

Mejora de terapias celulares en neuroblastoma mediante modelización matemática

Las terapias celulares se han convertido en una nueva modalidad para el tratamiento de tumores agresivos/metastáticos avanzados. En este proyecto se analizarán dos de ellas: la viroterapia oncolítica y la inmunoterapia aplicadas al neuroblastoma. En colaboración con la *Fundación para la investigación biomédica del Hospital Universitario Niño Jesús* se analizará el efecto del fármaco *Celyvir*, cuya diana son las células tumorales mediante virus oncolíticos encapsulados en células mesenquimales. Por otro lado, se estudiarán posibles terapias basadas en células CAR-T con una o dos dianas. Con ayuda de modelos matemáticos, se pretende describir los procesos biológicos que subyacen a estas terapias y con ello proponer protocolos de administración que contribuyan a alcanzar un mayor beneficio clínico.

Investigadores principales

Arturo Álvarez-Arenas (MOLAB - UCLM)

Juan Belmonte-Beitia (MOLAB - UCLM)

Equipo de investigación

Gabriel Fernández-Calvo (MOLAB - UCLM)

Víctor M. Pérez-García (MOLAB - UCLM)

José García Otero (MOLAB - UCLM)

Odelaisy León-Triana (MOLAB - UCLM)

María Rosa (MOLAB - UCA)

Salvador Chulián (MOLAB - UCA)

1. Introducción

El cáncer es uno de los mayores problemas mundiales de salud. En el mundo industrializado es actualmente la segunda causa de muerte, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares [1]. Aunque el cáncer se relaciona normalmente con adultos, también es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes de todo el mundo. Los tipos más comunes de cáncer infantil son la leucemia, tumores del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), el linfoma y diversos tipos de tumores sólidos, siendo el neuroblastoma el más frecuente de estos últimos. Los pacientes de neuroblastoma son clasificados en grupos de riesgo bajo, intermedio o alto según su riesgo de recaída y progresión. Mientras que los pacientes de riesgo bajo e intermedio presentan una supervivencia superior al 95 % al ser tratados con cirugía (acompañada de dosis bajas de quimioterapia en algunos casos), la supervivencia de los pacientes con riesgo alto es inferior al 50 %. En estos pacientes, el tratamiento actual consta de 3 fases: inducción (quimioterapia y cirugía), consolidación (terapia mielosupresora y trasplante de células madre) y posconsolidación (radioterapia e inmunoterapia) [2].

Con el estudio de nuevas opciones terapéuticas se busca reducir la toxicidad en pacientes de riesgo bajo e intermedio y mejorar la supervivencia en pacientes de alto riesgo. Los tratamientos con virus oncolíticos (viroterapia oncolítica) y los tratamientos con células del sistema inmune (inmunoterapia) se presentan como posibles opciones para combatir el neuroblastoma.

La idea subyacente a la viroterapia oncolítica es la eliminación de células tumorales por infección, replicación y lisis vírica selectiva sin afectar a las células sanas [3]. A favor de estas terapias juega su baja toxicidad, mientras que en contra juega la dificultad de los virus de esquivar la acción del sistema inmune y de alcanzar la zona tumoral. Algunas de las soluciones que se han propuesto para este problema son el uso transitorio de fármacos inmunosupresores que retrasasen la respuesta inmune antivírica o la utilización de vectores celulares para transportar los virus oncolíticos directamente al tumor. El uso de células madre mesenquimales como vehículo de transporte hacia la zona tumoral ha sido estudiado recientemente en el neuroblastoma, y se ha propuesto como método potencialmente válido para dirigir terapias hacia la zona afectada por la lesión [4].

Con la inmunoterapia se busca estimular las defensas naturales del paciente con el fin de que sea el propio organismo el que combata el cáncer. En neuroblastoma, el tratamiento estándar para los pacientes de alto riesgo ya

incluye el dinutuximab, un anticuerpo monoclonal que se une a las células cancerígenas a través del receptor GD2, provocando que la célula se divida y se destruya [5]. El éxito de la terapia anti-GD2 ha mostrado el potencial que la inmunoterapia tiene para tratar el neuroblastoma. Por dicho motivo, se han realizado varios ensayos clínicos con células CAR-T que tienen como diana el receptor GD2. Sin embargo, aunque se ha probado que las CAR-T son terapias seguras, todavía presentan algunas limitaciones. Falta de persistencia de las células T, dificultad para encontrar el antígeno o un microambiente tumoral supresor son algunas de las razones por las que el éxito de estas terapias es todavía moderado en neuroblastoma [6].

