

INMUNOVIROTERAPIA CONTRA EL OSTEOSARCOMA INFANTIL.

La enfermedad que nos planteamos tratar, el osteosarcoma:

El osteosarcoma constituye el tumor óseo más frecuente en niños y adolescentes. A pesar de los esfuerzos llevados a cabo con los nuevos tratamientos, la supervivencia se mantiene en 70% en pacientes con un tumor localizado, mientras que es inferior al 30% en pacientes con metástasis. Las secuelas debidas a la agresividad del tratamiento asociadas con una reducción significativa de la calidad de vida de los niños y jóvenes en tratamiento, así como los costes sanitarios agravan aún más este problema sanitario.

Actualmente, el tratamiento estándar del osteosarcoma se basa en la cirugía junto con la poliquimioterapia pre-y post-operatoria. El factor más decisivo y determinante asociado con mal pronóstico es la presencia de metástasis, ya sean pulmonares o en otros huesos. Sin quimioterapia, más del 50% de los pacientes tratados sólo con cirugía desarrollan metástasis en los 6 meses siguientes y más del 80% recaen de la enfermedad en los 2 años tras el diagnóstico. La diseminación metastásica ocurre con frecuencia en estadios tempranos a través de la sangre en 15-30% de forma local en el esqueleto y en el 95% los pacientes mueren con metástasis pulmonares. Tanto éstos como los que presentan metástasis extrapulmonares, poseen un pronóstico devastador.

La herramienta terapéutica que pensamos usar, adenovirus oncolíticos:

Desde hace unos años se están desarrollando terapias basadas en la utilización de virus que, en teoría, pueden enfrentarse y acabar con el cáncer. Se denominan virus oncolíticos y son herramientas antitumorales seguras y eficaces y constituyen una aproximación completamente diferente para el tratamiento del osteosarcoma.

Delta-24-RGD es el nombre de un adenovirus oncolítico que ha mostrado eficacia en modelos animales. Además, existen datos de un ensayo clínico llevado a cabo en MDACC (Houston, TX) y en nuestro centro (Clínica Universidad de Navarra) en tumores cerebrales de adultos que demuestra que el Delta-24-RGD puede replicarse en tumores en un período de semanas a meses, desencadenar una infiltración inmune en el tumor y finalmente destruir el tumor e inducir una respuesta completa.

No sólo parece eficaz, sino que el adenovirus tiene un muy buen perfil de seguridad, sin que se haya demostrado ningún efecto secundario a ninguna dosis.

El principio de la inmunoterapia contra el cáncer se basa en intentar que el propio sistema inmune reconozca al tumor y reaccione contra él. Esta respuesta se puede mejorar utilizando diversas moléculas que ayudan a nuestras células inmunes a ser más específicas y eficaces para desarrollar la respuesta inmune y eliminar el tumor.

Basados en nuestros abundantes datos preliminares, consideramos que los adenovirus oncolíticos, ya sea en su conformación original o modificados para expresar una molécula activadora del sistema inmune, podrían ser una herramienta terapéutica interesante a considerar para algunos tipos de sarcomas agresivos.

Este proyecto plantea utilizar líneas tumorales derivadas de osteosarcomas primarios y metastásicos de las que ya disponemos en el laboratorio (no líneas celulares comerciales) así como modelos de animales (ratones) de enfermedad. Proponemos una nueva herramienta terapéutica biológica que tiene el potencial de incrementar drásticamente el pronóstico de los niños afectados de osteosarcomas pediátricos sin que ello resulte en una toxicidad inaceptable. Más aún, de cumplirse los objetivos de nuestro proyecto, esperamos obtener datos clínicos suficientes para poder plantear algún ensayo clínico basado en la administración local de adenovirus oncolíticos que tengan la capacidad de “despertar” al sistema inmune del paciente.