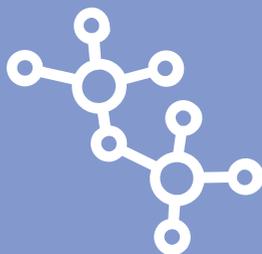


Terapia individual contra el cáncer con activación específica del sistema inmune



Información para pacientes
de la terapia inmuno-oncológica

FUNDACIÓN IOZK
INVESTIGACIÓN INMUNO-ONCOLÓGICA

Indice

3	Prólogo
4	Tolerancia inmunológica frente a células cancerosas
5	Tratamientos activos VS pasivos
6	Un sistema inmune entrenado contra el cáncer
6	El momento óptimo para el tratamiento
8	Células dendríticas - portadoras cruciales de información
12	Máxima pureza y competencia en laboratorios
13	Virus - Ayudantes de la terapia
14	Preguntas y respuestas en torno a la oncoterapia con NDV/DC
21	El proceso típico de la inmunoterapia IOZK
24	Inmunoterapia específica - una nueva dimensión en el tratamiento del cáncer
26	Interacción con otras terapias
27	Activación de la muerte celular inmunogénica
28	Hipertermia como fuerza adicional en la inmunoterapia
30	El equipo de expertos IOZK
36	Personas de contacto internacionales
38	Glosario
41	Pie de imprenta

Bienvenidos al centro inmuno-oncológico de Colonia

Agradecemos Su interés en la oferta de tratamiento inmunológica de nuestro grupo interdisciplinario de expertos. Nuestros médicos y científicos llevan investigando desde 1985 el papel del sistema inmune frente al cáncer y las enfermedades infecciosas crónicas.

En las últimas décadas, el área de la inmunología de tumores ha sido investigada intensamente, a medida que este concepto de tratamiento gana cada vez mayor importancia.

Nuestro equipo de trabajo posibilitó la traslación de la primera vacuna contra el cáncer en combinación con un virus oncolítico – de acuerdo a la ley de fármacos para nuevas terapias. Para esta vacuna nuestra institución fue la primera en Europa en recibir un permiso del gobierno: IO-VAC® está compuesto de células dendríticas del paciente, las cuales son cargadas con sus propios antígenos tumorales. Como única de su tipo, integra virus oncolíticos compatibles con el cuerpo humano, los cuales dan una activación adicional al sistema inmune. Este es dirigido por la vacuna directamente contra los antígenos del propio tumor para atacarlo con precisión.

Incluso para esta forma especial de terapia, la cura completa de un cáncer avanzado solo puede ser alcanzada en pocos casos. Sin embargo, existe la posibilidad de ralentizar una progresión, dado que en el marco de una inmunoterapia multimodal en el IOZK podemos combinar distintos tipos de terapia.

Nuestra meta principal es influenciar el desarrollo de la enfermedad de manera positiva para aumentar el tiempo y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Tolerancia inmunológica frente a células cancerosas

El sistema inmune es el guardián de nuestra salud. Su principal tarea consiste en distinguir entre lo "propio" y lo "ajeno", lo "inofensivo" y lo "peligroso", y de esa manera proteger la integridad de los tejidos corporales (homeostasis de tejidos). Las sustancias desconocidas, causas de enfermedades y células dañadas pueden ser eliminadas de esta manera.

En los tejidos corporales, las células experimentan mutaciones, las cuales el sistema inmune puede reconocer.

Cuando surgen células degeneradas de crecimiento maligno, estas normalmente son detectadas y destruidas de forma inmunológica. Solo una tolerancia inmunológica inapropiada ante estas células de mutación maligna puede permitir que surja un tumor.

En este caso normalmente un primer enfrentamiento inmunológico con el tumor ya tuvo lugar, pero no fue exitoso. En el sistema inmune quedan células de memoria T, las cuales pueden volver a enfrentar el cáncer si son activadas de nuevo. Este principio también es utilizado por nuestro novedoso concepto de terapia.

Se ve por tanto que los mecanismos de control del sistema inmune pueden fracasar, por lo que ya no puede cumplir de forma efectiva con su función de vigilancia. Una vez que las células cancerosas han sobrevivido cierto tiempo en el cuerpo y se ha desarrollado un tumor, este afecta el funcionamiento del sistema inmune. Mediante diversos mecanismos de "camuflaje biológico", el tumor inhibe la agresividad de las células inmunitarias y puede volverse "invisible". Las células defensoras se acostumbran al tumor y lo toleran como inofensivo, por más que dañe al organismo.

Este fenómeno inmunológico se conoce como desarrollo de tolerancia. Puede ser superado mediante una inmunoterapia específica. No obstante, para que el propio sistema inmune tome iniciativa, es necesario superar la tolerancia mediante informaciones adecuadas sobre las células cancerosas. Para ello podemos utilizar las bases biológicas de la inmunología.

Tratamientos activos VS pasivos

Hasta ahora, el tratamiento común se ha enfocado en extraer o destruir las células cancerosas mediante operación, radiación, quimioterapia, terapia de hormonas, terapia pasiva de anticuerpos o terapias enfocadas (targeted therapies). Estos métodos tienen la desventaja de que no pueden distinguir claramente entre células enfermas y sanas, pues les falta especificidad. Esto significa que el tratamiento siempre daña también tejido sano, lo cual a su vez genera efectos secundarios. El problema de base es que, en los tratamientos convencionales, el paciente se mantiene pasivo y simplemente "se le hace" algo.

La inmunoterapia contra el cáncer ha ocasionado un cambio de paradigma: nuestra inmunoterapia polivalente con IO-VAC® pretende poner el sistema inmune en condiciones de activarse por su cuenta y combatir la enfermedad con fuerza propia. Esto no requiere destruir hasta la última célula cancerosa.

Más bien hoy en día se asume que un balance entre el tumor y el sistema inmune es más importante, pues resulta en una extensión de la supervivencia total, a la vez que mejora la calidad de vida.

En este contexto se habla de enfermedad libre de progresión y de metástasis, o de una enfermedad estable. El aumento de la supervivencia total pudo ser constatado por primera vez en relación a inmunoterapias autólogas.

