

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFANTIL



Los tratamientos del cáncer cerebral infantil producen graves problemas neurológicos que impiden que los niños lleven una vida normal después de superar la enfermedad. Nuestro grupo de investigación trabaja en prevenir los efectos secundarios de la radiación oncológica en modelos preclínicos para lograr mejorar la calidad de vida de estos “pequeños guerreros”.

✓ OBJETIVO

Mínimo: 4.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ UBICACIÓN

Sevilla



✓ Descripción

“El 50-90% de los pacientes con cáncer cerebral que reciben radioterapia desarrollan algún tipo de alteración neurológica”¹

✓ ¿Qué está ocurriendo?

Cada año se registran más de 250.000 casos nuevos de **cáncer** en el sistema nervioso central en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud ². A pesar de estas desalentadoras cifras, el desarrollo de tratamientos oncológicos más efectivos ha hecho que cada vez sean más los pacientes que superan la enfermedad. Por ello, cada vez se presta mayor atención a las secuelas que dejan los tratamientos del cáncer, las cuales comprometen la calidad de vida de los pacientes.

✓ ¿Por qué?

El 50% de las personas diagnosticadas con cáncer cerebral son tratadas con **radioterapia** en algún momento de su enfermedad. De éstas, el 50-90% desarrollará **alteraciones neurológicas**, como son dificultades de aprendizaje y memoria, déficits de atención, deterioro intelectual o velocidad de procesamiento entre otras ³⁻⁸. En particular, **los niños representan el grupo más vulnerable** a las secuelas de la radioterapia ya que su cerebro se encuentra en pleno proceso de desarrollo. A pesar de la seriedad de la situación, actualmente no existen soluciones satisfactorias para paliar este problema. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias que permitan prevenir los efectos secundarios asociados a la radiación y promover así una vida sana libre de cáncer.

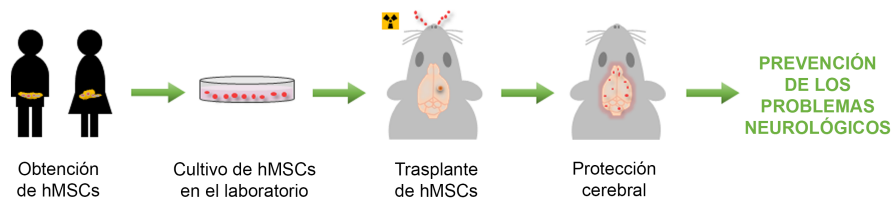
✓ ¿Y ahora qué podemos hacer?

Estudios previos sugieren que la inflamación que sufre el cerebro tras recibir radioterapia es uno de los principales factores causantes de los trastornos neurológicos ⁹. En este contexto, el uso de células madre mesenquimales representa una valiosa herramienta debido a sus propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras ¹⁰⁻¹². Por ello, nuestro grupo se propone estudiar el efecto terapéutico de las células madre mesenquimales humanas (hMSCs) en la prevención de las complicaciones neurológicas de la radioterapia en un modelo preclínico. En concreto, emplearemos hMSCs obtenidas de la grasa



que se cultivarán en el laboratorio para conseguir el número de células adecuado para ser trasplantadas por vía nasal (técnica no-invasiva) en ratón.

Los resultados que nuestro grupo está obteniendo son muy prometedores ¹³. Por ello, queremos reforzar esta línea de investigación incorporando nuevo personal al proyecto que nos ayude a evaluar la seguridad y eficacia de nuestro medicamento celular para garantizar la traslación a la práctica clínica.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

El dinero de vuestras aportaciones será destinado principalmente a un contrato de investigación a tiempo completo durante un año para desarrollar una intervención que ayude a minimizar las complicaciones neurológicas de la radioterapia en ratón. La persona contratada tendrá dedicación única en el proyecto, lo que garantizará la consecución de los objetivos planteados a corto-medio plazo.

Si conseguimos llegar al **objetivo mínimo** (4.000 euros), podremos financiar un contrato de investigación de 4 meses a tiempo parcial para evaluar la seguridad del trasplante de hMSCs en ratones con glioma. Para ello, se harán estudios de supervivencia y exámenes exploratorios para descartar un efecto nocivo de nuestra intervención en ratones.

Con el **objetivo óptimo** (25.000 euros) lograremos realizar un contrato de un año a tiempo completo para evaluar no solo la seguridad del trasplante de hMSCs, sino también su eficacia en la prevención de los efectos neurológicos de la radioterapia craneal. Para ello, se realizarán pruebas de comportamiento y estudios histológicos del cerebro de los animales que nos aporten información de los beneficios de nuestra intervención.