La gran importancia del cáncer ha atraído la atención de investigadores de muchas disciplinas, incluida la de la comunidad matemática [7]. Gracias a ellos ha sido posible encontrar y caracterizar las leyes de escala que describen la dinámica de crecimiento de diversos tipos de cánceres humanos y emplearlas como herramientas con valor pronóstico [8]. Por ello, los modelos matemáticos complementan el trabajo realizado por médicos y biólogos en oncología. Con ellos, se puede describir y entender procesos biológicos complejos, cuantificar los efectos antitumorales de posibles terapias, predecir el comportamiento del tumor en diferentes escenarios y estudiar y analizar los beneficios de diversos protocolos de administración de las terapias.

El uso de células como vehículo de agentes terapéuticos se ha descrito de manera matemática en la literatura [9], [10] y se han modelizado las dinámicas del crecimiento tumoral bajo la acción de un tratamiento con virus oncolítico en un modelo animal de carcinoma [11]. La inmunoterapia también ha atraído la atención de la comunidad matemática. La interacción entre las células tumorales y el sistema inmune ha sido ampliamente estudiado desde un punto de vista matemático [12] y también se han modelizado tratamientos con células CAR-T en diferentes tipos de tumores [13].

Aunque la literatura matemática en cáncer es extensa, pocos modelos matemáticos se han centrado en el estudio del neuroblastoma. Actualmente, se ha descrito matemáticamente el crecimiento tumoral en modelos animales de neuroblastoma [14] y el efecto de diferentes protocolos de administración del fármaco topotecan en pacientes [15]. Por el momento, no se han utilizado modelos matemáticos basados en viroterapia oncolítica o inmunoterapia para neuroblastoma.

2. Objetivos generales

En este proyecto se pretenden abordar dos líneas de investigación:

- **Optimización de terapias con virus oncolíticos.** En colaboración con la *Fundación para la investigación biomédica del Hospital Universitario Niño Jesús*, se estudiarán en detalle los posibles beneficios de una terapia innovadora que están desarrollando, *Celyvir* [16]. Con esta terapia, se pretende dirigir virus inocuos hacia el tumor a través de células madre mesenquimales, provocando así una respuesta inmunológica que sea beneficiosa para el paciente. Con modelos matemáticos, se persigue cuantificar el proceso de transporte de las células mesenquimales hacia la zona afectada, así como el impacto del virus en el desarrollo del tumor. Con ayuda de los modelos matemáticos creados, se estudiará el efecto anti-tumoral de diferentes protocolos de administración de *Celyvir* en combinación con quimioterapia, buscando aquel que alcance mejores beneficios para el paciente.
- **Estudio matemático de tratamientos con células CAR-T.** Con los modelos matemáticos, se pretende analizar de forma teórica el posible efecto de diferentes tipos de inmunoterapia para neuroblastoma. Se abordará el modelado de terapias con células CAR-T, así como el modelado de terapias con células CAR-T con doble diana. Se estudiará la incorporación de células CAR-NK al modelo.

3. Metodología

Optimización de terapias con virus oncolíticos

- Análisis de los datos recogidos en el estudio en marcha de la *Fundación para la investigación biomédica del Hospital Universitario Niño Jesús*
- Creación de un modelo matemático de respuesta tumoral al tratamiento con *Celyvir*
- Validación del modelo con los datos existentes
- Simulación de diferentes protocolos de administración de *Celyvir*

- Análisis del efecto terapéutico en función de los diferentes grupos de riesgo
- Incorporación de la quimioterapia al modelo matemático
- Análisis de la posible sinergia entre las diferentes terapias

Estudio matemático de tratamientos con células CAR-T

- Adaptación del modelo matemático de CAR-T de leucemia linfoblástica aguda desarrollado en MOLAB a neuroblastoma [13]
- Analisis de las propiedades matemáticas del modelo
- Estudio de posibles protocolos en base al beneficio terapéutico
- Análisis del efecto terapéutico en función de los diferentes grupos de riesgo
- Adaptación del modelo matemático de doble diana con células CAR-T de glioblastoma desarrollado en MOLAB a neuroblastoma
- Analisis de las propiedades matemáticas del modelo
- Estudio de posibles protocolos en base al beneficio terapéutico
- Análisis del efecto terapéutico en función de los diferentes grupos de riesgo
- Estudio de la incorporación de células CAR-NK como posible tratamiento

Referencias

- [1] Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70:7–30, 2020.
- [2] Katherine K. Matthay, John M. Maris, Gudrun Schleiermacher, Akira Nakagawara, Crystal L. Mackall, Lisa Diller, and William A. Weiss. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 2016.