Un sistema inmune entrenado específicamente contra el cáncer

Para que el propio sistema inmune se active contra la enfermedad, necesita informaciones específicas sobre las estructuras y células a atacar. Para ello, en nuestro cuerpo existen células de información específicas (presentadoras de antígenos), las cuales sirven de vigías. Sus principales y más poderosos representantes son las células dendríticas. Su tarea es recolectar partes de células malignas o infectadas (llamadas antígenos) y presentárselas a células inmunitarias (linfocitos). En base a esta información se desarrollan linfocitos específicos al antígeno, principalmente células asesinas (células efectoras), para atacar y destruir las células malignas o infectadas en todo el cuerpo. Una pequeña parte de estos linfocitos específicos se convierte en células de memoria, las cuales posibilitan una respuesta inmunitaria apropiada a largo plazo.

Condición para luchar contra las células cancerosas mediante el sistema inmune es por tanto información específica. Solo gracias a la presentación de antígenos, los linfocitos pueden reconocer y destruir las células cancerosas y sostener una defensa a largo plazo en su contra.

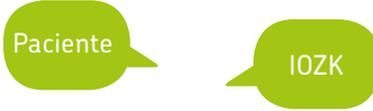
El momento óptimo para el tratamiento

Lo más conveniente es iniciar la terapia con IO-VAC® inmediatamente después de la extracción completa del tumor, la llamada "resección R0". Durante la operación debe preverse la utilización de parte del tejido tumoral extraído para la inmunoterapia específica, congelándolo de forma esterilizada y seca para enviarlo de inmediato al laboratorio especializado.

Nuestra inmunoterapia puede iniciarse en cualquier estadio de la enfermedad. Cuanto antes se empiece, mejores son las probabilidades de éxito, en particular respecto a evitar recaídas.

En un caso de enfermedad grave, antes de aplicar los llamados anticuerpos inhibidores de punto de control, debería impulsarse la creación de una respuesta inmunológica específica al tumor mediante nuestra vacuna. Esto mejora las probabilidades de la terapia con inhibidores de punto de control.

Consulta



Hospital



Operación del tumor



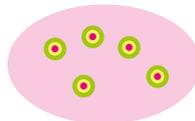
Material del propio tumor para producir antígenos



Laboratorio IOZK

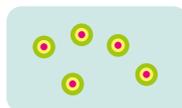


Alternativa:
Fragmentos de tumor de la sangre
(biopsia líquida)



Células cancerosas
marcadas con NDV
y lisadas

Carga de las células
dendríticas y vacunación
posterior

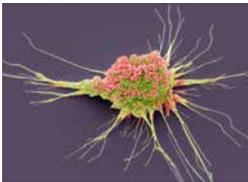


Conservación
y almacenamiento
congelado

Células dendríticas – portadoras cruciales de información

Para la reacción inmunitaria contra el cáncer, las células dendríticas desempeñan un papel crucial. Gracias a la moderna tecnología de cultivo celular, hoy en día las podemos criar en el laboratorio con una muestra de sangre. Para ello aislamos de la sangre del paciente un subgrupo de glóbulos blancos, los monocitos. Mediante un procedimiento complejo, estos se pueden convertir en células dendríticas con distintos neurotransmisores y factores de crecimiento en 5 a 7 días.

Su producción está regulada por la ley de fármacos alemana (AMG para nuevas terapias) y exige invertir en tiempo y mano de obra. Requiere un laboratorio especializado de la más alta calidad, ampliamente equipado y aprobado por el gobierno. En el IOZK producimos un medicamento especial para cada paciente – la vacuna IO-VAC® – por lo que este proceso implica costes superiores.



Las células dendríticas desempeñan un papel como vigías de nuestro sistema inmune. Son las células presentadoras de antígenos más poderosas, pueden activar células asesinas y lograr una respuesta inmune exitosa. Su nombre viene de sus típicas salientes que parecen árboles (del griego "déndron" = árbol).

Cargadas de información

Las células dendríticas reciben las informaciones necesarias sobre las células cancerígenas estando fuera del cuerpo. Mediante un método específico en pro-beta, se las pone en contacto con células antígeno-efectivas del propio tumor, muertas y especialmente procesadas. De esta manera las células dendríticas se "cargan" de información específica.

Transmisión de información

La transmisión de información de células dendríticas a los linfocitos se da de regreso en el cuerpo del paciente. Para ello las células criadas y cargadas de información en el laboratorio deben ser inyectadas de vuelta al cuerpo. Ahí se mueven hacia el sistema linfático y proporcionan la información de manera particular a los linfocitos. Estos son activados mediante el contacto y luchan en todo el cuerpo contra las células degeneradas.

Un método casi sin efectos secundarios

Resulta inofensivo volver a inocular las células de información activas, que antes estuvieron en contacto con material tumoral muerto, al paciente. Por una parte, la vacuna se compone de células propias del cuerpo, y por otra, el material tumoral ha sido matado y modificado por un procedimiento especial.

Se comprueba que los preparados de células tengan una pureza absoluta y recién después de un análisis molecular biológico le son inyectados al paciente – de acuerdo a las regulaciones de la ley de fármacos alemana. Una variedad de estudios ha demostrado la seguridad de este procedimiento. Además debe tomarse en cuenta que nuestro tratamiento es una terapia fisiológica específica, es decir, ataca exclusivamente células cancerosas y no células sanas, por lo cual solo hay efectos secundarios menores.

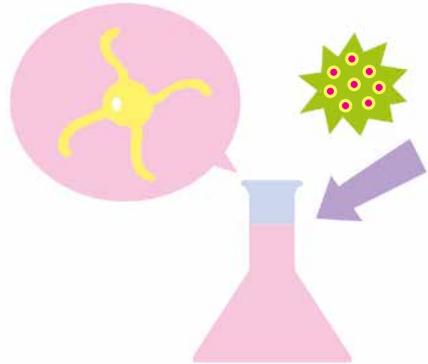
1.

De la sangre del paciente se aísla un tipo específico de glóbulos blancos, los monocitos. Estos son desarrollados en un frasco de cultivo mediante un procedimiento complejo hasta distinguirse como células dendríticas.



