

ONCOLOGÍA ADENOVIRUS USADOS COMO HERRAMIENTA PARA DESTRUIR DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS TUMORALES

# El virus oncolítico VCN 01 representa una nueva vía de abordaje del cáncer

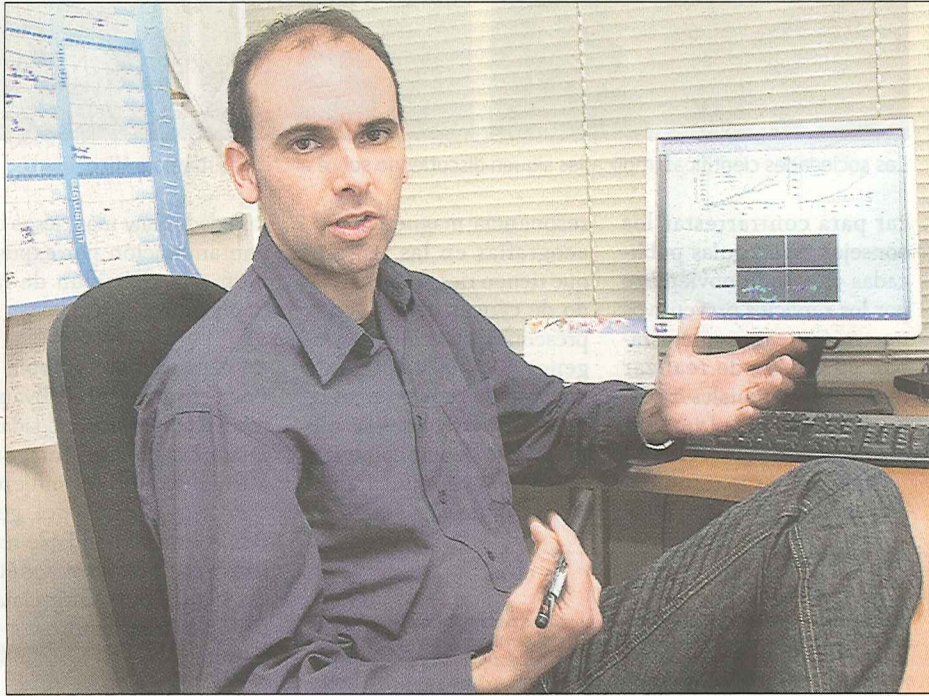
→ Una biotecnológica *spin off* del Instituto Catalán de Oncología tiene previsto patentar de manera inminente la alteración genética VCN 01 y comenzar a continuación un ensayo clínico.

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona VCN Biosciences, una *spin off* del Instituto Catalán de Oncología (ICO), tiene previsto patentar de manera inminente la alteración genética VCN 01 y comenzar a continuación un ensayo clínico. Esta nueva estrategia de tratamiento del cáncer se centra en la utilización de la capacidad de replicación de los virus para eliminar de manera selectiva las células tumorales.

La *spin off* surgió en mayo de 2009 a partir del Programa de Investigación Traslacional del ICO. Como ha explicado su gerente, Manel Cascallo, "como grupo de investigación tenemos cinco patentes y un ensayo clínico en marcha y hemos tramitado dos patentes a la empresa: una por completo y otra en proceso. Probablemente, de uno de los virus o de los agentes terapéuticos que resulten de aplicar estas patentes saldrá un candidato que entrará en ensayo clínico en no mucho tiempo", ha pronosticado.

El trabajo del grupo de Cascallo se centra en adenovirus oncolíticos, una nueva aproximación terapéutica que pretende utilizar los adenovirus como herramienta para matar las células tumorales, no tanto para transferir material genético -que es en lo que se basan la mayoría de las estrategias de terapia génica- sino para aprovechar la propia capacidad de los virus de replicarse y, a la vez que se multiplican, generar muchas copias del virus que matarán a las células vecinas. "Para que esta estrategia tenga una cierta seguridad, debemos conseguir que nuestro virus sea selectivo para las células tumorales, de manera que sea capaz de replicarse en ellas y no en las normales", ha detallado.

De este modo, cuando el virus llega a una célula tumoral, se replica, mata a la célula, genera copias de sí mismo y destruye a las células tumorales adyacentes. Pero al llegar a una célula normal próxima a la tumoral, entra, pero es incapaz de replicarse debido a las mutaciones a las que ha sido sometido. "Por tanto, estas



Manel Cascallo, gerente VCN Biosciences.

**Las mutaciones que le confieren selectividad al tumor pueden otorgarle también más potencia para que el virus se pueda replicar con más rapidez**

mutaciones son las que le confieren selectividad y, a la vez, pueden otorgarle también más potencia para que el virus se pueda replicar con más rapidez. Estas mutaciones están protegidas por patentes y nosotros hemos transferido desde el centro de investigación a la *spin off* una patente sobre una mutación, denominada T1, que habíamos aislado en 2008", ha explicado el inves-

tigador. Además, desde la *spin off* se ha sublicenciado la patente a una compañía biotecnológica holandesa, Orca Therapeutics, que la está usando para construir otros virus oncolíticos para el tratamiento del cáncer.

