



RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

CENTRO DE INVESTIGACIÓN: UNIDAD DE BIOTECNOLOGÍA CELULAR. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

AÑO: 2017

NOMBRE DEL PROYECTO: Potenciando las inmunoterapias en sarcomas pediátricos

BREVE DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS DEL AÑO (no más de cinco o seis líneas):

Nuestro trabajo se centra en combinar varias estrategias para obtener mejores resultados clínicos. Trabajamos con modelos murinos de sarcomas pediátricos, especialmente tumores óseos. También hacemos estudios clínicos veterinarios, con pacientes caninos con tumores espontáneos que son tratados en la Unidad de Oncología del hospital veterinario. Estos estudios es lo más cercano a la clínica humana, por lo que los resultados obtenidos son muy interesantes. En los modelos murinos el último año hemos estudiado como el efecto combinado de la inmunoterapia Celyvir con la citoquina G-CSF (Neupogen, en la clínica) no mejora la eficacia clínica, aunque sí aumenta la activación del sistema inmune frente al tumor. Por otro lado, hemos estudiado como la alteración de las rutas de señalización celular al utilizar virus oncolítico potencia el efecto terapéutico de estas inmunoterapias. Por último estamos realizando tratamientos de tumores cerebrales en perros, en colaboración con un hospital veterinario, como estudios preclínicos antes de realizar Ensayos Clínicos en los niños. Hemos observado que mantenemos una muy buena tolerancia, sin apenas efectos secundarios a la vez que estamos obteniendo algunos casos de remisiones parciales aún en tratamiento, por lo que es posible que lleguen a ser remisiones completas.

C / Miguel Corral Aragón nº 12, Portal G, 1ºD Colmenar Viejo 28770 Madrid

Teléfonos: 616283255 / 636947253 / 659403323

Correo electrónico: info@asociacionpablougarte.es - asociacionpablougarte@gmail.com

www.asociacionpablougarte.es

RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

Para contestar solo SI, NO o un número, y en su caso comentarios. Son 5 tablas.

1. SOBRE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Líneas de investigación apoyadas por la APU	1	
Número de líneas de investigación no apoyadas por la APU que se han cerrado por falta de fondos.	1	
Número de líneas de investigación cerradas que requerirían apoyo para continuar.	1	
Numero de Objetivos parciales concretos conseguidos de acuerdo a los convenios		Proyecto en evolución acorde al cronograma
Resultados obtenidos, tanto esperados como no esperados		Proyecto en evolución acorde al cronograma
Objetivos para el nuevo año.		Uso combinado con linfocitos (TILs)
¿Se han obtenido conclusiones positivas?		Parcialmente
En general, ¿está satisfecho con la marcha del proyecto?		Sí

Comentarios sobre las líneas de investigación

En general, y en línea con los resultados que observan otros grupos, hemos observado que el tratamiento con inmunoterapia basado en virus oncolíticos es parcialmente eficaz. Puesto que en oncología pediátrica no buscamos la cronificación sino la curación total, estamos desarrollando tratamientos combinados para potenciar estas inmunoterapias. Una de las líneas más prometedoras para este próximo año es la combinación con linfocitos, con y sin manipulación de sus receptores.

2. SOBRE EL RECURSO ECONÓMICO.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Cantidad en euros donada por la APU al proyecto	18.000	Desde septiembre 2017 hasta el momento
Cantidad utilizada en personal	18.000	
Cantidad utilizada en material	0	
¿Tiene salida todo el recurso económico?	Sí	
¿Es necesario mayor recurso?	Sí	
¿Más recurso económico implicaría mejor investigación?	Sí	Sin duda
¿La investigación deriva en mejores precios en los tratamientos de los ensayos?		Difícil de valorar
En general, ¿está satisfecho con la cantidad aportada por la APU al proyecto?	Sí	
¿Cree que hay algún otro proyecto que la APU podría financiar, teniendo en cuenta la forma de financiar y las cantidades que la APU aporta?		La forma de financiar de la APU es la MEJOR, con diferencia, en la I+D de España

Comentarios sobre el recurso económico

Durante el año 2017 hemos conseguido un nuevo proyecto de la convocatoria AES (FIS-ISCI). Por lo tanto el proyecto dispone de dinero para material fungible para los próximos 3 años. Por desgracia, se nos denegó la parte de recursos humanos del proyecto, por lo que es la mayor necesidad y urgencia del grupo en estos momentos.

