



3.7.6 Translational Research In Pediatric Oncology, Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy Group

Publications: **19**

Q1: **5**

COMPOSITION

Antonio Pérez Martínez. Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz

Cristina Aguirre Pórtoles. Investigadora Predoctoral. Project Manager. FIBHULP

Karima Al-Akioui Sanz. Investigadora Predoctoral. FIBHULP

Halin Bareke. Investigadora Postdoctoral. FIBHULP

David Bueno Sánchez. Facultativo Especialista de Área en Pediatría, Oncología y Hematología. Hospital Universitario La Paz

Adela Escudero López. Facultativo Especialista de Área en Genética. Hospital Universitario La Paz

Berta González Martínez. Facultativo Especialista de Área en Pediatría. Hospital Universitario La Paz

Elisa Izquierdo Delgado. Investigadora Postdoctoral. FIBHULP

Pilar Guerra García. Facultativo Especialista de Área en Pediatría, Oncología y Hematología. Hospital Universitario La Paz

Carla Martín Cortazar. Investigadora Postdoctoral. FIBHULP

Laura Martín Fernández. Asistente Ejecutiva. FIBHULP

Isabel Martínez Romera. Facultativo Especialista de Área en Pediatría. Hospital Universitario La Paz

Carmen Mestre Durán. Investigadora Predoctoral. FIBHULP

Jordi Minguillón Pedreño. Investigador Postdoctoral. FIBHULP

Alfonso Navarro Zapata. Investigador Predoctoral. Hospital Universitario La Paz

Beatriz Ruz Caracuel. Investigadora Bioinformática. Hospital Universitario La Paz



Pedro María Rubio Aparicio. Facultativo Especialista de Área en Pediatría, Oncología y Hematología. Hospital Universitario La Paz

Sonsoles San Román Pacheco. Facultativo Especialista de Área en Pediatría, Oncología y Hematología. Hospital Universitario La Paz

STRATEGIC OBJECTIVE

Our research program focuses on the molecular and immunological characterization of childhood cancer; the development of cell therapies, primarily through the susceptibility of tumor cells to Natural Killer cells; and the optimization of hematopoietic stem cells transplantation.

RESEARCH LINES

- Analysis of solid/hematological tumors samples to determine their susceptibility to cell therapy, at functional, protein expression and genetic level.
- Cell therapy with activated NK cells in childhood cancer.
- Hematopoietic progenitor transplantation as a platform for cell therapy.
- Cell therapy with memory T lymphocytes as adoptive immunotherapy in transplantation of haematopoietic progenitors.



- Optimization of cell therapy by the generation of an NKG2D antigenic chimeric receptor (NKG2DCAR). Evaluation of its specificity, persistence and activity (in vitro and in vivo) for the treatment of childhood cancer.
- Induction of immunological tolerance in solid organ transplantation through the induction of hematopoietic mixed chimerism by cell therapy.
- Optimization of CAR T cell therapy using nanotechnology and epigenetic regulators.

- Development of academic clinical trials and collaborations with the pharmaceutical industry as a strategy for the development of new therapies more effective and with fewer side effects in childhood cancer.
- Cell therapy with cytokine induced-memory like NK cells for pediatric solid tumors.
- Cell therapy with memory T lymphocytes from COVID-19 convalescent donors as an innovative therapy for COVID-19.

RESEARCH ACTIVITY

● Doctoral theses

Fernández Martín A. Evaluation of CD45RA T Cells redirected with the chimeric antigen receptor NKG2D as a treatment for acute pediatric leukemia[dissertation]. Madrid: UAM: 2022(20/05/2022).

Director: Pérez Martínez A.

● Degree Final Theses

del Val Rey I. Conditioning regimen in pediatric acute lymphoblastic leukemia: total body irradiation, yes or not?[dissertation]. Madrid: UAM: (26/05/2022).

Director: Pérez Martínez A.

Martín Morales L. New therapeutic strategies in high grade central nervous system pediatric tumors[dissertation]. Madrid: UAM: (22/07/2022).

Director: Pérez Martínez A.