- [3] Anwen Howells, Giulia Marelli, Nicholas R. Lemoine, and Yaohe Wang. Oncolytic viruses-interaction of virus and tumor cells in the battle to eliminate cancer. *Frontiers in Oncology*, 7, 2017.
- [4] Valentina Nieddu, Roberta Piredda, Daniel Bexell, Jack Barton, John Anderson, Neil Sebire, Krishna Kolluri, Sam Janes, Emmanouil Kartaris, and Arturo Sala. Engineered human mesenchymal stem cells for neuroblastoma therapeutics. *Oncology Reports*, 42, 2019.
- [5] Julie Voeller and Paul M. Sondel. Advances in anti-gd2 immunotherapy for treatment of high-risk neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41:163–169, 2019.
- [6] Rebecca M. Richards, Elena Sotillo, and Robbie G. Majzner. CAR T cell therapy for neuroblastoma. *Frontiers in Immunology*, 9, 2018.
- [7] Dominique Barbolosi, Joseph Ciccolini, Bruno Lacarelle, Fabrice Barlési, and Nicolas André. Computational oncology-mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13:242–254, 2016.
- [8] Víctor M. Pérez-García, Gabriel F. Calvo, Jesús J. Bosque, Odelaisy León-Triana, Juan Jiménez, Julián Pérez-Beteta, Juan Belmonte-Beitia, Manuel Valiente, Lucía Zhu, Pedro García-Gómez, Pilar Sánchez-Gómez, Esther Hernández-San Miguel, Rafael Hortigüela, Youness Azimzade, David Molina-García, Álvaro Martínez, Ángel Acosta Rojas, Ana Ortiz de Mendivil, Francois Vallette, Philippe Schucht, Michael Murek, Marja Pérez-Cano, David Albillo, Antonio F. Honguero Martínez, Germán A. Jiménez Londoño, Estanislao Arana, and Ana M. García Vicente. Universal scaling laws rule explosive growth in human cancers. *Nature Physics*, 2020.
- [9] Markus R. Owen, Helen M. Byrne, and Claire E. Lewis. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites. *Journal of Theoretical Biology*, 226:377–391, 2004.
- [10] Steven D. Webb, Markus R. Owen, Helen M. Byrne, Craig Murdoch, and Claire E Lewis. Macrophage-based anti-cancer therapy: Modelling different modes of tumour targeting. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69:1747–1776, 2007.

- [11] Khaphetsi Joseph Mahasa, Lisette de Pillis, Rachid Ouifki, Amina Eladdadi, Philip Maini, A-Rum Yoon, and Chae-Ok Yun. Mesenchymal stem cells used as carrier cells of oncolytic adenovirus results in enhanced oncolytic virotherapy. *Scientific Reports*, 10:425, 2020.
- [12] Grace E. Mahlbacher, Kara C. Reihmer, and Hermann B. Frieboes. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *Journal of Theoretical Biology*, 469:47–60, 2019.
- [13] Odelayis León-Triana, Soukaina Sabir, Gabriel F. Calvo, Juan Belmonte-Beitia, Salvador Chulián, Álvaro Martínez-Rubio, María Rosa, Antonio Pérez-Martínez, Manuel Ramirez-Orellana, and Víctor M. Pérez-García. CAR T cell therapy in b-cell acute lymphoblastic leukaemia: Insights from mathematical models. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 94:105570, 2021.
- [14] Yixuan He, Anita Kodali, and Dorothy I. Wallace. Predictive modeling of neuroblastoma growth dynamics in xenograft model after bevacizumab anti-vegf therapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, 80:2026–2048, 2018.
- [15] J. C. Panetta, P. Schaiquevich, V. M. Santana, and C. F. Stewart. Using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation to evaluate importance of schedule in topotecan therapy for pediatric neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, 14:318–325, 2008.
- [16] Manuel Ramirez, David Ruano, Lucas Moreno, Álvaro Lassaletta, Francisco José Bautista Sirvent, Maitane Andión, Carmen Hernández, África González-Murillo, Gustavo Melen, Ramón Alemany, Javier García-Castro, and Luis Madero. First-in-child trial of celyvir (autologous mesenchymal stem cells carrying the oncolytic virus icovir-5) in patients with relapsed and refractory pediatric solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15_suppl):10543–10543, 2018.