Proyecto TOTALCURE

Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

Investigador Principal: Dr. Antonio Pérez.
Centro: Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para el Cáncer Infantil, Hospital La Paz, Madrid.

Introducción

Durante los últimos años ha habido una revolución en el tratamiento de los tumores de células de la sangre, como las leucemias. Gracias a la investigación se han desarrollado tratamientos muy avanzados que son capaces de utilizar el sistema inmunitario tanto de niños como de adultos para rechazar a los tumores y ayudar a la curación. No obstante, algunas leucemias pediátricas, especialmente la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), la leucemia mieloide aguda (AML) y la leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), siguen teniendo un pronóstico muy complicado cuando los tratamientos convencionales fallan y la enfermedad recae. De hecho, los niños y niñas con estas leucemias apenas se han beneficiado de un tipo de tratamientos que ha marcado un antes y un después en otros tipos de leucemia y lifomas, las células CAR-T. Estas células consisten en células del sistema inmunitario (llamadas linfocitos T), a las que por técnicas biotecnológicas se les introduce una especie de radar celular que les permite detectar y destruir a las células tumorales. Recientemente se han desarrollado algunos tratamientos CAR-T contra estas leucemias. Son capaces de detectar y eliminar a las células tumorales que tienen una marca, una señal en su superficie: una señal llamada CD7. No obstante, estas terapias no están disponibles en Europa, y particularmente en España. Es importante que creemos y diseñemos terapias eficaces contra estos tumores y las podamos empezar a aplicar de forma urgente en nuestro país.

El proyecto

Este proyecto busca cambiar esta situación y ofrecer una solución a niños y niñas con estos tumores tan complicados de tratar. El equipo del Dr. Antonio Pérez Martínez, en este caso el Dr. Jordi Minguillón y sus colaboradoras, pondrá en marcha por primera vez en España una terapia CAR-T dirigida contra el marcador CD7, enfocada en leucemias pediátricas especialmente agresivas. Las células se fabricarán en el propio hospital a partir de las del paciente, siguiendo un proceso controlado y seguro.
Para garantizar el éxito del proyecto se llevarán a cabo dos abordajes. Por un lado, a través de una colaboración con el Dr. Maksim Mamonkin, del Baylor College of Medicine (USA), se están farbricando y probando unas células CAR-T creados con herramientas biológicas cedidas por este prestigioso doctor.
El equipo del Dr. Pérez, además, está generando sus propios CAR-T contra CD7, siguiendo estrategias desarrollados en su propio laboratorio. De esta manera se desarrollan dos vias en paralelo, con lo que aumentan las probabilidades de éxito del proyecto.
Tras lograr las células CAR-T más efectivas, el proyecto culminará con un ensayo clínico de Fase I, en el que se tratará a 10 niños y niñas con estas leucemia que actualmente no tienen otras opciones.

Además del beneficio directo para los pacientes, el proyecto creará una base tecnológica y científica que servirá para que este hospital y otros puedan desarrollar más terapias similares en el futuro. Se trata de un paso fundamental que combina ciencia de vanguardia con compromiso humano.

Avances recientes

Diseñar terapias CAR-T contra CD7 supone un reto técnico y científico considerable, ya que es mucho más difícil que diseñar CAR-T contra cualquier otro tipo de diana.
El problema es que CD7 es una marca, una señal que está en la superficie de todos los linfocitos T: En el caso de una terapia atacarán a los linfocitos T que funcionan mal y están provocando la leucemia de ese paciente.
PERO cuidado, porque las células CAR-T son también linfocitos T.
Esto hace que si no se toman medidas adecuadas, las terapias CAR-T pueden eliminarse las unas a las otras antes de atacar a la enfermedad, en un fenómeno que se llama fraticidio.
Por eso se requiere un procedimiento mucho más fino y complejo.

La estrategia que está siguiendo el laboratorio del Dr. Pérez para evitar el fraticidio de estas terapias consiste en utilizar ciertos fármacos que mantienen medio dormidas a las células CAR-T durante todo su proceso de fabricación y multiplicación (se necesitan grandes cantidades para que sean efectivas en el paciente).
El proceso de fabricación de CAR-T consiste en elaborar o diseñar unas instrucciones genéticas para producir un "radar" biológico contra CD7, ponerlas en un mecanismo que transporta e introduce estas instrucciones en los linfocitos T del paciente, multiplicarlos en unos aparatos y condiciones especiales y ya están listas para perseguir células tumorales.

Como decíamos en la introducción, el equipo está poniendo a punto el funcionamiento de dos tipos de CAR-T contra CD7. Unos cedidos por el Dr. Maksim Mamonkin, del Baylor College of Medicine (USA),y otros producidos por el propio laboratorio.

En el caso del CAR-T cedido por el Dr. Mamonkin, el proceso no ha sido sencillo.
El mecanismo que transporta las instrucciones del receptor contra CD7 del Dr. Mamonkin (retrovirus) no es el mismo que usa normalmente el laboratorio del Dr. Antonio Pérez (lentivirus), y eso hace que el equipo haya tenido que realizar toda una serie de adaptaciones técnicas previas antes de poder utilizar este CAR-T en las instalaciones de la sala blanca del Hospital Universitario de la Paz.

Tras realizar toda una serie de experimentos de puesta a punto (incluyendo ajustar la forma de introducir el radar genético en las células, combinando distintos reactivos) el equipo ha conseguido mejorar notablemente la eficiencia del proceso y ha comprobado la capacidad de este CAR-T de eliminar células tumorales de leucemias complicadas utilizando cultivos celulares.
Los resultados de este CAR-T a la hora de eliminar células tumorales son realmente buenos en condiciones sencillas. Aun así, no son tan óptimos como se podría esperar si durante la producción se aplican fármacos para prevenir el fraticidio.
Actualmente el equipo está trabajando en mejorar la efectividad de estas CAR-T, y tiene previsto reunirse con el grupo del Dr. Mamonkin para conseguir más material y valorar introducir las instrucciones genéticas del receptor en su propio mecanismo de transporte de instrucciones (lentivirus), lo que simplificaría mucho el proceso de fabricación.

Pero como decíamos, el Dr. Minguillón ha desarrollado también unos CAR-T propios contra CD7, y en este caso el proceso está yendo de manera mucho más fluida.
Su radar biológico está construido de manera muy diferente al del Dr. Mamonkin, y se espera que las células se comporten de manera más efectiva y duradera. De hecho, los experimentos en cultivos celulares han dado resultados muy buenos, tanto en condiciones sencillas como cuando se introducen fármacos para evitar el fraticidio.
Además, el equipo está terminando de analizar en el laboratorio, mediante técnicas muy avanzadas de análisis celular, las características de estas células CAR-T, y todo apunta a que conservan unas características inmunológicas que las vuelven potencialmente muy efectivas, con capacidad de multiplicarse mucho y duraderas en el organismo, ideales para una terapia.

Con estos antecedentes han iniciado los estudios en modelos animales, y los primeros datos están siendo muy prometedores: mientras que los animales sin tratar apenas sobrevivían un mes, varios de los que recibieron las células CAR-T propias seguían vivos casi tres meses después.

Son resultados preliminares, por el número reducido de animales estudiados hasta ahora, pero muy alentadores, por lo que el equipo espera poder avanzar rápidamente con esta fase del proyecto durante los próximos meses.