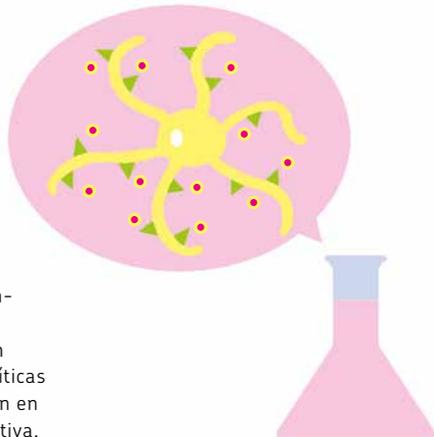
2.

Después de 5 días: Ha surgido un gran número de células dendríticas. Ahora son cargadas con las "características distintivas" de las células cancerosas (antígenos tumorales). Asimismo se las combina con el virus de la enfermedad de Newcastle.



3.

Después de 7 días: El antígeno fue descompuesto por las células, sus características ahora están presentes en su superficie. En probeta se han desarrollado células dendríticas cargadas con antígenos, las cuales servirán en el cuerpo para una respuesta inmune efectiva.



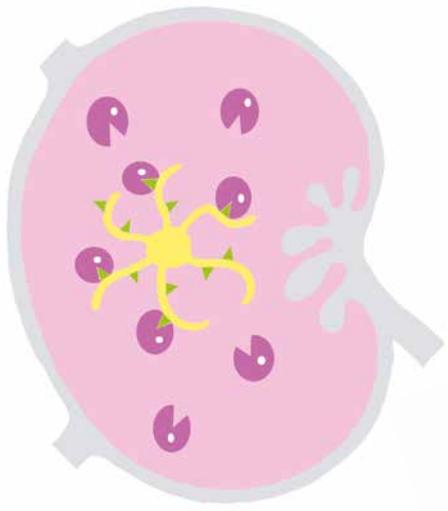
4.

Se comprueba la calidad molecular biológica y la pureza absoluta de los preparados de células. Ahora el preparado de vacuna IO-VAC® está listo para ser inyectado.



5.

Las células dendríticas encuentran rápidamente su camino hacia el sistema linfático. Ahí informan a los linfocitos sobre el antígeno tumoral en su superficie (presentación de antígenos).



6.

Los linfocitos activados (o células efectoras) han recibido una señal clara. Se reproducen y se movilizan para iniciar la reacción de defensa. Las células cancerosas que poseen el antígeno infectado por el virus caen en la mira de las células inmunes, son atacadas y destruidas.



Monocitos



Célula dendrítica inmadura



Antígeno tumoral



Virus



Célula dendrítica madura



Célula dendrítica cargada de antígenos



Ganglio linfático



Célula T activada

Máxima pureza y calificaciones en laboratorios

Para una forma de terapia tan diferenciada e individualizada, es indispensable contar con profesionales altamente calificados, que lleven a cabo el proceso de producción según las directrices GMP en un laboratorio especializado, del cual están excluidas todas las partículas extrañas que puedan interferir. Aquí, las células humanas crecen en un líquido alimenticio especial a temperatura corporal.

Por ello, el laboratorio de salas blancas debe estar absolutamente libre de microbios, para evitar la contaminación de los cultivos celulares. Ello se logra mediante un sistema de alta presión permanente con esclusas de materiales y personal. Una corriente continua de aire saliente evita que impurezas entren a las salas por el aire. Junto a un equipamiento técnico de alta calidad, estas complejas instalaciones garantizan las estrictas exigencias de pureza.

En los laboratorios del IOZK trabaja un equipo humano altamente calificado bajo la ley de fármacos alemana y las directrices GMP europeas (Good Manufacturing Practice).



Virus - asistentes de la terapia

Cuando las células cancerosas logran sobrevivir por cierto tiempo en el cuerpo, el sistema inmune las tolera como parte del organismo, por más que sean peligrosas. Los linfocitos T pertenecen a los glóbulos blancos. Su tarea es destruir células degeneradas o infectadas por virus, pero no atacan las estructuras una vez que estas son consideradas parte del cuerpo. Esta tolerancia, que debiera proteger al cuerpo de reacciones autoinmunes, es paradójica en el caso de las células cancerosas y daña al organismo.

Con un método ingenioso se puede superar esta tolerancia a las células cancerosas. Existen virus que infectan exclusivamente células tumorales, mientras que las células sanas no son dañadas. Entre estos virus está el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV). Es un patógeno para las aves, pero inofensivo para el ser humano y no perjudica la salud. Para el uso de este virus contamos con un permiso oficial.

Tras penetrar una célula cancerosa, el virus la modifica. Al ser infectadas, las células envían señales de alerta, con lo cual el sistema inmune las puede reconocer. Estas células cancerosas pueden entonces ser distinguidas de las células sanas por el sistema inmune. De esta manera, la tolerancia inmunológica frente a las células cancerosas es superada.

La infección ayuda al sistema inmune a distinguir las células cancerosas de las células sanas y luchar contra ellas.

El IOZK cumple con todas las condiciones para trabajar con virus – en este caso el virus de la enfermedad de Newcastle. De esta manera, el material tumoral del propio paciente se combina con el virus y se utiliza para cargar las células dendríticas. El IOZK desarrolló, en cooperación con VALNEVA y GenIBET Biopharmaceuticals, el método de producción del NDV de acuerdo a la farmacopea europea ad usum humanum (para usos terapéuticos en seres humanos). De esta manera el IOZK utiliza según la ley alemana de nuevas terapias el primer virus de la enfermedad de Newcastle a nivel mundial producido bajo GMP con seguridad terapéutica para la vacuna combinada IO-VAC®.

Preguntas y respuestas sobre la terapia contra tumores con NDV/DC

¿Por qué las terapias estándar contra tumores a menudo no tienen el éxito esperado?

Mediante investigaciones genéticas se ha notado que los tumores son constituidos de maneras muy distintas. Así por ejemplo, en cáncer de intestino grueso solo se pudo encontrar una coincidencia menor entre las estructuras moleculares de un paciente a otro.

El cáncer de cada persona es distinto. Por ello, desde un inicio, nos hemos esforzado por utilizar muestras del tumor del propio paciente. Pues de esa manera podemos luego producir una vacuna polivalente a su medida, que entrene el sistema inmune para luchar contra el crecimiento del tumor.

¿Se está curado tras una resección R0?