● Master Theses

López Peligros MI. Study of accessibility of drugs targeted to the pediatric population in relapse or refractory scenarios[dissertation]. Madrid: Universidad Francisco de Vitoria: (01/09/2022).

Director: Pérez Martínez A.

● Publications

• del Rosal T, Quintana-Ortega C, Deya-Martínez A, Soler-Palacín P, Goycochea-Valdivia WA, Salomón N, Pérez-Martínez A, Alsina L, Martín-Nalda A, Alonso L, Neth O, Bravo-Gallego LY, Gonzá-

lez-Granado LI, Méndez-Echevarría A. Impact of cytomegalovirus infection prior to hematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of immunity. *Eur J Pediatr.* 2022; 181(11): 3889-98. Article. IF: 3.6; Q1

- Platero L, García-Sánchez P, Sainz T, Calvo C, Iglesias I, Esperón F, de la Fuente R, Frauca E, Pérez-Martínez A, Méndez-Echevarría A. Pets for pediatric transplant recipients: To have or not to have. *Front Vet Sci.* 2022; 9: 974665. Article. IF: 3.2; D1
- Gutiérrez-Jimeno M, Panizo-Morgado E, Calvo-Imirizaldu M, Galán-Gómez V, Escudero-López A, Patino-García A. Case report: the value of genomic analysis in a case of megakaryoblastic leukemia with atypical initial manifestation. *Front Pediatr.* 2022; 10: 875510. Article. IF: 2.6; Q2
- Grasa C, Ochoa B, Baquero-Artigao F, San Román S, Galán-Gómez V, del Rosal T, Calvo C, Pérez-Martínez A. Disseminated tuberculosis infection in a CAR T-cell recipient. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(7): e29615. Letter. IF: 3.2; Q2
- Casado-López E, Rey-García J, Galán-Gómez V, Pozo-Kreillinger JJ, Pérez-Martínez A. VE1 immunohistochemistry to determine BRAFV(600E) mutation in Langerhans-cell histiocytosis. *An Pediatr.* 2022; 97(5): 352-4. Letter. IF: 2.1; Q3
- Astigarraga I, García-Obrégón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, Iturrate CRV, Reggiori ML, Carrillo TM, Torrent M. Langerhans cell histiocytosis. *Advances in pathogenesis and clinical practice.* *An Pediatr.* 2022; 97(2): 130. Article. IF: 2.1; Q3
- Gómez VG, González B, Vasserot I, Mirones I, Pérez-Martínez A. Building a CAR-T cell therapy program in a pediatric hemato-oncology department. Preliminary data. *An Pediatr.* 2022; 97(2): 131-4. Letter. IF: 2.1; Q3
- Fernández A, Pérez-Martínez A, Escudero A, Mirones I, González B, de Paz R, Matamala N, Clares L, Navarro A, Galan V, Martínez-Romera

I, Martínez-López J, Leivas A, Vales-Gómez M, Ferreras C, Fernández L. Infusion of haploidentical NKG2D-CAR-TCD45RA- cells in two pediatric patients with advanced relapsed and refractory acute leukemia was safe but achieved no clinical benefits. *Leukemia Lymphoma.* 2022; 63(8): 1970-4. Letter. IF: 2.6; Q3

