



Proyecto CRIS de Tumores Cerebrales

Investigador: Dr. Álvaro Lassaletta

Centro: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.



Introducción

Cada año se diagnostican alrededor de 250 casos de tumores cerebrales infantiles en España. Entre ellos, el meduloblastoma, que suele iniciarse en la región del cerebro denominada cerebelo, es uno de los más frecuentes y, desgraciadamente, uno de los más agresivos. Pese a los avances realizados durante los últimos años, más de un 40% de los niños con meduloblastoma sufren recaídas, que suelen estar asociadas a una baja probabilidad de curación.

Se han realizado importantes mejoras en el tratamiento de los niños con meduloblastoma en recaída, principalmente mediante regímenes muy específicos de quimioterapia. Sin embargo, es fundamental identificar terapias más específicas y novedosas que permitan tratar de manera efectiva a este grupo de pacientes infantiles.

El equipo al que pertenece el doctor Álvaro Lassaletta lleva 14 años trabajando en un tratamiento de inmunoterapia basada en virus oncolíticos: un tipo de virus que ignoran a las células sanas e infectan y eliminan específicamente a las células tumorales. En el caso de la terapia de este grupo, llamada ALOCELYVIR, los virus son transportados por unas células llamadas mesenquimales que hacen como de camión transportador de estos virus. Las células se inyectan en el paciente y liberan los virus en el tumor. Se ha comprobado su seguridad en varios tipos de tumores infantiles, como el neuroblastoma o los sarcomas. Ahora se quiere comprobar su seguridad y eficacia en tumores cerebrales.



El proyecto

El proyecto consiste en un ensayo clínico de Fase I en el que participarán 6 pacientes de edades comprendidas entre 0 y 22 años diagnosticados con meduloblastoma en progresión o en recaída.

El objetivo es evaluar la seguridad del tratamiento con estos virus oncolíticos en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes. También se busca evaluar el potencial antitumoral de la terapia con este tipo de virus, e identificar qué características presentan los pacientes a los que les funciona mejor. El estudio durará 3 años: 2 años de reclutamiento e inicio de tratamiento y 1 de seguimiento de los pacientes.

Si los resultados son positivos, se conseguirá abrir una nueva línea de tratamiento para estos niños con una enfermedad tan devastadora. A diferencia de otros tratamientos más convencionales, tiene la ventaja de que se trata de un tipo de tratamiento con efectos secundarios muy leves y no daña el tejido cerebral, con lo que las secuelas son mucho menores. Por lo tanto, estamos a las puertas de un tratamiento seguro, dirigido y que puede suponer una enorme mejora en la calidad de vida de estos niños en el futuro.

Avances recientes

Las dificultades derivadas de la pandemia de COVID-19 ralentizaron todos los procesos administrativos con la Agencia Española del Medicamento y el Comité Ético de Investigación con Medicamentos. Todos estos trámites son imprescindibles para garantizar que los ensayos clínicos, en los que participan personas, cumplen con todos los requisitos de seguridad, información a los pacientes y están bien sostenidos por la evidencia científica.

No obstante, gracias al buen trabajo del equipo y a los ensayos clínicos previos con CELYVIR (que acreditan la seguridad de este tratamiento), el ensayo se consiguió iniciar en enero de 2022 y ya ha finalizado con éxito. Han participado seis pacientes (niños y niñas de entre 5 y 18 años), todos ellos previamente tratados con otras terapias, que no lograron eliminar la enfermedad.

Cada paciente recibió ocho dosis de ALOCELYVIR, como decíamos, una estrategia basada en células madre mesenquimales que actúan como vehículo para transportar virus modificados hasta el tumor. Estas células funcionan como un auténtico caballo de Troya, liberando el virus oncolítico directamente en el entorno tumoral para destruir de manera específica las células cancerosas, respetando el tejido sano.

Durante el seguimiento clínico se ha monitorizado cuidadosamente la evolución de la enfermedad y los posibles efectos secundarios del tratamiento. Los resultados han sido muy prometedores: no se registraron efectos adversos graves derivados de la administración del virus y en todos los casos se detectó la presencia adecuada del virus en el organismo, lo que demuestra que la terapia es segura y viable.

De los seis pacientes tratados, cinco pudieron recibir tratamientos adicionales (quimioterapia o radioterapia) tras ALOCELYVIR, a los que respondieron de manera positiva. Esto parece indicar que el ALOCELYVIR no sólo frenaba la enfermedad sino que predisponía al organismo a responder mejor a otras terapias. En algunos casos, esta respuesta se prolongó en el tiempo de forma muy significativa. De hecho, dos pacientes siguen vivos actualmente, uno 20 meses y otro 3 meses después de su participación en el ensayo, y dos de los 6 niños duplicaron la media de supervivencia esperada para este tipo de tumor tras recaída, lo que representa una mejora importante respecto a la expectativa normal para esta enfermedad.

Además del seguimiento clínico, el equipo ha recogido muestras biológicas (sangre y líquido cefalorraquídeo, el líquido que rodea al cerebro) antes, durante y después del tratamiento, con el objetivo de analizar en profundidad los cambios inmunológicos que se producen por la terapia. Estos análisis se están llevando a cabo



actualmente para confirmar lo que parece estar ocurriendo según los resultados clínicos: ALOCELYVIR podría estar estimulando una respuesta inmunitaria favorable contra el meduloblastoma. Este hallazgo resulta especialmente relevante, ya que podría ser la clave para mejorar y combinar esta estrategia con otras inmunoterapias en el futuro.

Gracias a estos resultados, el Dr. Lassaletta y su equipo ya trabajan en el diseño de un nuevo ensayo clínico que combine ALOCELYVIR con otras estrategias inmunitarias, con el objetivo de potenciar la respuesta del sistema inmunitario y conseguir un mayor control del tumor en niños con meduloblastoma en recaída.