En muchos casos, células cancerosas aisladas se separan activamente del tumor desde un estadio temprano. Esto sucede antes de que el tumor pueda ser extirpado o incluso tiempo antes de su detección.

Algunas de estas células móviles se incrustan en un lugar alejado del tumor original como células iniciadoras de metástasis (MIC). Estas células pueden activarse de inmediato o recién al cabo de un tiempo, y generar una metástasis. Por ello los pacientes de cáncer, a pesar de una extirpación de tumor exitosa, a menudo vuelven a sufrir del tumor en un fenómeno llamado recurrencia. A esta situación responden nuestras medidas terapéuticas.

¿Hay alternativas cuando no existe material tumoral?

Mediante el novedoso proceso especial de la biopsia líquida (Liquid Biopsy) se obtiene de una muestra de sangre simple informaciones decisivas sobre el cáncer. La biopsia líquida sirve en el marco del diagnóstico de tumores, tanto para dar un diagnóstico temprano, como para controlar una terapia en curso. En el IOZK utilizamos este método de análisis además para obtener antígenos tumorales del propio paciente para producir la vacuna, cuando el material tumoral actual no está disponible de manera suficiente.

Durante el crecimiento del tumor, fragmentos de ADN o incluso células completas se separan y circulan libremente por la sangre. La biopsia líquida permite detectar estos fragmentos de tumor en la sangre. El análisis del material tumoral recuperado posibilita, por ejemplo, deducir las propiedades del tumor para dirigir y controlar la terapia de manera más precisa. También en el marco del seguimiento, este procedimiento puede indicar si el tumor ha sido tratado con éxito o si se ha dado un nuevo surgimiento del tumor (recidivo).

Para obtener muestras o fragmentos del tumor a partir de la sangre, el tumor o la metástasis, o bien su respectiva región, son tratados durante algunos días con electrohipertermia modulada combinada con viroterapia oncolítica. Bajo esta medida surge una gran cantidad de exosomas, micropartículas inmunogénicas y corpúsculos apoptóticos, los cuales son componentes mínimos del tumor que pueden ser utilizados como antígenos mediante la biopsia líquida de una muestra de sangre.

¿Por qué vacunamos?

La "raíz" de un tumor está compuesta de células cancerosas madre (CSC) y en estadios más tardíos también por células inductoras de metástasis (MIC). Estas deciden el programa para el crecimiento de las células. Se dividen en una célula tumoral, la cual se reproduce, y una célula madre, la cual no se vuelve a dividir, sino que descansa hasta la ocasión de activarse. Hoy en día sabemos que en los tumores sólidos existe una variedad de células cancerosas madre con mutaciones diversas. Dado que las células madre no se dividen a menudo, no son susceptibles a la radiación ni a la quimioterapia convencionales. Una vez que estas terapias terminan, el crecimiento del tumor, p.ej. en forma de metástasis, puede volver a empezar desde el principio.

Por ello la meta es prevenir el crecimiento de metástasis. Nuestra inmunoterapia enfocada en células tumorales (incluyendo CSC y MIC) puede formar una memoria inmunológica. Esta se basa en las células T, las cuales son longevas y pueden iniciar rápidamente en cualquier momento una nueva respuesta inmunitaria, en cuanto células cancerosas amenacen con reactivarse en cualquier parte del cuerpo.

FAQ

¿Cómo comienza la terapia?

En tumores sólidos, la terapia inicia con la resección. El cirujano extirpa el tumor entero del tejido sano. Una parte del tumor retirado es necesaria para nuestra terapia y debe ser enviada al laboratorio en Colonia en estado seco, estéril y congelado. Esta muestra de tumor sirve para producir los antígenos para la vacuna pues proporcionan información sobre los antígenos tumorales del paciente.

¿Por qué se comprueba la función inmunológica antes de la terapia?

Antes de una terapia inmunológica debe considerarse la función inmunológica personal. Solo con estos resultados se puede planificar el tratamiento – en caso de que la evaluación completa prometa la posibilidad de un desarrollo exitoso de la terapia.

¿Por qué vacunamos con células cancerosas o fragmentos de tumor propios del paciente?

El sistema inmune puede desarrollar una respuesta polivalente contra muchas de las estructuras que le son presentadas. No obstante, esta no necesariamente coincide con una respuesta inmune efectiva contra el propio tejido tumoral, p.ej. en el caso de vacunas tumorales estandarizadas. Solo cuando se le presenta al sistema inmune el propio material tumoral como "peligroso", el cuerpo puede desarrollar una respuesta inmune específica y por tanto efectiva.

¿Qué es lo particular de nuestra vacuna IO-VAC®?

Nuestro tratamiento del cáncer se basa en el uso de una vacuna, la cual estimula una respuesta inmune individual y polivalente para atacar las células cancerosas de manera enfocada. Es única en tanto se produce en base a las propias células y adapta al sistema inmune de cada paciente.

Con este concepto capacitamos al sistema inmune para reconocer las células tumorales en todo el cuerpo (a nivel sistémico). Dado que utilizamos fragmentos de tumor del propio paciente, desarrollamos una variedad de antígenos tumorales que apoyan una respuesta inmune individual y polivalente. Por así decirlo, le ayudamos a que el paciente se ayude a sí mismo.

¿Cómo es el proceso de la terapia de vacunas?

La vacuna NDV/DC IO-VAC® contiene antígenos tumorales de células del tumor del paciente, las cuales son combinadas con un virus. En pacientes con tumores inoperables o metástasis, podemos recuperar fragmentos del tumor de la sangre. Con este oncolisado o fragmentos de tumor de la sangre, se carga las propias células dendríticas del paciente. Estas células, junto al virus de la enfermedad de Newcastle, son de una importancia crucial, pues provocan una respuesta inmune específica contra el tumor con el apoyo de las células T.

La vacuna terminada (células dendríticas, cargadas con los antígenos tumorales autólogos combinados con virus) es inyectada por la piel del paciente. Ahora puede desarrollarse una respuesta inmunitaria específica contra el tumor y repartirse por todo el cuerpo. Mediante pruebas de sangre, la respuesta inmune específica es controlada en el laboratorio. Tras varios de estos pasos de inmunización, se desarrolla normalmente a lo largo de algunas semanas la reacción esperada en el sistema inmune del paciente.