3. SOBRE EL PERSONAL DE LOS EQUIPOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
¿Es suficiente el personal actual que forma el equipo?	No	Debido a los recortes, y a la burocracia propia del ISCIII, el número de investigadores del grupo se ha reducido a la mitad
¿Cuántas personas están contratadas subvencionadas por la APU?	1	
¿Es necesario la renovación/contratación de personal?	Sí	
¿Más personal implica mejor investigación?	Sí	
Número de cursos efectuados durante el año.	2	
¿Es necesaria la realización de cursos?	Sí	
En general, ¿está satisfecho con la cantidad y calidad del personal del proyecto?	Sí	Satisfecho con la calidad profesional y humana del grupo. Ahora mismos es extremadamente difícil renovar contratos

Comentarios sobre el personal.

El investigador predoctoral Álvaro Morales, cuya base de la tesis doctoral es el proyecto aquí comentado, está financiado al 100% por la financiación de APU. Por otro lado, como se ha comentado, por desgracia, se nos denegó la parte de recursos humanos del proyecto recién aprobado del FIS, por lo que la financiación de personal investigador es la mayor necesidad y urgencia del grupo en estos momentos. Este aspecto se ve agravado por el hecho de que los investigadores del ISCIII no hemos podido acceder en los últimos 3 años a la convocatoria de RRH de la AES (FIS), por desesperantes problemas burocráticos. Así pues se ha cerrado para nuestro grupo una importante fuente de financiación de técnicos e investigadores predoctorales y postdoctorales.

4. SOBRE LA UTILIZACIÓN PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Número de pacientes que se han beneficiado del proyecto		Nuestros estudios preclínicos se han utilizado para solicitar una Ensayos Clínico Fase 2
Incremento / decremento de pacientes respecto al año anterior		
Se han desarrollado nuevos Elementos, pruebas o herramientas para diagnóstico		Es un nuevo tratamiento
¿Se obtienen mejoras en el diagnóstico precoz de la enfermedad?		
Variación en el precio del diagnóstico gracias a la investigación		
Mejoras en tratamientos		Se está estudiando en Ensayos Clínicos
¿Se han modificado tratamientos en base a los resultados?	Sí	
¿Han sido efectivos los cambios de tratamiento?	Sí	Parcialmente
¿Se realizan ensayos clínicos?	Sí	
Incremento respecto al año anterior		
¿Se ha incrementado la esperanza de vida de los pacientes con este proyecto?		
En general, ¿está satisfecho con la utilidad práctica del proyecto?	Sí	

Comentarios sobre la utilización práctica de los estudios.

Los estudios preclínicos en los modelos murinos y caninos han servido de base para el diseño y futura aprobación por la Agencia del Medicamento de un Ensayo Clínico Fase 2, en el Hospital niño Jesús, basado en la estrategia de Celyvir.

5. SOBRE LOS RESULTADOS.

PREGUNTA	NÚMERO SI/NO	comentarios
Número de publicaciones editadas		
Número de artículos publicados		Actualmente dos en evaluación en revistas internacionales
Relaciones con otros equipos nacionales o internacionales	Sí	
Patentes obtenidas	Sí	Una solicitada
Críticas publicadas a los trabajos		
En general, ¿está satisfecho con los resultados del proyecto?	Sí	
¿Estaría dispuesto a compartir resultados positivos que ayuden a niños con otros equipos de la APU con la debida confidencialidad?	Sí	

Comentarios sobre los resultados.

