



Fundación
Oncohematología
Infantil

PROYECTO ASOCIACIÓN PABLO UGARTE

**POTENCIANDO LAS INMUNOTERAPIAS
EN SARCOMAS PEDIÁTRICOS**

**RESULTADOS
ENERO 2020**

Investigador principal: Dr. Javier García Castro
Unidad de Biotecnología Celular
Instituto de Salud Carlos III





Fundación
Oncohematología
Infantil

En este documento reflejaremos sucintamente los resultados más significativos de los últimos dos años: 2018 y 2019. En estos años hemos realizado avances significativos en tumores sólidos pediátricos, especialmente enfocados en sarcomas y en torno a la activación del sistema inmune como terapia antitumoral. Los resultados se pueden resumir brevemente en estos puntos:

- Hemos realizado todo el estudio preclínico necesario para la aprobación de un nuevo ensayo clínico para el tratamiento con Celyvir de niños con tumores sólidos en el Hospital Niño Jesús, liderado por el Dr. Manuel Ramírez. Aprobación obtenida por parte de la Agencia del Medicamento en agosto de 2019. Estos estudios necesarios para la aprobación del ensayo clínico se han llevado a cabo en nuestro grupo del ISCIII, con ensayos in vitro e in vivo, en modelos de ratón. Además se llevó a cabo un estudio clínico con perros con sarcomas espontáneos que se trataron en la unidad de oncología veterinaria del hospital veterinario de la UAX con una versión canina de Celyvir; obteniendo excelentes resultados de seguridad y eficacia, lo que nos hace estar esperanzados ante este nuevo ensayo clínico en los niños.
- Hemos llevado a cabo otro estudio clínico con perros con tumores cerebrales espontáneos tratados en la unidad de neurología del mismo hospital veterinario. Los resultados de seguridad y eficacia obtenidos nos servirán como datos preclínicos para solicitar un ensayo clínico en niños con este tipo de tumores, en colaboración con el Dr. Álvaro Lassaletta del Hospital Niño Jesús.
- Hemos descrito a un tipo de célula, la célula madre mesenquimal, como potencial célula iniciadora de distintos tipos de sarcomas. Esto también nos ha permitido generar modelos en los que estudiar otras inmunoterapias.
- Hemos generado un novedoso sistema, basado en los colores del espectro visible (sistema RGB), con el que conocer la evolución de los clones tumorales durante la evolución de los osteosarcomas. Además, hemos establecido una colaboración con el grupo del Dr. Dominique Heymann (Francia) para el estudio, con nuestro sistema RGB, de esta dinámica clonal en otro tipo de sarcomas pediátricos.
- Estamos estudiando la combinación de inmunoterapias con otros tratamientos. Se estudió la combinación del fármaco G-CSF con Celyvir. Por desgracia, esta combinación no mejoraba la supervivencia a pesar de aumentar el infiltrado del sistema inmune en el tumor, en nuestros modelos murinos.
- Estamos estudiando la combinación de anticuerpos bloqueantes anti-PD1 con Celyvir. Estos tratamientos están actualmente en marcha en nuestros modelos murinos.
- Generamos un nuevo virus oncolítico, denominado ISC301, para potenciar las inmunoterapias. Este novedoso virus aumenta mucho la inflamación del tumor lo que pensamos mejorará la capacidad de infiltración y activación de los linfocitos frente al tumor.
- Estamos estudiando la relación entre los osteosarcomas y el sistema inmune para poder detectar nuevas dianas terapéuticas, frente a las que generar bloqueantes de los inhibidores del sistema inmune, y poder obtener una inmunoterapia eficaz contra



Fundación
Oncohematología
Infantil

los osteosarcomas. Este estudio se realiza en colaboración con el oncólogo pediatra Dr. Francisco Bautista y el servicio de anatomía patológica del Hospital Niño Jesús, para el estudio de las muestras de sus pacientes de osteosarcoma de los últimos 15 años.

- Finalmente, hemos abierto una línea nueva para el estudio de los novedosos CAR T en sarcomas pediátricos. Con dos frentes de investigación, unos estudios preclínicos basados en el estudio de la combinación de viroterapia y radioterapia con los CAR T y, por otro lado, un estudio clínico de la eficacia de los CAR T en pacientes pediátricos con sarcomas. Este estudio clínico se realiza como una colaboración con el Dr. Antonio Pérez Martínez, jefe de servicio de Oncohematología del Hospital La Paz. En dicho hospital van a solicitar un ensayo clínico, este mismo año, para el estudio de la seguridad y eficacia de los CAR T en pacientes pediátricos con sarcomas.

Aparte de estos resultados de laboratorio remarcar que el investigador de nuestro grupo Álvaro Morales ha obtenido un contrato predoctoral PFIS, altamente competitivo. Gracias a la financiación previa de APU de su contrato anterior, Álvaro pudo mejorar su CV y poder obtener este contrato de investigación por otros 4 años, financiado por la Acción Estratégica en Salud estatal.

