



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE
DOCTORATS
INDUSTRIALS

PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2015 DI 070

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

Modificaciones genéticas en la cápside de un adenovirus oncolítico para mejorar su eficacia antitumoral al evadir anticuerpos neutralizantes, llegar más eficientemente a tumor y esparcirse intratumoralmente.

Empresa

VCN BIOSCIENCES SL

Responsable de l'empresa

Miriam Bazán Peregrino

Universitat o Centre de Recerca

Universitat de Barcelona / Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)

Director/a de tesi

Ramon Alemany Bonastre

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

Martí Farrera Sal

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

Antecedentes:

La viroterapia es un nuevo tipo de tratamiento contra el cáncer que consiste en el uso de virus modificados genéticamente para que infecten y se repliquen selectivamente células tumorales (virus oncolíticos). Las células tumorales infectadas son destruidas debido al propio ciclo de replicación viral, éstas a su vez generarán nuevas partículas virales que infectarán tejidos tumorales adyacentes y así sucesivamente se auto-amplifican. VCN Biosciences SL ha desarrollado un adenovirus oncolítico llamado VCN-01, el cual está actualmente siendo testado en Fase I de la clínica. Debido a la experiencia de otros ensayos clínicos empleando adenovirus oncolíticos y a la nuestra, se conocen diferentes factores que disminuyen la eficacia en pacientes y éstos pretenden abordar en este proyecto. Dichos factores incluyen: (a) pre-exposición e inmunidad contra adenovirus 5 en los humanos, (2) falta de llegada al tumor y (3) una subsecuente diseminación intratumoral limitada debido a los altos niveles de matriz extracelular. VCN-01 es un adenovirus oncolítico que ya tiene algunas de estas propiedades, tales como la replicación selectiva en tumores, expresión de hialuronidasa que degrada la matriz extracelular y el remplazo del sitio de unión a heparan sulfato glicosaminoglicano (HSG) del shaft de la fibra por un sitio de unión a integrinas (RGDK) para incrementar la llegada a tumor. Estudios pre-clínicos de toxicología y biodistribución realizados en ratones y hámsteres han demostrado la selectividad y seguridad del producto VCN-01. Además VCN-01 ha demostrado una buena eficacia en diferentes modelos tumorales



Generalitat de Catalunya
Departament d'Empresa i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE DOCTORATS INDUSTRIALS

de melanoma y cáncer pancreático en ratones inmunodeficientes e inmunocompetentes de hámster (Rodríguez-García A et. al, Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1406-18). Este proyecto pretende mejorar a VCN-01 para que evada los anticuerpos neutralizantes, tenga una mejor llegada a tumor, el cual sería el segundo candidato clínico de VCN Biosciences SL.

Objetivos: Realizar diferentes modificaciones genéticas en un adenovirus oncolítico para mejorar su eficacia antitumoral y seleccionar el mejor candidato clínico. Las modificaciones genéticas del adenovirus oncolítico tienen como objetivo los siguientes elementos terapéuticos:

- Replicación Selectiva en el tumor
- Protección frente los anticuerpos neutralizantes contra el adenovirus
- Incrementar la llegada a tumor comparando diferentes modificaciones genéticas
- Incrementar el esparcimiento del virus intratumoralmente
- Incrementar la quimiosensibilización

Una vez obtenidos las diferentes versiones de los nuevos adenovirus oncolíticos se evaluará:

- Llegada al tumor en presencia y ausencia de anticuerpos neutralizantes in vivo
- Eficacia antitumoral en diferentes modelos in vivo, con los virus solos y en presencia de quimioterapia
- Compatibilidad de los diferentes mecanismos (ensayos in vitro para demostrar citotoxicidad tumoral, infección tumoral, selectividad tumoral vs. células normales, cinética de producción viral, producciones virales, estabilidad genética, expresión transgénica y funcionalidad, capacidad de evasión de anticuerpos neutralizante in vitro)
- Seleccionar el mejor candidato
- Toxicidad y Biodistribución in vivo del candidato elegido

Centros Participantes:

Colaboración entre VCN Biosciences, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y Universitat de Barcelona.

Actualmente VCN Biosciences está desarrollando preclínicamente diferentes candidatos y clínicamente un primer adenovirus oncolítico con replicación selectiva en células tumorales (VCN 01) para el tratamiento de tumores con altos niveles de matriz extracelular, y dispone de experiencia para llevar a cabo el desarrollo clínico de este tipo de productos.

Por su parte, el grupo de investigación del Dr. Ramon Alemany, del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Es un grupo de referencia en la manipulación genética de adenovirus que dispone de las herramientas más sofisticadas para la inclusión de diferentes mutaciones e inserciones en la posición deseada dentro del genoma del adenovirus humano. El grupo dispone de amplia experiencia en la generación de adenovirus oncolíticos que se replican selectivamente en células tumorales y en la evaluación del perfil de toxicidad y actividad antitumoral de este tipo de agentes.

La Universidad de Barcelona es la universidad pública principal de Cataluña, con el mayor número de estudiantes y la oferta formativa más amplia y completa. Además, es el principal centro de investigación universitario del Estado y uno de los más importantes de Europa, tanto por el número de programas de investigación como por la excelencia lograda en este terreno. Estrechamente vinculada a la historia de Barcelona y de Cataluña, la UB combina los valores de la tradición con el hecho de ser una institución innovadora y de excelencia en el ámbito docente.



Generalitat de Catalunya
Departament d'Empresa i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca