

Se trata de una investigación en la que desde hace 10 años trabajan el Hospital Niño Jesús y el Instituto de Salud Carlos III

CANCER LETTERS PUBLICA LAS ÚLTIMAS NOVEDADES DE CELYVIR, EL ANTITUMORAL EN ESTUDIO PARA NEUROBLASTOMA PEDIÁTRICO

- Celyvir es una terapia avanzada que funciona a dos niveles: un tratamiento oncolítico, y además una inmunoterapia contra el cáncer capaz de estimular el sistema inmunológico del paciente contra el tumor y las metástasis
- El medicamento consiste en células mesenquimales que transportan un virus oncolítico hasta las áreas del tumor
- Tras diez años de investigación, se ha descubierto que la célula que transporta al virus oncolítico tiene un papel principal en la activación de la respuesta inmune antitumoral, siendo esta función tan importante como su papel como vehículo transportador del virus oncolítico
- El Hospital Niño Jesús es el único hospital acreditado para realizar esta terapia celular con virus oncolíticos
- Se trata de un ejemplo de investigación traslacional, en el que colaboran equipos de centros de investigación básica y clínica, con aplicación en pediatría
- Durante esta década el proyecto ha sido financiado por instituciones públicas, como la Comunidad de Madrid y el Instituto de Salud Carlos III y por entidades privadas
- Las Asociación Pablo Ugarte (APU), la Asociación de Familiares y Amigos de Pacientes de Enfermos de Neuroblastoma (NEN) y la Fundación Onco-hematología Infantil contribuyen económicamente a la continuidad de esta investigación
- El Hospital Niño Jesús es el único hospital de España que tiene un ensayo clínico de terapias avanzadas para cáncer infantil
- Este centro dispone de una sala blanca (GMP) acreditada para realizar terapias avanzadas, tales como celular y terapia génica, incluyendo viroterapia oncolítica
- Las **terapias avanzadas** (según definición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica) células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Son nuevas estrategias terapéuticas para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces.
- El neuroblastoma es el tumor sólido más frecuente en niños, después de los tumores cerebrales. Su mortalidad es del 40%, y se incrementa hasta un 90% en los casos de recaídas.

Desde hace 10 años investigadores del Hospital Niño Jesús y del Instituto de Salud Carlos III trabajan en una alternativa terapéutica para el tratamiento del neuroblastoma en pediatría. El objetivo entonces y ahora es reducir los elevados índices de mortalidad que este tipo de cáncer produce en los niños, sobre todo tras las recaídas. El tratamiento consiste en conseguir que células mesenquimales transporten un virus oncolítico hasta las áreas del tumor y la metástasis, y que una vez allí, este virus lo ataque y destruya.

Durante esta década, los investigadores han realizado muchos estudios, y han sido los análisis los que han permitido dar con una serie de claves biomédicas que les acercan cada vez más a un tratamiento eficaz.

Ahora una década después de los primeros pasos, la revista **Cancer Letters** publica los últimos aprendizajes de estas investigaciones: características concretas de las células mesenquimales les permiten incrementar la cantidad de virus oncolítico que llega hasta el tumor, y además aumentan el efecto inmunoterapéutico antitumoral del virus. Saber cuáles son estas características es fundamental para poder optimizar el medicamento en el laboratorio.

“La capacidad de transportar el virus oncolítico y conseguir que pase desapercibido en el organismo hasta llegar al tumor es algo que solo consiguen un grupo de células mesenquimales concretas – explica el doctor Manuel Ramírez Orellana, investigador y coordinador de Laboratorio de Investigación de Onco-Hematología del Hospital Niño Jesús-. El organismo tiende a atacar los virus que detecta y en este caso lo que pretendemos es que ese virus viaje escondido en las células mesenquimales hasta llegar al tumor. Hemos aprendido que las células tiene muchas funciones y que algunas son capaces de modular la respuesta inmune, y esto es básico en la eficacia del tratamiento”.

“Esta posibilidad de “engañar” al sistema inmune –detalla para explicar la importancia del hallazgo- nos ha permitido ser el equipo de investigación que más cantidad de virus oncolítico ha podido utilizar en pacientes, sin toxicidad y con un efecto clínico beneficioso”.

El mencionado artículo publicado en **Cancer Letters** “Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with doses of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells” está firmado por los siguientes autores: Manuel Ramírez Orellana, Javier García-Castro, Ramón Alemany, Luis Madero, Mercedes Alonso, Álvaro Lassaletta, Fernando Gasco, Arantzazu Alfranca, África González Murillo, David Ruano, Lidia Franco-Luzón y Gustavo J. Melen

Siempre en equipo: básica y clínica

Este trabajo es un claro ejemplo de investigación traslacional, desde el laboratorio a la experiencia clínica. La colaboración, desde hace más de 10 años, de los grupos de investigación del Hospital Niño Jesús, que dirige el doctor Ramírez Orellana, de la Unidad de Biotecnología Celular del Instituto de Salud Carlos III, con el doctor Javier García Castro, y del doctor Ramón Alemany, director del Grupo de Viroterapia del IDIBELL (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvíge) ha hecho posible llegar a las conclusiones que ahora se presentan en la revista ***Cancer Letters***.

Tras los resultados de sus primeros estudios básicos y para poder emprender nuevas fases de investigación, en el año 2010 se dotó el Hospital Niño Jesús de un Laboratorio GMP (Good Manufacturing Practice / Buenas Prácticas de Fabricación), que cuenta con varias salas, una para realizar terapia celular y otra capacitada para realizar manipulación de virus oncolíticos.

