

Nuevos avances frente al riesgo cardiovascular en diabetes **PÁG. 25**



Estudiar la 'vejez sana', vía útil para entender el Alzheimer **PÁG. 29**



DEL 23 AL 29 DE SEPTIEMBRE DE 2019

ÁREA CIENTÍFICA

DM 23

N O S O S



ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Nueva terapia inmune para metástasis de sarcoma

Una nueva inmunoterapia combinada -células 'natural killer' más un anticuerpo monoclonal- bloquea la capacidad de diseminación de las células en niños afectados de sarcomas

MADRID **RAQUELSERRANO**
raquelserrano@diariomedico.com

María Vela, en el Laboratorio de Investigación Traslacional de Cáncer Infantil, de IdiPaz, en La Paz, de Madrid.

A pesar de no ser globalmente uno de los tumores más frecuentes, por lo que las investigaciones están restringidas, en población pediátrica el sarcoma es el segundo cáncer sólido más frecuente detrás del neuroblastoma y encabezado por leucemias, en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede presentarse a cualquier edad. En España, sumando la incidencia de sarcomas, de cualquier tipo, en población infantil, de 0 a 14 años, ésta sería de 85 casos al año (ver cuadro adjunto), según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (Reti-Sehop).

Además de frecuentes, son bastante agresivos, sin perder de vista el problema más grave que suelen acompañarles: el desarrollo de metástasis, fenómeno que, en ocasiones, raya la frontera entre cáncer curable e incurable y en el que trabaja el Grupo de Investigación Traslacional en Cáncer Infantil, Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular del Instituto de Investigación del Hospital La Paz IdiPaz, de Madrid, y cuyos primeros datos preclínicos han publicado en *Frontiers in Immunology*.

Sobre la incidencia de metástasis al diagnóstico, los últimos datos indican que la presencia de

Un 20% de niños con sarcomas precisan de nuevas aproximaciones porque los esquemas habituales no han obtenido respuestas

metástasis en pulmón o hueso al diagnóstico se da en hasta un 30-40% de los pacientes. En estos casos, la supervivencia libre de enfermedad se reduce a menos del 20%. Este subgrupo de niños "es el que precisa nuevas terapias", explica a DM María Vela Cuenca, del citado grupo de La Paz, quien aclara que si la enfermedad se retrasa en su detección puede ir ya acompañada de metástasis, pero en otros casos, el sarcoma es tan agresivo desde su debut que en poco tiempo es capaz de generar metástasis.

SUPERANDO BARRERAS

El trabajo del equipo de La Paz se ha centrado en la utilización y beneficio de inmunoterapia, una de las 'estrellas' en el tratamiento actual del cáncer porque permite un tratamiento único hacia las células tumorales, con menos efectos secundarios que los abordajes tradicionales y superando la barrera que no podía traspasar la quimioterapia y que impedía avanzar en las tasas de curación.

Los investigadores se han decantado por terapia celular, empleando células del sistema inmune del paciente o de un donante sano emparentado para que una vez modificadas en el laborato-



INCIDENCIA DE SARCOMAS EN ESPAÑA, POR SUBTIPOS, SEGÚN EL REGISTRO ESPAÑOL DE TUMORES INFANTILES (RETI-SEHOP)

Osteosarcoma (tumor en huesos):

26 casos al año entre 0 y 14 años

Sarcoma de Ewing (tumor en huesos y tejidos blandos):

29 casos al año entre 0 y 14 años

Sarcomas de partes blandas, como el rhabdomyosarcoma:

30 casos al año entre 0 y 14 años

En primer término y sentados, Alfonso Navarro y María Vela. Detrás, Bárbara Pascual, Isabel Mirones, Beatriz Ruz y Lucía Fernández, autores de la investigación que ha cristalizado en una nueva terapia para sarcoma infantil.

rio e infundidas, localicen a las células tumores y las eliminen. Estas células, las *natural killer*, tienen capacidad citotóxica y se combinan con un anticuerpo monoclonal (AM), el denominado MDX1338, que es capaz de bloquear el desplazamiento de las células tumorales de sarcoma, origen de la metástasis. "La asociación de ambas estrategias es la que hemos visto que funciona frente a la diseminación del sarcoma porque, por un lado se inhibe la migración e invasión celular *in vitro* y, además, impide la implantación del tumor primario y su expansión en ensayos *in vivo*. Prevenir sólo el tumor primario se puede conseguir con las *natural killer*, pero la prevención de la metástasis necesita la combinación de ambas estrategias", señala Vela.