Artículos científicos en revistas internacionales:

Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells. Gustavo J. Melen, Lidia Franco, David Ruano, África González-Murillo, Arantzazu Alfranca, Fernando Casco, Álvaro Lassaletta, Luís Madero, Ramón Alemany, Javier García-Castro, Manuel Ramírez. **Cancer Lett.** 2016 Feb 28;371(2):161-70.

Mesenchymal Stem Cell carriers enhance antitumor efficacy of oncolytic adenoviruses in an immunocompetent mouse model. Rincón E, Cejalvo T, Kanojia D, Alfranca A, Cubillo I, Rodríguez-Milla MA, Auffinger B, Ullasov I, Han Y, Zhang L, Ramon Alemany, Maciej S Lesniak and Javier García-Castro. **Oncotarget.** 2017 Jul 11;8(28):45415-45431.



RESUMEN ANUAL DE ACTIVIDADES DE EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN APOYADOS POR LA APU

Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells as Potential Cell Carriers for Oncolytic Adenovirus. Moreno R, Rojas LA, Villellas FV, Soriano VC, García-Castro J, Fajardo CA, Alemany R. **Stem Cells Int.** 2017; 2017:3615729.

Antitumor virotherapy using syngeneic or allogeneic mesenchymal stem cell carriers increases leukocyte infiltration in the core of the tumor. Álvaro Morales-Molina, Stefano Gambera, Teresa Cejalvo, Rafael Moreno, Miguel Ángel Rodríguez-Milla, Judith Perisé-Barrios, Javier García-Castro. **Cancer Immunology.** 2ª revisión.

Remission of spontaneous canine tumors after systemic cellular viroimmunotherapy. Teresa Cejalvo, Judith Perisé, Isabel del Portillo, Eduardo Laborda, Miguel A. Rodríguez-Milla, Isabel Cubillo, Fernando Vázquez, David Sardón, Manuel Ramirez, Ramón Alemany, Isabel del Castillo, Javier García-Castro. **Cancer Research,** 2ª revisión.

Enhanced antitumor efficacy of oncolytic adenovirus-loaded menstrual blood-derived mesenchymal stem cells by stimulation of a pro-inflammatory environment. Moreno R, Fajardo CA, Perisé-Barrios J, Morales-Molina A, Ahmed Abdullah Al-Zaher1, García-Castro J, and Alemany R. Últimas revisiones antes de envío a revista.

Patente:

Combination product comprising a modified mesenchymal stem cell and an antigenic substance. Álvaro Morales, Teresa Cejalvo, Judith Perisé, Stefano Gambera, Javier García Castro. **P20173106.** 04-09-2017.

Congresos:

Increased tumor infiltration by cellular viroimmunotherapy: Mesenchymal stem cells as cell carriers for oncolytic virus. A. Morales-Molina, S. Gambera, T. Cejalvo, D. Kones, A.J. Perisé-Barrios, J. Garcia-Castro. Póster. **EACR-AACR-SIC SPECIAL CONFERENCE 2017: From Cancer Biology to the Clinic.** Florencia (Italia) 2017.

In vivo osteosarcomagenesis and tumor immunoediting: From early to late stage disease
S. Gambera, A. Morales-Molina, D. Kones, T. Cejalvo Goyanes, A.J. Perisé-Barrios, M.A. Rodríguez Milla, I. Cubillo Moreno, A. Alfranca Gonzalez, J. Garcia-Castro. Póster. **EACR-AACR-SIC SPECIAL CONFERENCE 2017: From Cancer Biology to the Clinic.** Florencia (Italia) 2017.

Tumour heterogeneity and clonal evolution in a murine model of osteosarcoma. S. Gambera, A. Morales-Molina, D. Kones, T. Cejalvo Goyanes, A.J. Perisé-Barrios, M.A. Rodríguez Milla, I. Cubillo Moreno, A. Alfranca Gonzalez, J. Garcia-Castro. Póster. **EACR-AACR-SIC SPECIAL CONFERENCE 2017: From Cancer Biology to the Clinic.** Florencia (Italia) 2017.