Artículos científicos publicados en revistas internacionales (2018-2019):

Ruano D, López-Martín JA, Moreno L, Lassaletta Á, Bautista F, Andión M, Hernández C, González-Murillo Á, Melen G, Alemany R, Madero L, **García-Castro J**, Ramírez M. *First-in-Human, First-in-Child Trial of Autologous MSCs Carrying the Oncolytic Virus Icovir-5 in Patients with Advanced Tumors*. Mol Ther. 2020 Jan 21. pii: S1525-0016(20)30051-4

Moreno R, Fajardo CA, Farrera-Sal M, Perisé-Barrios AJ, Morales-Molina A, Al-Zaher AA, **García-Castro J**, Alemany R. Enhanced Antitumor Efficacy of Oncolytic Adenovirus-loaded Menstrual Blood-derived Mesenchymal Stem Cells in Combination with Peripheral Blood Mononuclear Cells. Mol Cancer Ther. 2019 Jan;18(1):127-138.

Villanueva AA, Puvogel S, Lois P, Muñoz-Palma E, Ramírez Orellana M, Lubieniecki F, Casco Claro F, Gallegos I, **García-Castro J**, Sanchez-Gomez P, Torres VA, Palma V. *The Netrin-4/Laminin γ 1/Neogenin-1 complex mediates migration in SK-N-SH neuroblastoma cells*. Cell Adh Migr. 2019 Dec;13(1):33-40.

Gambera S, Abarrategi A, González-Camacho F, Morales-Molina Á, Roma J, Alfranca A, **García-Castro J**. *Clonal dynamics in osteosarcoma defined by RGB marking*. Nat Commun. 2018 Sep 28;9(1):3994.

Cejalvo T, Perisé-Barrios AJ, Del Portillo I, Laborda E, Rodríguez-Milla MA, Cubillo I, Vázquez F, Sardón D, Ramirez M, Alemany R, Del Castillo N, **García-Castro J**. Remission of Spontaneous Canine Tumors after Systemic Cellular Viroimmunotherapy. Cancer Res. 2018 Sep 1;78(17):4891-4901.

Abarrategi A, Gambera S, Alfranca A, Rodríguez-Milla MA, Perez-Tavarez R, Rouault-Pierre K, Waclawiczek A, Chakravarty P, Mulero F, Trigueros C, Navarro S, Bonnet D, **García-Castro J**. c-



Fundación
Oncohematología
Infantil

Fos induces chondrogenic tumor formation in immortalized human mesenchymal progenitor cells. Sci Rep. 2018 Oct 23;8(1):15615.

Morales-Molina Á, Gambera S, Cejalvo T, Moreno R, Rodríguez-Milla MÁ, Perisé-Barrios AJ, **García-Castro J.** *Antitumor virotherapy using syngeneic or allogeneic mesenchymal stem cell carriers induces systemic immune response and intratumoral leukocyte infiltration in mice.* Cancer Immunol Immunother. 2018 Oct;67(10):1589-1602

Gambera S, Abarrategi A, Rodríguez-Milla MA, Mulero F, Menéndez ST, Rodríguez R, Navarro S, **García-Castro J.** *Role of Activator Protein-1 Complex on the Phenotype of Human Osteosarcomas Generated from Mesenchymal Stem Cells.* Stem Cells. 2018 Oct;36(10):1487-1500.

Artículos científicos pendientes de publicación en revistas internacionales:

Morales-Molina Á, Rodríguez-Milla MÁ, Giménez A, Perisé-Barrios AJ, **García-Castro J.** *Cellular virotherapy increases tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and decreases their PD-1+ subsets in murine immunocompetent models.* Journal of Immunotherapy of Cancer (en revisión).

Rodríguez-Milla MÁ, Morales-Molina Á, **García-Castro J.** *AKT and JUN are Differentially Activated in Mesenchymal Stem Cells after Infection with Human and Canine Oncolytic Adenoviruses.* Cancer Gene Therapy. Cancer Gene Therapy (en revisión)

Sofia T Menendez, Veronica Rey, Lucia Martinez-Cruzado, M Victoria Gonzalez, Alvaro Morales-Molina, Laura Santos, Verónica Blanco, Carlos Alvarez, Oscar Estupiñan, Eva Allonca, Juan Pablo Rodrigo, **Javier García-Castro**, Juana Maria Garcia-Pedrero, Rene Rodriguez. *SOX2 expression and transcriptional activity identifies a subpopulation of cancer stem cells in sarcoma with prognostic implications.* Cancers (en revisión)

Morales-Molina Á, Gambera S, Rodríguez-Milla MÁ, **García-Castro J.** *Combined immunotherapy using G-CSF and oncolytic virotherapy reduces tumor growth in a murine model of osteosarcoma.* (pendiente de enviar).