En el caso de superar el objetivo óptimo, se ampliará el contrato de investigación para evaluar el uso de las hMSCs en la prevención de otros efectos secundarios de componente inflamatorio asociados al tratamiento de la radiación en otros tipos de cáncer. Si nos fuera posible, también aumentaríamos el personal dedicado al proyecto.





¿Quieres saber más?

<https://bit.ly/2DQKLFI>

<https://bit.ly/2FYkSpR>

<https://bit.ly/2E0ou8X>

<https://bit.ly/2Rmg0Mq>

<https://bit.ly/2QklrdA>

También podéis seguirnos en Twitter ([@VIDAprecipita](https://twitter.com/VIDAprecipita)), donde encontrareis los logros que vamos alcanzando en el proyecto gracias a vuestras aportaciones.

Bibliografía

- 1 Greene-Schloesser, D., Robbins, M. E., Peiffer, A. M., Shaw, E. G., Wheeler, K. T. & Chan, M. D. Radiation-induced brain injury: A review. *Frontiers in oncology* **2**, 73 (2012).
- 2 World Health Organization, I. International Agency for Research on Cancer (<http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>).
- 3 Calabrese, P. & Schlegel, U. Neurotoxicity of treatment. *Recent Results Cancer Res* **171**, 165-174 (2009).
- 4 Marazziti, D., Baroni, S., Catena-Dell'osso, M., Schiavi, E., Ceresoli, D., Dell'osso, L., Conversano, C. & Picano, E. Cognitive, Psychological and Psychiatric Effects of Ionizing Radiation Exposure. *Curr Med Chem* (2012).
- 5 Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J. & Meyers, C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* **13**, 1285-1295 (2008).
- 6 Douw, L., Klein, M., Fagel, S. S., van den Heuvel, J., Taphoorn, M. J., Aaronson, N. K., Postma, T. J., Vandertop, W. P., Mooij, J. J., Boerman, R. H., Beute, G. N., Sluimer, J. D., Slotman, B. J., Reijneveld, J. C. & Heimans, J. J. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8**,



810-818 (2009).

7 Padovani, L., Andre, N., Constine, L. S. & Muracciole, X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nat Rev Neurol* **8**, 578-588 (2012).

8 Chang, E. L. Preserving neurocognition in patients with brain metastases. *JAMA Oncology* **3**, 269-270 (2017).

9 Acharya, M. M., Green, K. N., Allen, B. D., Najafi, A. R., Syage, A., Minasyan, H., Le, M. T., Kawashita, T., Giedzinski, E., Parihar, V. K., West, B. L., Baulch, J. E. & Limoli, C. L. Elimination of microglia improves cognitive function following cranial irradiation. *Sci Rep* **6**, 31545 (2016).

10 Escacena, N., Quesada-Hernández, E., Capilla-Gonzalez, V., Soria, B. & Hmadcha, A. Bottlenecks in the Efficient Use of Advanced Therapy Medicinal Products Based on Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells International*. **2015:895714** (2015).

11 Prockop, D. J. & Oh, J. Y. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **20**, 14-20 (2012).

12 Hmadcha, A., Dominguez-Bendala, J., Wakeman, J., Arredouani, M. & Soria, B. The immune boundaries for stem cell based therapies: problems and prospective solutions. *Journal of cellular and molecular medicine* **13**, 1464-1475 (2009).

13 Capilla-González, V., Aguilera, Y., López-Beas, J., Pérez-Morato, O., Hmadcha, A. & Soria, B. Stem cell-based therapy to prevent radiation-induced brain injury *Work submitted to SENC* (2017).



Repercusiones del proyecto

Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se estima que el número de supervivientes de cáncer ascenderá a 24 millones en 2025 gracias a los avances en los tratamientos y la detección temprana.

Aunque el objetivo principal de las personas con cáncer es la curación, no podemos olvidar que la **calidad de vida** es fundamental. Nuestro proyecto aporta una novedosa herramienta para minimizar los efectos secundarios de la radioterapia oncológica, ayudando así a **luchar por una supervivencia digna**. De este modo, los pacientes que logran superar esta dura enfermedad podrán disfrutar de una mejor calidad de vida que les permita estar en igualdad de condiciones que el resto



de ciudadanos. Aunque aplicable también a adultos, nuestra intervención se ha desarrollado principalmente para los niños con cáncer por ser la población más vulnerable a este tipo de tratamientos.

La traslación de nuestro proyecto a la práctica clínica fomentará la integración de los afectados por este problema en la sociedad.