#### Candidato clínico

Con la segunda patente se desarrollará un candidato clínico, el VCN 01, para un ensayo que se realizará en el ICO. En este caso se trabaja en un sistema que permita que el virus sea capaz de diseminarse de manera más eficiente por la masa tumoral. "Contrariamente a lo que la mayoría de la gente piensa, una parte importante de los tumores no están constituidos por células tumorales sino por matriz extracelular que impide que

funcione. Y es extremadamente fibrótico: cursa con mucha materia extracelular, lo que lo hace especialmente adecuado para este nuevo candidato que proponemos", ha argumentado.

El camino hasta constituir la *spin off* ha sido muy largo. Como ha señalado Cascallo, "es muy complejo desde el entorno académico llegar a la clínica y que nuestros virus se conviertan realmente en candidatos y tengan un impacto en la supervivencia del cáncer en los pacientes", ya que los hospitales públicos no están diseñados para llevar a la clínica sus propios tratamientos. "Aunque eso sería lo lógico, hay muchos procesos que lo hacen muy complejo porque no hay financiación suficiente, un obstáculo importante".

En su opinión, un segundo motivo que impide la transferencia es el hecho de que para conseguir dinero tenga que haber una patente de por medio. "Pero las patentes, desde los centros públicos, son muy complejas, porque su gestión y decisión pasa por muchas manos y por consejos de administración que muchas veces están participados por personas que no dan maniobrabilidad. Después de mucho tiempo vimos que la única manera racional de hacer esta transferencia efectiva desde la academia hasta que el producto terapéutico llegue realmente a la clínica consistía en constituir una *spin off* que permita capitalizar y tener dinero y maniobrabilidad para", ha recordado. La idea es, en principio, partir del producto en fases preclínicas y llegar a hacer las fases clínicas I y II.

"A partir de la validación de los resultados de toxicidad y eficacia con ese virus, nos planteamos vender ese candidato a alguna gran compañía farmacéutica a otra empresa biotecnológica. Nuestro objetivo no es llegar al registro farmacéutico final del virus, sino contribuir significativamente a la transferencia hasta fases avanzadas de la investigación en las que el candidato esté maduro y lo asuma un gran laboratorio", ha concluido.

**Una parte importante de los tumores están constituidos por matriz extracelular que impide que los virus sean capaces de llegar a otras células tumorales**

los virus, una vez que se han replicado y hayan matado a las células que han infectado en primera instancia, sean capaces de llegar a otras células tumorales separadas por barreras fibróticas", ha aclarado. Esta alteración genética, que expresa el gen de una enzima que degrada la matriz y está asociado a la replicación, permite que el virus que contiene la mutación atraviese estas barreras de manera más eficiente y, por tanto, discrimine más eficientemente el contenido de la masa tumoral.

"Estamos realizando el desarrollo preclínico y esperamos empezar en menos de medio año a solicitar los permisos a las agencias reguladoras e iniciar el ensayo clínico cuanto antes", ha avanzado Cascallo.

Por motivos estratégicos, los primeros tumores en los que se centrará este proyecto son páncreas y cabeza y cuello: "El primero es un tumor muy huérfano, que en estos momentos no tiene una terapia que realmente

## AMPLIO ABANICO DE TUMORES

Pese a que hay grupos dentro de la viroterapia que diseñan mutaciones para conferir selectividad y especificidad tumoral, la aproximación de los investigadores del ICO se basa en intentar tratar el máximo número posible de tumores "y, por tanto, en principio nuestras mutaciones no están restringidas a ningún tumor. Evidentemente, los tumores más fibróticos son los que *a priori* nuestro virus está más indicado, pero eso no quiere decir que no sea igualmente válido para cualquier tipo de tumor". La estrategia empresarial, sin embargo, se ha centrado en tumores huérfanos "porque probablemente son en los que podemos tener más facilidad de entrada en el mercado. "Por tanto, por motivos estratégicos, nos centramos en los de páncreas, cabeza y cuello", ha puntualizado Manel Cascallo.

NEFROLOGÍA

## Niveles de calcio muy altos o bajos son mortales para ERC

■ Redacción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) suelen presentar niveles de calcio demasiado altos o bajos debido a que tienen la función renal comprometida y a los efectos de las medicaciones que toman. Mientras que los niveles alterados de calcio han sido relacionados con tasas elevadas de muerte prematura en pacientes en diálisis, su influencia en los pacientes con enfermedad renal crónica en fases tempranas no está clara.

Un estudio que se publica hoy en *The Clinical Journal of the American Society of Nephrology* muestra que los niveles demasiado altos o bajos de calcio en sangre incrementan la posibilidad de sufrir muerte prematura en pacientes con enfermedad renal que no están en diálisis.

La investigación, coordinada por Csaba Kovesdy, del Centro Médico Salem, en Virginia (Estados Unidos), ha examinado la tasa de muerte asociada con diferentes niveles de calcio en sangre en 1.243 hombres con enfermedad renal crónica de moderada a avanzada que no requieren diálisis.

En el estudio, los autores han descubierto que los niveles demasiado altos de calcio estaban relacionados con altas tasas de muerte especialmente cuando tales niveles estaban presentes durante un prolongado periodo de tiempo.

■ (CJASN; DOI: 10.2215/06040809).



Csaba Kovesdy.