- Olivas-Mazón R, Bueno D, Sisinni L, Mozo Y, Casado-Abad G, Martínez AP. A retrospective study of treosulfan versus busulfan-based conditioning in pediatric patients. *Eur J Haematol.* 2022; 109(5): 474-82. Article. IF: 3.1; Q3
- Gargallo P, Bautista F, Juan-Ribelles A, Izquierdo E, Soriano A, de Rojas T, Escudero A, Lavarino C, Solano P, Hladun R, Rubio-San-Simón A, Martínez-Romera I, Calabria I, Olaciregui NG, Castañeda-Heredia A, de Álava E, Pérez-Martínez A, Astigarraga I, Patiño-García A, Alonso J, Fernández-Teijeiro A, Canete A, Moreno L. Current status of precision medicine in pediatric oncology in Spain: a consensus report by the Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology (SEHOP). *Clin Transl Oncol.* 2022; 24(5): 809-15. Article. IF: 3.4; Q3
- Ochoa-Fernández B, Galán-Gómez V, Mestre C, González-Vicent M, Pascual A, Alonso L, Regueiro A, Plaza M, Hurtado JMP, Benito A, Fuster JL, Bueno D, Mozo Y, Vicario JL, Balas A, Sisinni L, de Heredia CD, Pérez-Martínez A. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric and adolescent patients: A study of the Spanish hematopoietic stem cell transplantation group (GETH). *Med Clin-Barcelona.* 2022; 159(9): 411-9. Article. IF: 3.9; Q2
- Martínez-Romera I, Galán-Gómez V, González-Martínez B, García PG, Pacheco SS, Sánchez DC, del Castillo YM, Sánchez DB, Sisinni L, Guerrero AG, Damaso SC, Zapardiel ES, Caracuel BR, Pérez AB, Pérez-Martínez A. CD19+lineage chimerism, an early biomarker after anti-CD19 CAR-T cell therapy in patients previously receiving a

hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13: 960412. Article. IF: 7.3; Q1

- Bastos-Oreiro M, Gutiérrez A, Reguera JL, Iacoboni G, López-Corral L, Terol MJ, Ortiz-Maldonado V, Sanz J, Guerra-Domínguez L, Bailén R, Mussetti A, Abrisqueta P, Hernani R, Luzardo H, Sancho JM, Delgado-Serrano J, Salar A, Grande C, Bento L, de Villambrosia SG, García-Belmonte D, Sureda A, Pérez-Martínez A, Barba P, Kwon M, García-Sancho AM. Best treatment option for patients with refractory aggressive b-cell lymphoma in the car-t cell era: real-world evidence from GELTAMO/GETH Spanish Groups. *Front Immunol.* 2022; 13: 855730. Article. IF: 7.3; Q1
- Escudero A, Takagi M, Auer F, Friedrich UA, Miyamoto S, Ogawa A, Imai K, Pascual B, Vela M, Stepensky P, Yasin L, Elitzur S, Borkhardt A, Pérez-Martínez A, Hauer J. Clinical and immunophenotypic characteristics of familial leukemia predisposition caused by PAX5 germline variants. *Leukemia.* 2022; 36(9): 2338-42. Letter. IF: 11.4; D1
- Victor GG, Nerea M, Beatriz RC, Paula VS, Barbara OF, Pilar GG, Alicia PS, Jordi M, Berta G, Isabel MR, Sonsoles SP, Pablo EM, Adrian IN, Antonio PM, Adela EL. Advanced molecular characterisation in relapsed and refractory paediatric acute leukaemia, the key for personalised medicine. *J Pers Med.* 2022; 12(6): 881. Article. Not Indexed
- Escudero A, Ferreras C, Rodríguez-Salas N, Corral D, Rodríguez L, Pérez-Martínez A. Cancer predisposing syndrome: a retrospective cohort analysis in a pediatric and multidisciplinary genetic cancer counseling unit. *Int J Clin Oncol.* 2022; 27(5): 992-1000. Article. IF: 3.3; Q3
- Neumann E, Schreeck F, Herberg J, Aigrain EJ, Maitland-van der Zee AH, Pérez-Martínez A, Hawcutt DB, Schaeffeler E, Rane A, de Wildt SN, Schwab M. How paediatric drug development and use could benefit from OMCs: A c4c expert group white paper. *Brit J Clin Pharmacol.* 2022; 88(12): 5017-33. Review. IF: 3.4; Q2