FAQ

¿Qué es el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV)?

En nuestra terapia utilizamos un virus especial que en el ser humano solo puede reproducirse en células cancerosas y ya es conocido por la ciencia hace tiempo. Estudios han demostrado que este virus de la enfermedad de Newcastle es inofensivo para el ser humano y no produce ninguna clase de enfermedad ni efectos negativos relevantes. En el cuerpo humano, el virus se reproduce solo en células cancerosas y no en células sanas. Células sanas al ser infectadas por el NDV producen una sustancia defensiva llamada interferón, la cual limita la reproducción del virus.

¿Por qué se utiliza un virus?

La mayoría de células cancerosas no pueden producir suficiente interferón para poder detener la reproducción del NDV después de su infección. Una vez marcadas por antígenos virales, las células cancerosas infectadas son reconocidas y registradas por el sistema inmune como peligrosas. Las células cancerosas ahora también presentan los signos de alerta emitidos por el virus, a los cuales el sistema inmune reacciona iniciando la destrucción de las células cancerosas.

Nosotros aprovechamos esta "replicación viral selectiva" del virus de la enfermedad de Newcastle en las células cancerosas, para así marcar las células tumorales de forma inmunológica. De esta manera, el sistema inmune puede distinguir aun mejor las células cancerosas de las sanas. Además, las señales de alerta microbiológicas (como los virus) apoyan la efectividad de una reacción inmunitaria citotóxica.

¿Qué se puede esperar del efecto a largo plazo?

En casos de aplicación ideal y temprana, nos enfocamos en sostener la salud del paciente. En casos avanzados, nuestra meta es mitigar los síntomas de la enfermedad y alcanzar una extensión del tiempo y mejora de la calidad de vida. A diferencia de las terapias convencionales, el método de vacunas con IO-VAC® representa una terapia sostenible. Eso significa que el efecto de una vacuna se desarrolla después de su aplicación y terapia y se mantiene activa de forma independiente.

¿Existen efectos secundarios?

Al contrario de la quimioterapia, nuestro método de vacunación solo provoca efectos secundarios menores. Al inicio de la inmunoterapia, ocasionalmente se presentan síntomas de gripe más o menos marcados. Hasta el momento no se han reportado otros efectos secundarios.

¿Qué significa "terapia individualizada"?

La inmunoterapia específica al tumor es una terapia individualizada. Capacita al sistema inmune para emprender la lucha contra el cáncer con fuerza propia gracias a una vacuna en base a células propias. Esto significa que cada paciente recibe una terapia especializada en base a su disposición física, genética e historial médico, considerando también el desarrollo individual del tumor (mutaciones).

La vacuna autóloga IO-VAC® es producida de forma personal para cada paciente, de acuerdo a la ley de fármacos alemana y el "Good Manufacturing Practice" (GMP). De esta manera, los pacientes del IOZK reciben la mejor inmunoterapia posible, específica y personalizada.

FAQ

¿Qué es un intento de cura individual?

El intento de cura individual es parte de la libertad terapéutica médica en Alemania, comparable al uso compasivo (compassionate use) en los Estados Unidos de América. Representa un tratamiento que prioriza el bienestar del paciente y para el cual otros métodos de tratamiento ya se han agotado o que es iniciado con antelación por iniciativa propia.

Al contrario de estudios clínicos, la meta principal del intento de cura no es extraer datos generalizables. No existe un límite legal de casos. Una forma particular de esto es la serie de intentos de cura, en la cual varios intentos de cura individuales son llevados a cabo en paralelo o en secuencia.

(Para más detalles vea: Huber, Fabian, „Individueller Heilversuch und klinisches Experiment“, Inaugural-Dissertation, Juristische Fakultät, Universität Augsburg, 2014.)

¿Cuál es el marco legal?

El uso de la vacuna está permitido bajo la ley de fármacos europea para productos medicinales avanzados (ATMP). Es la primera vacuna compuesta en su especie en Europa. Varios párrafos de la ley alemana de fármacos deben ser considerados:

- Permiso de producción para células dendríticas (§13 de la ley de fármacos alemana para terapias avanzadas)
- Permiso de procesamiento de células humanas, en este caso material tumoral (§13 de la ley de fármacos alemana para terapias avanzadas)
- Permiso de trabajo con virus, en este caso el NDV (Ley alemana de control de enfermedades animales §2 / Ley V de control de sustancias biológicas)
- Permiso de producción de antígenos tumorales mediante infecciones virales (§13 de la ley de fármacos alemana para terapias avanzadas / §20c de la ley de fármacos alemana / ley V de control de sustancias biológicas)

El IOZK emplea el primer NDV a nivel mundial producido de acuerdo a la farmacopea europea ad usum humanum bajo condiciones GMP.

El desarrollo típico de la inmunoterapia en el IOZK

Diagnóstico de cáncer



Consulta IOZK



Análisis histológico del material tumoral

Diagnóstico inmunológico

El desarrollo típico de la Inmunoterapia IOZK

Operación



1er ciclo de vacuna IO-VAC®



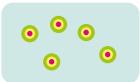
8-14 días en Colonia



4 semanas

4 semanas

Hipertermia



Antígenos tumorales del propio paciente combinados con el virus

Cultivo de células dendríticas de la sangre del paciente



Diagnóstico inmuno-oncológico



Alternativa:
Fragmentos de tumor de la sangre (biopsia líquida)

Carga con antígenos tumorales combinados con virus



2do ciclo de vacuna IO-VAC®



8-10 días en Colonia



4 semanas

Control



5-7 días en Colonia



4 semanas

Booster



Hipertermia



Diagnóstico inmuno-oncológico



¿Se ha desarrollado una memoria inmunológica?

En caso de metástasis, las células memoria activan el sistema inmune.

Vacuna adicional de ser necesaria ("booster")

Inmunoterapia específica - una nueva dimensión en el tratamiento del cáncer

En el tratamiento del cáncer convencional, suele priorizarse la lucha contra las células cancerosas mediante intervenciones desde afuera: operación, radiación o quimioterapia. Últimamente se emplean cada vez más terapias con anticuerpos o enfocadas. En este caso se trata de terapias mono-específicas. El tumor sólido suele reaccionar tras poco tiempo a estas monoterapias, mutando para desarrollar resistencias contra ellas. Esta es una de las razones por las cuales, a pesar de décadas de investigación y años de experiencia, no puede obtenerse resultados satisfactorios para muchos tipos de cáncer.

