

Memoria científica de actividad 2016

Proyecto Celyvir

Durante este año pasado hemos finalizado el reclutamiento del ensayo clínico de Celyvir para niños con tumores sólidos refractarios. Al mismo tiempo hemos realizado varios experimentos en un modelo animal en el que reproducimos muchas de las circunstancias que se dan en los niños. Esto nos permite entender mejor cómo funciona nuestra terapia, con el objetivo de mejorarla. Los resultados más importantes se resumen a continuación:

- En la publicación que se adjunta, describimos los resultados clínicos de niños tratados con Celyvir en el programa de uso compasivo, previo al ensayo clínico. De esta experiencia hemos aprendido que las células mesenquimales que usamos para preparar la medicina Celyvir tienen unas características diferentes en los pacientes que tuvieron alguna respuesta al tratamiento comparadas con las de los niños que no tuvieron respuesta. Algunas de esas características se describen en ese artículo. Estos resultados nos han abierto una nueva vía de investigación, que ahora mismo estamos desarrollando en el laboratorio.

- En los experimentos en los modelos animales estamos identificando los cambios que la administración sistémica de Celyvir provoca localmente en los leucocitos que infiltran el tumor, y en el microambiente tumoral. Esta información nos servirá de base para poder explotar el efecto inmune antitumoral que Celyvir desarrolla en los pacientes. Los resultados preliminares de estos trabajos se han presentado en dos reuniones científicas (se adjuntan los pósters presentados).

- Publicaciones:

- Artículos: a) Ramírez M, García-Castro J, Melen GJ, González-Murillo A, Franco L. Patient-derived mesenchymal stem cells as delivery vehicles for oncolytic virotherapy: novel state of the art technology. *Oncolytic Virotherapy*, 2015; 4: 149-155. b) Melen GJ, Franco-Luzón L, Ruano D, González-Murillo A, Alfranca A, Casco F, Lassaletta A, Alonso M, Madero L, Alemany R, García-Castro J, Ramírez M. Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells. *Cancer Letters*. 2016; 371:161-170. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.036.
- Comunicaciones a congresos: a) Franco-Luzón L, Espinosa M, Luís AL, González-Murillo A, Melen GJ, Madero L, García-Castro J, Chesler L, Ramírez M. Changes in tumor infiltrating leukocytes in neuroblastoma treated with oncolytic virotherapy: insights from preclinical models and patients. 4th Neuroblastoma Research Symposium, 26-27th November 2015. Newcastle-upon-Tyne. Pag 20. Abstract 23. b) Ruano D, Melen GJ, Franco-Luzón L, González-Murillo A, Alfranca A, Casco F, Lassaletta A, Madero L, Alemany R, García-Castro J, Ramírez M. Mesenchymal stem cells carrying oncolytic virotherapy for treating children with neuroblastoma: results of a compassionate use program. 4th Neuroblastoma Research Symposium, 26-27th November 2015. Newcastle-upon-Tyne. Pag 37. Abstract 56. c) Franco-Luzón L, Espinoza M, Luís AL, González-Murillo A, Melen GJ, Madero L, García-Castro J, Chesler L, Ramírez M: Changes in tumor infiltrating leukocytes in neuroblastoma treated with oncolytic virotherapy: insights

from preclinical models and patients. Spanish Society for Gene and Cell Therapy, 8th Biennial Congress. San Sebastián, 4-6 Noviembre, 2015. Abstract 024. d) Franco-Luzón L, Melen GJ, Ruano D, González-Murillo A, Alfranca A, Casco F, Lassaletta A, Madero L, Alemany R, García-Castro J, Ramírez M: Intrinsic cell-related differences in carrier cells associated to clinical outcome in children with neuroblastoma treated with oncolytic virotherapy. Spanish Society for Gene and Cell Therapy, 8th Biennial Congress. San Sebastián, 4-6 Noviembre, 2015. Abstract 025.

Proyecto Leucemia

En este proyecto hemos propuesto a APU un cambio en el planteamiento inicial. Hemos decidido dedicar un esfuerzo muy concreto para atender a una circunstancia que ha surgido en el grupo español de Leucemia Linfoblástica Aguda. Se trata de poner a punto en el laboratorio unas técnicas para el diagnóstico molecular y el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad que presentan una recaída. El grupo español tiene como objetivo integrarse en el grupo europeo dedicado a esta enfermedad, y nos exigen que un laboratorio de referencia se comprometa a centralizar esta tarea para todos los niños españoles, de manera que así puedan participar en los ensayos clínicos que desarrolla este grupo europeo. Con la ayuda de APU hemos contratado el personal que se dedicará a realizar todas estas tareas en el laboratorio.

Además de lo anterior, en este proyecto estamos estudiando el efecto que ejerce el microambiente en el que se desarrolla la leucemia sobre la enfermedad. En este sentido tenemos resultados iniciales que sugieren que existe un mecanismo que previene la infiltración de la leucemia en un ambiente en el que se favorecen las recaídas leucémicas. Estos resultados aún no se han publicado ni presentado en ninguna reunión científica.