1 Introduction

2 Executive Summary

3 Information Groups by Area

4 Associated Clinicians

- Rubio-Azpeitia E, Pérez-Corral AM, Dorado-Herrero N, Monsalvo S, Pérez-Balsera G, Fernández-Santos ME, Kwon M, Oarbeascoa G, Bastos-Oreiro M, Falero C, Izquierdo CP, Muñoz-Martínez C, Pérez-Martínez A, Díez-Martín JL, Anguita J. Clinical grade production of IL-15 stimulated NK cells for early infusion in adult AML patients undergoing haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Transfusion*. 2022; 62(2): 374-85. Article. IF: 2.9; Q3
- Lapena LM, Caldas MCS, Ramírez C, Basilio MS, Junco PT, Rodríguez-Laguna L, Martínez-González V, Marín-Manzano E, Pérez-Martínez A, López-Gutiérrez JC. Larotrectinib as an effective therapy in congenital infantile fibrosarcoma: report of two cases. *European J Pediatr Surg Rep*. 2022; 10(1): E76-9. Article. IF: 0.6; Q4

● Research projects

Pérez Martínez A. Ensayo clínico fase II de infusión intratumoral/intraventricular de células CART-NKG2D o NKIL15 en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores de alto grado recurrentes/refractarios del sistema nervioso central (CINK-CAR) (ICI19/00052). ISCI. 2020-2023.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Infusión de células natural killer aloreactivas o estimuladas post trasplante haploidentico de progenitores hematopoyéticos en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas (PHINK) (PI18/01301). ISCI. 2019-2023.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Diseño del receptor antigenico quimerico NKG2D (CAR-NKG2D) como terapia celular en los sarcomas infantiles. Ong Otromundoesposible. 2019-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Analisis genetico, trasncriptómico y proteómico para identificar antígenos diana de terapia CAR T en leucemia mielomonocítica juvenil. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2021-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Minguillon Pedreño J. Desarrollo de una terapia CAR T específica para la enfermedad rara: leucemia mielomonocítica juvenil. Fundación Leucemia y Linfoma. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Entrenamiento cognitivo a través del juego tecnologico para mejorar los efectos cognitivos relacionados con el tratamiento del cáncer infantil(winners o super-vivientes). Fundación Juegaterapia. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Braintruck: turning car t therapy into iil18 truck as treatment for pediatric central nervous system tumors. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Memory-like NK cells: a new therapy for ewing sarcoma (MEMO4ewing). Fundación Cris Contra el Cáncer. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Implementing magnetic targeting of nano-guided immune cells (IMAGINE). Fight Kids Cancer-European Cancer Foundation. 2021-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Implementación de una escala pediátrica de valoración de alerta temprana en pacientes pediátricos hospitalizados con patología hemato-oncológica y trasplante de progenitores hematopoyéticos como plan de mejora de la calidad y seguridad asistencial. Fundación Aladina. 2020-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Ensayo clinico en fase t memoria expresando un receptor chimérico antigenico con especificidad NKG2D en niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcoma avanzado. Fundación Asociación Española Contra el Cáncer. 2019-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Rubio Aparicio PM. Actualización y renovación de la actividad en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Universitario La Paz. Varios. 2012-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Inmunoterapia en neoblastomas pediátricos: tratamiento dirigido a las células tumorales iniciadoras de la metástasis. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2019-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Receptor antigenico quimerico NKG2D para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia aguda y leucemia mielomonocítica juvenil: validación escala clínica y primer estudio de seguridad en pacientes. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2019-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Estudio mediante tecnología de alto rendimiento de la predisposición hereditaria al cáncer infantil. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2017-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Ensayo clinico fase I/II, multicentrico abierto, de infusión de células NK activadas para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcomas. Estudio sankoma. Fundación la Sonrisa de Alex. 2017-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Unidad de investigación y de terapias avanzadas en hematocología infantil. Fundación Cris Contra el Cáncer. 2016-Ongoing.





Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Inmunoterapia en sarcomas: combinación del anticuerpo anticxcr4 y la terapia celular NK. Fundación la Sonrisa de Alex. 2016-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Sehop-pencil study personalised medicine for cancer in children in Spain (PMP21/00073). ISCIII. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Academic approach using CAR-T in hematological malignancies with unmet medical needs in children and AYA: feasibility, safety and efficacy study (ReALL_CAR-T) (PI22/01226). ISCIII. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Inmunovacter-CM. Regulation of the inflammatory response and dynamics of immunity in COVID-19 and immunocompromised patients from different risk populations. New therapeutic approaches. Fondo Europeo de Desarrollo Regional. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

Pérez Martínez A. Genetic, transcriptomic and proteomic analysis for the identification of target antigen for CART therapy in juvenile myelomonocytic leukemia (CART-JMML). Fundación Cris Contra el Cáncer. 2022-Ongoing.