Hace tiempo se sospecha que el sistema inmune es de particular importancia. Ya en 1908, Paul Ehrlich e Ilya Metschnikow recibieron el Premio Nobel de medicina por fundar la inmunología. Paul Ehrlich ya por entonces mencionó la conexión entre sistema inmunitario y el surgimiento de tumores, pero recién en años recientes se pudieron desarrollar métodos para analizar e influenciar el sistema inmune. En el 2010 se admitió en los Estados Unidos la primera vacuna antitumor, en este caso contra carcinoma de próstata.

El IOZK utiliza el principio activo, por el cual fue otorgado el Premio Nobel de Medicina de 2011:

1. La presentación de antígenos mediante células dendríticas (DC)
(Ralph Steinman)
2. La combinación con señales de alerta inmunogénicas
(Jules Hoffmann y Bruce Beutler)

Solo mediante esta combinación puede iniciarse una reacción inmunitaria citotóxica.

La revista Science nombró el desarrollo de la terapia inmunológica de tumores como el descubrimiento del año 2013.

Nuevas terapias de anticuerpos, como la de inhibidores de punto de control, producen efectos incluso en cánceres avanzados. Aun así, no desatan una reacción inmunitaria contra el tejido tumoral. El proceso de tratamiento establecido en el IOZK, combinado con la vacuna personalizada IO-VAC®, para la cual recibimos un permiso de producción legal en el 2015, crea las condiciones para un uso exitoso de esta nueva opción terapéutica. Los científicos que descubrieron y describieron el mecanismo de los inhibidores de punto de control, recibieron por ello el Premio Nobel de Medicina 2018.

La inmunoterapia polivalente aun no es el estándar en la oncología. Se sabe que dura toda una generación hasta que una nueva idea científica pueda imponerse. Además, esta forma de inmunoterapia es absolutamente individual. Se basa en el uso de células del propio cuerpo y en un proceso que requiere tiempo y dinero.

En estudios clínicos que utilizan antígenos tumorales, se pudo constatar una extensión significativa del tiempo de vida.

La meta del IOZK como centro de traslación es aplicar hoy los últimos descubrimientos en el marco de terapias individuales, así como ofrecer una terapia a medida para los pacientes que necesitan nuestra ayuda con urgencia, incluso si el método aun no se ha incorporado en el estándar de tratamiento generalizado. Para una nueva terapia individualizada es necesario que el afectado participe de manera activa – eligiendo su camino y su propia terapia.

Estudios

Los resultados de estudios clínicos demuestran que las inmunoterapias específicas se dejan combinar con terapias convencionales. Además, nuestra terapia de vacunas autólogas antitumor con IO-VAC® está prácticamente libre de efectos secundarios.

Más sobre nuestro trabajo científico:

<https://www.iozk.de/es/publicaciones-cientificas/>

Interacciones con otras formas de terapia

La inmunoterapia del IOZK considera las interacciones inmuno-oncológicas con el sistema inmune del paciente. Implicamos, por ejemplo, los mecanismos de defensa del tumor contra un ataque inmunitario en el escenario terapéutico y agregamos tratamientos adicionales según necesidad, para apoyar en su actividad a las células inmunes que luchan contra el tumor. Además, las interacciones de cada terapia con el sistema inmune deben ser consideradas, por ejemplo en el marco de una quimioterapia.

No todas las terapias son compatibles con una inmunoterapia. En este caso deben considerarse los tiempos de efecto de cada terapia así como sus intervalos y su secuencia. Estas interacciones deben ser consideradas de forma individual durante el planeamiento de la terapia.

¡No toda activación inmunitaria es buena!

En casos de cáncer, el sistema inmune solo debería activarse contra el crecimiento del tumor, por así decirlo, de manera polarizada. Una activación inmunitaria no dirigida, sino inespecífica, también puede impulsar células inmunitarias que apoyan al crecimiento del tumor. En este contexto se puede mencionar como ejemplo las células T reguladoras, que protegen a otras células de ataques autoinmunes, o los macrófagos M2, que se encargan de regenerar el tejido.

Activación de la muerte celular inmunogénica (ICD)

En una terapia ICD se trata de una terapia inmunológica de apoyo, la cual puede iniciar durante la quimioterapia. En los últimos años se ha venido investigado varios mecanismos de muerte celular. Dado que las células de organismos vivos se regeneran constantemente, deben morir una muerte celular programada para ceder el lugar a las células nuevas. Esta muerte celular programada también es llamada apoptosis. La muerte fisiológica de células no provoca reacciones adicionales.

Las células cancerosas tienen la propiedad de reproducirse más rápido, pero ignoran la muerte celular programada y se mantienen en un mismo lugar. De esta manera en ese sitio se produce una acumulación de células – un tumor. La quimioterapia utiliza esta reproducción celular. Sus componentes se incrustan durante la partición de la célula para envenenarla. La muerte celular provocada de esta manera no suele desencadenar una reacción del sistema inmune, sino que la quimioterapia incluso perjudica la efectividad del sistema inmune.

Con terapias inmunológicas podemos provocar la muerte celular inmunogénica. Esta activa el sistema inmune incluso durante la quimioterapia en contra del crecimiento del tumor, mediante la presentación de las células cancerosas al sistema inmune. En momentos clave – como tras el inicio de una quimioterapia de baja inmunosupresión – es posible provocar la muerte celular mediante electroterapia locorregional modulada y viroterapia oncolítica. En el marco de esta medida de apoyo, la quimioterapia y los tiempos de los virus deben tomarse en cuenta en el planeamiento de la terapia.

La meta es hacer participar al sistema inmune en la lucha contra el cáncer incluso durante la quimioterapia.

Sin efectos secundarios tóxicos adicionales, esto puede optimizar los resultados de la quimioterapia.

