- Dr. Manuel Muro Amador

Unidad de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (Servicio de Hematología)

- Dr. Miguel Blanquer Blanquer
- Dr. Andrés Sánchez Salinas
- Dr. Jorge Monserrat Coll
- Dr. Joaquín Gómez Espuch
- Dra. Carmen García Insausti
- Dr. José M. Moraleda Jiménez

Servicio de Cirugía Infantil

Dr. Oscar Girón Vallejo

Servicio de Pediatría (Hosp. La Paz de Madrid)

Dr. Antonio Pérez Martínez



Arrixaca
Hospital Clínico Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Servicio
Murciano
de Salud

 **Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia**

IMIB
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria
Virgen de la Arrixaca