El interés del grupo -del que también forman parte Antonio Pérez Martínez, jefe del Servicio de OncoHematología Infantil del Hospital La Paz; Alfonso Navarro, Bárbara Pascual e Isabel Mi-

rones, investigadores de IdiPaz; Beatriz Ruz, del Instituto de Genética Médica y Molecular (Ingemm, de IdiPaz), así como Lucía Fernández, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), profesionales de Anatomía Patológica y del Biobanco de La Paz, y con la colaboración de asociaciones como Mari Paz Jiménez, La Sonrisa de Álex y Cris contra el Cáncer, también se ha centrado en desvelar la expresión de la molécula a la que se une el AM MDX1338 para comprobar qué porcentaje de pacientes serían susceptibles de ser tratados con esta terapia. Para ello, se han analizado muestras de rhabdomyosarcoma de niños hospitalizados en La Paz.

BENEFICIOS AÑADIDOS

"Cuando los tumores no son CXCR4 positivo, el AM no funciona. Pero si hemos comprobado que los tumores más agresivos o con mayor tendencia o riesgo de metástasis son CXCR4 positivo, sig-

nifica que son sensibles a la terapia diseñada. Las muestras con metástasis o recaídas, es decir, los rhabdomyosarcomas más difíciles de curar actualmente, serían los más sensibles a esta inmunoterapia combinada", señala Vela.

Alteraciones en estos tumores expresan la molécula CXCR4, que no debería expresarse, pero que les otorga la ventaja de moverse y desplazarse por el organismo hacia otros órganos y generar la metástasis. Un beneficio más es que, como explica la investigadora, "para que la terapia diseñada funcione, necesitamos que los tumores sean CXCR4 positivos, según se observa en las muestras de nuestros pacientes. Además, a mayor agresividad del tumor y mayor tendencia a generar metástasis, más grande es la expresión de CXCR4, por lo que podría considerarse un marcador de metástasis y agresividad tumoral".

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

La publicación de los resultados ha dado pie a la puesta en marcha de un ensayo clínico que necesita protocolos de calidad y control. A través de la Unidad de Terapias Avanzadas existente en La Paz, los investigadores intentarán producir las *natural killer* en condicio-

Para que la terapia funcione, el tumor debe expresar CXCR4 positivo. Además, a mayor agresividad tumoral, mayor es la expresión

nes de uso clínico. "Producimos estas células para modelo de ratón, pero no es válido para un paciente, lógicamente". En estos momentos, se están pasando certificaciones de calidad y de la Agencia Española de Medicamentos para obtener los permisos de producción celular en el hospital, de forma que "un paciente con sarcoma no curable con los tratamientos habituales y cuyo tumor es CXCR4 positivo sería candidato a esta estrategia combinada".

Según Vela, su potencial aplicación en pacientes pasaría, primero por la administración de los tratamientos convencionales: cirugía, si el tumor es operable o no, quimioterapia y radioterapia. Pero, ¿qué espacio ocuparía la inmunoterapia en este esquema: inmediatamente después del abordaje estándar que no ha funcionado, pero en el que aún no hay metástasis o administrar aunque haya respuesta? "Nuestra idea es ofrecer la terapia cuando un tumor no ha respondido a los tratamientos convencionales, haya o no haya originado metástasis. El objetivo final es prevenir la metástasis, por lo que otra hipotética aplicación podría ser como refuerzo terapéutico aunque la enfermedad haya respondido".