La investigación avanzó gracias a muchos factores, entre ellos y en su momento clave, el diseño del virus oncolítico, denominado ICOVIR 5, realizado por el doctor Alemany. En estos años estudiaron y fueron mejorando esta nueva terapia antitumoral, denominada Celyvir, que consiste en que las células mesenquimales llevan en su interior el virus oncolítico.

“Un aspecto clave en este trabajo es la colaboración activa, cercana y duradera entre grupos de investigación con una formación y experiencia diferentes pero complementarias. Esto hace que los retos del hospital se acerquen al laboratorio y de ahí surjan potenciales respuestas que sirvan a los médicos para mejorar los tratamientos a los pacientes” apunta el doctor Javier García Castro, director de la Unidad de Biotecnología Celular del ISCIII.

Durante este tiempo Celyvir ha sido utilizado como uso compasivo en más de 20 pacientes y, tras superar los requisitos legales necesarios, actualmente se encuentra en Fase 1 como ensayo clínico. En dicho ensayo, además de niños con cáncer, se está extendiendo la experiencia a pacientes adultos con tumores refractarios.

En este tiempo, la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús ha realizado las gestiones pertinentes para poder iniciar y desarrollar un proyecto de investigación tan complejo, que por ser pionero ha ido creciendo también según se ha ido desarrollando legislación europea que regula los términos en los que debe realizarse estos nuevos medicamentos de las terapias avanzadas.

Hospital Niño Jesús

Este centro pediátrico recibe cada año alrededor de 100 nuevos pacientes con patología onco-hematológica. Por su prestigio y trayectoria en investigación, avalada por sus publicaciones en revistas científicas internacionales y continuas intervenciones en foros científicos a nivel mundial, y por el desarrollo en varios proyectos pre clínicos en terapia celular fue dotado con las instalaciones necesarias para realizar proyectos traslacionales. Desde el año 2010 cuenta con los laboratorios que cumplen los requisitos internacionales para realizar terapia celular y viroterapia oncolítica o terapias génicas.

Su colaboración con centros como el CIEMAT y el Instituto de Salud Carlos III permiten desarrollar de forma ágil proyectos completos, incluyendo la fase preclínica. El equipo multidisciplinar que trabaja desde el hospital tiene de esta forma la experiencia necesaria de trabajo en el animalario, y en el laboratorio clínico, a la que se suma la del tratamiento directo con y para el paciente. Esta perspectiva completa permite el desarrollo como este, de carácter traslacional.

El Hospital Niño Jesús tiene experiencias en otras terapias avanzadas, en concreto en terapia celular para pacientes pediátricos problemas de osteonecrosis, reumatológicos, enfermedad injerto contra huésped y de epilepsia refractaria. Además este centro participa actualmente en el ensayo clínico de terapia génica para pacientes con anemia de Fanconi, pionero a nivel mundial.

Instituto de Salud Carlos III

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) es un organismo público de investigación adscrito orgánicamente al Ministerio de Economía y Competitividad, a través de la Secretaria de Estado de Investigación Desarrollo e Innovación, y funcionalmente a este Departamento y al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Su principal misión es financiar, gestionar y ejecutar la investigación biomédica en España y desarrolla actividades de investigación, servicios de apoyo al Sistema Nacional de Salud y formación.

Por su parte, la Unidad de Biotecnología Celular es un grupo de investigación perteneciente al Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, centro adscrito al ISCIII. La Unidad de Biotecnología Celular se centra en la investigación sobre el origen, desarrollo y nuevos tratamientos de tumores pediátricos. Estos nuevos tratamientos buscan la activación del sistema inmune como arma terapéutica frente al cáncer.

Asociación Pablo Ugarte

La Asociación "Pablo Ugarte" es una asociación sin ánimo de lucro, que lucha contra el cáncer infantil, y que nació en 2010 a iniciativa de los padres de Pablo, el niño que da nombre a la misma. La APU nació con el único objetivo de impulsar la investigación en la lucha contra el cáncer infantil. Es la asociación de pacientes que más dinero destina a la investigación del cáncer infantil. En total, 348.000 euros anuales destinados a 16 proyectos en 13 hospitales.

Con el grupo del Dr. Manuel Ramírez Orellana colabora en la financiación del proyecto de investigación de Celyvir, y en otro proyecto sobre Leucemia Linfoblástica Aguda. Desde el inicio de la colaboración, 2014, la APU ha aportado una ayuda por valor de 76.500 euros.

Asociación de Familiares y Amigos de Pacientes de Enfermos de Neuroblastoma

La Asociación NEN está formada por un grupo de padres unidos por la firme determinación de luchar contra el neuroblastoma y unidos en el cuidado de nuestros hijos durante los tratamientos, en el apoyo a la comunidad médica que se esfuerza en conseguir su bienestar. Sus objetivos como asociación son proporcionar la ayuda e información que permita afrontar el diagnóstico y el proceso de la enfermedad, informar a los afectados de los avances científicos, sobre todo aquellos relacionados con los nuevos tratamientos y opciones terapéuticas y colaborar y estimular, a nivel económico y social, la investigación encaminada a la cura de la enfermedad.

En los últimos tres años la Asociación NEN ha aportado 90.000 euros a este proyecto a través de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Niño Jesús

Fundación Onco-hematología Infantil

Esta Fundación se encarga de conseguir recursos económicos (donaciones, festivales,...) que cede en su totalidad a proyectos de investigación del grupo de Onco-hematología del Hospital Niño Jesús.