Además, nuestro proyecto concienciará a la sociedad del problema que existe con el cáncer cerebral y las dificultades por las que pasan los pacientes que se exponen a los tratamientos actuales. Por tanto, nuestro proyecto generará repercusiones no solo en el ámbito sanitario, sino también en la sociedad



Otros datos

Publicaciones relevantes del grupo relacionadas con el Proyecto:

- Stem cell-based therapy to prevent radiation-induced brain injury. Capilla-González et al., SENC 2017
- Implications of irradiating the subventricular zone stem cell niche. Capilla-Gonzalez et al., Stem Cell Res. 2016
- The subventricular zone is able to respond to a demyelinating lesion after localized radiation. Capilla-Gonzalez et al., Stem Cells. 2014
- Subventricular zone localized irradiation affects the generation of proliferating neural precursor cells and the migration of neuroblasts. Achanta, Capilla-Gonzalez et al., Stem Cells. 2012

Patentes del grupo relacionadas con el Proyecto:

- Stem cell-based therapy to improve neurological functions and prevent radiation-induced brain injury. EP17382607.4, 14/09/2017
- Method for predicting treatment response and test for safe use of mesenchymal stem cells on inflammatory diseases. EP3028052, 21/03/2016
- Stem Cell with enhanced clonogenic, migratory and homing capacity. EP15382429.7, 21/08/2015

Ensayos clínicos del grupo relacionados con el Proyecto:

Autologous Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (clinical trial identifier: NCT01056471). Publication: *Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and*



feasibility study. PLoS One. 2018



Ubicación

Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa
(CABIMER)



¿Quién está detrás de este proyecto?

Este proyecto está liderado por la Dra. **Vivian Capilla-González**, investigadora emergente de la Fundación Progreso y Salud en CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa). La Dra. Capilla-González tiene más de 15 años de experiencia en el campo de las células madre y las neurociencias. Desde 2015, recibe financiación como investigadora principal, lo que le ha permitido establecer una línea de investigación independiente para estudiar las implicaciones de la radioterapia oncológica en el cerebro y el desarrollo de estrategia para su prevención. Esta línea de investigación se enmarca en las líneas estratégicas de, cuyo objetivo principal es traducir los resultados de los trabajos científicos en mejoras directas en la salud y en la calidad de vida de los ciudadanos.

El grupo de investigación de la Dra. Capilla-González se integra en el Departamento de Regeneración Celular y Terapias Avanzadas de CABIMER que dirige el Dr. Bernat Soria, referente mundial en el ámbito de la Biomedicina. La misión del grupo es mejorar la investigación básica y preclínica de células madre para fomentar los avances en Terapias Avanzadas y Medicina Regenerativa. En los últimos 10 años, han publicado más de 80 artículos, presentado 13 patentes y promovido 4 ensayos clínicos basados en la terapia celular con células madre (clinicaltrials.gov: NCT01745744, NCT01257776, NCT02287974, NCT01056471). Además, ofrecen soporte técnico y científico para promover ensayos clínicos a través de una Sala Blanca que se dedica a la producción de medicamentos celulares. Desde 2006, forman parte de la Red de Terapia Celular (TerCel) del Instituto de Salud Carlos III. Actualmente, las líneas de investigación del grupo se están desarrollando gracias a la financiación de la Consejería de



Sanidad de Andalucía (PI-0109-2014, PI-0272-2017) y del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, junto a la entidad cofinanciadora del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (RD16/0011/0034, PI16/00259, PI17/02104, CD16/00118).

Actualmente, el grupo está formado por investigadores biomédicos que cuentan con el apoyo del personal de la Sala Blanca y del personal sanitario que da soporte profesionalizado en la transferencia de los resultados a la práctica clínica.

Personal biomédico:

Bernat Soria, investigador contratado de la Fundación Progreso y Salud (jefe de grupo).

Vivian Capilla-González, investigadora postdoctoral contratada del Instituto de Salud Carlos III.

Christian Lachaud, investigador postdoctoral contratado de la Fundación Progreso y Salud.

Javier López-Beas, investigador postdoctoral contratado de la Fundación Progreso y Salud.

Álvaro Sierra-Sánchez, investigador predoctoral contratado de la Fundación Progreso y Salud.

Nuria Mellado-Damas, técnico contratado de la Fundación Progreso y Salud.

Yolanda Aguilera, técnico contratado de la Fundación Progreso y Salud.

Personal de la Sala Blanca:

Karim Hmadcha, director científico contratado de la Fundación Progreso y Salud.

María Gálvez Jiménez, técnico contratado de la Fundación Progreso y Salud (Responsable de Garantía de Calidad).

Victoria Eugenia Jiménez Santos, técnico contratado de la Fundación Progreso y Salud (Responsable de Producción Celular).

Natalia Escacena Acosta, técnico contratado del Instituto de Salud



Carlos III-Red TerCel (Responsable de Control de Calidad).

Personal sanitario:

Juan Antonio Barcia, jefe de servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos.

María Eugenia Escarlata López, jefa del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