Hipertermia como fuerza adicional de la inmunoterapia

La hipertermia ("sobrecalentamiento" en griego) de cuerpo entero o de regiones aisladas tiene una gran cantidad de efectos positivos sobre el sistema inmune y las células cancerosas. Por ello su aplicación en el tratamiento de cáncer ha sido exitosa, pues puede mejorar los efectos tanto de las formas de tratamiento tradicionales como de la inmunoterapia. Dependiendo de la forma de la dolencia y del estado individual del sistema inmune, en el IOZK aplicamos diversos métodos.

Electrohipertermia modulada locorregional

Esta forma de hipertermia se aplica de forma ambulante en casos de cáncer limitado. Una unidad de tratamiento dura hasta 60 minutos. La zona afectada es irradiada desde afuera (de manera percutánea) con ondas radiales de una frecuencia específica.

De esta manera se aprovecha el hecho de que las propiedades de células cancerosas son distintas de las de células sanas. Al contrario de células sanas, las células tumorales resultan estresadas y dañadas por las ondas de radio.

Para protegerse de la muerte celular, las células cancerosas producen, por ejemplo, proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSP). De esta manera pierden su camuflaje y el sistema inmune puede reconocerlas. La hipertermia de frecuencia radial produce un campo eléctrico en las HSP de las células cancerosas además de la muerte celular programada. En este proceso se desprenden fragmentos mínimos de células (corpúsculos apoptóticos), los cuales pueden ser presentados de forma inmunológica si son recogidos por las células inmunitarias.

Esta hipertermia presenta, además de su efecto de calor inmediato y el campo eléctrico, un efecto inmunológico. Asimismo el calentamiento produce una circulación sanguínea elevada en el tumor, lo cual puede incrementar la efectividad de radioterapia o quimioterapia, pero también de terapia con anticuerpos y virus.



Hipertermia moderada de cuerpo entero

Este proceso incrementa la temperatura corporal a entre 38.5 y 40.5° C. Esto coincide con una reacción de fiebre natural, la cual provoca la activación de células inmunitarias. El paciente se recuesta en una cabina de limitadores térmicos. Mediante la radiación infrarroja, se genera una capa de aire caliente alrededor del cuerpo, la cual evita un enfriamiento por evaporación y de esta manera provoca el incremento de la temperatura corporal. La temperatura, presión sanguínea, frecuencia cardíaca y oxigenación de la sangre son vigiladas constantemente. A esto sigue una etapa de descanso. La unidad de tratamiento dura hasta seis horas. La meta del calentamiento es poner al sistema inmune en un estado de mayor alerta.

Utilizamos hipertermia moderada de cuerpo entero como herramienta de apoyo para el éxito curativo. Mejora la compatibilidad y optimiza la efectividad de una quimioterapia, junto a la activación del sistema inmune. En la elección de cada tratamiento con hipertermia se consideran siempre las condiciones individuales e inmunológicas.

Una nueva perspectiva en el tratamiento del cáncer

En general, esta forma de terapia requiere un cambio de perspectiva.

Hasta ahora se creía que, mientras no se pudiera diagnosticar el cáncer, el paciente estaba sano. Muchos de nuestros pacientes viven sin un tumor, pero también hay muchos pacientes de largo plazo que pueden vivir tranquilamente con un cierto volumen de tumor.

Por ejemplo, si el tumor crece muy lentamente, se lo puede hacer retroceder terapéuticamente una y otra vez. Esta es la realidad diaria de nuestro consultorio.

Hoy en día se asume que es más importante un balance entre el tumor y el sistema inmunitario. La meta es extender la supervivencia libre de metástasis para nuestros pacientes – y a la vez brindar una alta calidad de vida.

El aumento de la supervivencia total se ha demostrado en relación a las nuevas inmunoterapias.

Dr. Wilfried Stücker

Biología farmacéutica, Oncología traslacional, Medicina natural



"Con la cooperación interdisciplinaria en el IOZK, ofrecemos a nuestros pacientes opciones terapéuticas valiosas, las cuales amplían los procedimientos convencionales."

Los descubrimientos que hemos conseguido en las últimas décadas sobre el sistema inmune, desempeñan un papel significativo en nuestro trabajo como grupo de expertos. Con la cantidad de saber científico que existe hoy en día, es indispensable cooperar en redes interdisciplinarias y de esta manera aprovechar efectos sinérgicos.

Esta también es la idea central del IOZK. La cooperación entre expertos médicos y científicos ofrece a nuestros pacientes valiosas ventajas de tratamiento al día con los descubrimientos científicos. Así, nuestro equipo ha desarrollado, en base a células dendríticas cargadas con antígenos tumorales del paciente, la primera vacuna terapéutica que es a la vez autóloga y polivalente.

Stefaan Van Gool, MD, PhD

Médico especializado en hemato-oncología pediátrica
Director medicinal de la oncología traslacional
Persona responsable (Ley de fármacos)



Idiomas:



Alemán



Francés



Inglés



Neerlandés

"La inmunoterapia se ha convertido, en los últimos diez años, en un sólido cuarto pilar para la medicina neoplásica. Es un concepto amplio, que se compone de estrategias de inmunización activas combinadas con terapias inmunomoduladoras específicas al tumor."

En nuestra visión para la oncología traslacional hemos integrado la inmunoterapia multimodal como parte de la terapia estándar contra el cáncer, la cual de por sí aporta a establecer defensas inmunes a largo plazo. Mediante la combinación de estrategias contra el cáncer con opciones de inmunoterapia multimodal, ofrecemos un concepto de terapia altamente personalizado, el cual toma en cuenta la dinámica del cáncer y del cuerpo del paciente.

Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmacher

Inmunología de tumores, dirección científica



"Mediante la activación específica y el apoyo individual del sistema inmune contra el propio tumor, los pacientes del cáncer hoy en día cuentan con nuevas y prometedoras opciones de tratamiento."

Superar barreras es el desafío de la oncología actual. Solo así pueden surgir nuevas formas de terapia. La inmunoterapia es un buen ejemplo de cómo la cooperación interdisciplinaria ha desarrollado nuevos métodos de tratamiento en la oncología. Los éxitos de tratamiento nos han mostrado que vamos por un camino prometedor.

En el IOZK ofrecemos una inmunoterapia específica altamente individualizada. Por ello podemos adaptarnos de manera rápida y flexible a las necesidades de los pacientes, de modo que esta forma de terapia individual se puede realizar mejor y con carácter más personal que, por ejemplo, en una clínica universitaria. Trabajamos en base a estudios clínicos, los cuales son optimizados en relación a los pacientes.

Dr. med. Katharina Sprenger

Medicina general, inmunología de tumores,
persona responsable (ley de fármacos)



"En el tratamiento del cáncer queda cada vez más claro que no existe un solo tumor ni un solo paciente. Los tratamientos estandarizados que no toman en cuenta la situación individual solo tienen una utilidad limitada."

De acuerdo a mi convicción, el futuro de la terapia contra el cáncer está en la medicina personalizada. Dirigir y reforzar los mecanismos de defensa del paciente – en vez de únicamente destruir el tumor mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia – me resulta convincente. Me alegra tener la suerte de poder aportar al desarrollo de estrategias acordes y su aplicación para el paciente.

Dr. med. Tobias Sprenger

Medicina general, control



"Las directrices deben apoyar al médico y al paciente para encontrar una terapia apropiada y no reemplazar el pensamiento."

En mi actividad como doctor me centro en comprender los valores y necesidades de mis pacientes. Me resulta muy importante verlos como individuos y apoyar su autonomía. Personas que elijen su terapia de manera consciente y se identifican con ella, sobrellevan una crisis de salud mejor que aquellas que le dejan la decisión a alguien más. Por esta razón desconfío de una industria médica que sigue directrices de forma invariable y obstinada sin tomar en cuenta al paciente.

Personas de contacto internacionales

Yadigar Genc, MD

Oncología integrada



Idiomas:



Alemán



Turco

Montassar Cherif, MD

Oncología integrada



Idiomas:



Alemán



Árabe



Francés



Inglés



Italiano



Rumano

Dr. med. Karin Ehlert

Medicina general, Hemostasiología



Idiomas:



Alemán



Inglés

Andrii Matiashchuk, MD

Asistente de investigación



Idiomas:



Alemán



Inglés



Ruso



Ucraniano

Glosario

Anticuerpos inhibidores de puntos de control – Anticuerpos monoclonales que neutralizan estructuras moleculares obstructivas. Con estas terapias de anticuerpos se puede apoyar una reacción inmunitaria.

Antígeno – Estructuras moleculares que se pueden acoplar específicamente a anticuerpos o a receptores linfáticos. Los linfocitos pueden destruir antígenos directamente o producir anticuerpos en su contra.

Apoptosis – Una forma de muerte celular programada – El "programa de auto-destrucción" de algunas células

Autólogo/a – (perteneciente al mismo individuo, acorde) Las células o el tejido del paciente mismo, es decir, parte de su propio cuerpo

Biopsia líquida (LB, Liquid biopsy) – Muestreo y análisis de tejido no sólido, principalmente sangre

Células aniquiladoras naturales – Linfocitos que actúan de manera citotóxica, es decir, no solo pueden reconocer las células cancerosas o infectadas, sino también destruirlas

Citotóxico – Propiedad de sustancias, virus o células T que destruyen otras células

Exosomas – Vesículas (burbujas), de aproximadamente 30 a 90 nm, emitidas de una célula hacia su entorno

Fagocitos – Células devoradoras, parte del sistema inmune. Desempeñan un rol como parte de una reacción inmune. A este grupo pertenecen los macrófagos, los monocitos, los granulocitos y las células dendríticas.

Granulocitos – Células inmunes redondeadas, parte de los glóbulos blancos (leucocitos) y de la inmunidad innata

Granulocitos neutrófilos – Leucocitos que pertenecen a la inmunidad innata y sirven como defensa primaria, o sea, la identificación y destrucción de microorganismos. Son los glóbulos blancos más comunes en el cuerpo humano.

Leucocitos – Glóbulos blancos

Linfocitos – Subgrupo de los glóbulos blancos (leucocitos) del sistema inmune. Entre los linfocitos están las células B, las células T y las células aniquiladoras naturales. Surgen en el sistema linfático (médula ósea, ganglios, bazo y timo) y combaten los elementos extraños como virus o células modificadas del propio cuerpo como las células cancerosas.

Linfocitos T – Las células T son cruciales para la defensa inmunitaria pues reconocen los antígenos. Junto a los linfocitos B componen la inmunidad adquirida. La T es por el timo, en el cual las células maduran después de surgir de la médula ósea.

Macrófagos – Glóbulos blancos (leucocitos), parte de las células devoradoras (fagocitos). Desempeñan un rol en las enfermedades y la reconstrucción de tejidos y pueden tener un efecto que apoye el crecimiento del tumor.

Monocitos – Glóbulos blancos del sistema inmune que con ayuda de la presentación de antígenos destruyen estructuras ajenas al cuerpo y desempeñan un papel en las reacciones inflamatorias

Muerte celular inmunogénica (ICD, Immunogenic cell death) – Todo tipo de muerte celular producida por una defensa inmune

Multimodal – Tratamiento que combina variedad de procedimientos, los cuales se acomodan a la situación individual del paciente

Polivalente – De múltiples valores, vacuna dirigida contra varios antígenos

Recurrencia – Reparación de una enfermedad o de sus síntomas

Glosario

Respuesta inmunitaria citotóxica – Una reacción inmunitaria dirigida de células T con efectos de destrucción celular, p. ej. células inmunitarias especializadas en destruir específicamente células cancerosas

Recidivo – Aparición de una enfermedad tras una cura temporal, por lo general en relación al resurgimiento de tumores

Virus oncolíticos – Virus que destruyen las células cancerosas directa o indirectamente mediante la oncólisis

Pie de imprenta

Editorial:

IOZK Stiftung gGmbH

Hohenstaufenring 30-32

50674 Köln

Teléfono +49 (0)221 420399-25

www.iozk-stiftung.org

info@iozk.de

www.iozk.de

06/2020

Agradecemos su apoyo a nuestra investigación:

Cuenta para donaciones:

IOZK Stiftung gGmbH

Volksbank Köln Bonn

IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16

BIC: GENODED1BRS

Fotografía: Roland Baege

Diseño: Riegel + Reichenthaler

FUNDACIÓN **IOZK**
INVESTIGACIÓN INMUNO-ONCOLÓGICA