Management centre: FIBHULP

● Cibers and Retics

Pérez Martínez A. RICORS - Terapias avanzadas (RD21/0017/0025). ISCIII. (01/01/2024). FIBHULP

● Clinical trials

Bueno Sánchez D. Estudio de fase III, abierto, de un solo grupo y con dosis repetidas, para evaluar la seguridad y tolerabilidad, la

farmacocinética y la actividad antiviral de maribavir para el tratamiento de la infección por el citomegalovirus (cmv) en niños y adolescentes que han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct) o un trasplante de órgano sólido (tos).

Type: Clinical Trials, phase III. 2022.084.

Sponsored by: Takeda Development Center Americas.

Signed date: 23/05/2022

Bueno Sánchez D. Un estudio de fase III, abierto, de un solo grupo, multicéntrico de ravulizumab junto al mejor tratamiento sintomático en participantes pediátricos (de 1 mes a <18 años) con microangiopatía trombótica (mat) después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (tcmh).

Type: Clinical Trials, phase III. ANEXO 2 5653

Sponsored by: Alexion Pharmaceutical Inc.

Signed date: 06/04/2022

Guerra García P. Estudio en fase I/II de la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar de relatlimab más nivolumab en participantes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma de hodgkin clásico y linfoma no hodgkin recurrentes o resistentes.

Type: Clinical Trials, phase I. 6056.

Sponsored by: Bristol-Myers Squibb International Corporation (Bmsic).

Signed date: 17/05/2022

Guerra García P. Estudio fase 1b, abierto, de un solo brazo de tratamiento con epcoritamab en pacientes pediátricos con neoplasias de células b maduras recidivantes/refractarias.

Type: Clinical Trials, phase I. 6059 M20-429

Sponsored by: Abbvie Deutschland Gmbh & Co. Kg.

Signed date: 24/02/2022

Pérez Martínez A. EBMT car-t data collection initiative at spanish car-t sites.

Type: Clinical Trials, phase . 2022.125.

Sponsored by: Ebmt European Society For Blood and Marrow Transplantation.

Signed date: 23/05/2022

Pérez Martínez A. Ensayo clínico fase I/II, multicéntrico, abierto, de infusión de células nk activadas para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcomas.

Type: Clinical Trials, phase II. 4917.

Sponsored by: Pérez Martínez, Antonio.

Signed date: 10/10/2022

Pérez Martínez A. Entrenamiento cognitivo a través del juego tecnológico para mejorar los efectos adversos cognitivos relacionados con el tratamiento del cáncer infantil (winners o super-vivientes).

Type: Clinical Trials, phase. 2022.301.

Sponsored by: Pérez Martínez, Antonio.

Signed date: 08/08/2022

Pérez Martínez A. Entrenamiento cognitivo a través del juego tecnológico para mejorar los efectos adversos estudio aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento de galinpepimut-s (gps) en monoterapia, en comparación con el mejor tratamiento disponible seleccionado por el investigador, en sujetos con leucemia mieloide aguda que han alcanzado la remisión completa tras un tratamiento de rescate de segunda línea.

Type: Clinical Trials, phase . 2022.405.

Sponsored by: Pérez Martínez, Antonio.

Signed date: 10/08/2022

Pérez Martínez A. Estudio fase 2 de erdafitinib en pacientes con tumores sólidos avanzados y determinadas alteraciones del gen fgfr.

Type: Clinical Trials, phase III. 6079 42756493CAN2002.

Sponsored by: Janssen Cilag International Nv.

Signed date: 22/02/2022

Rubio Aparicio PM. Estudio de fase 2, aleatorizado, sin enmascaramiento, en el que se evalúa abemaciclib en combinación con

irinotecán y temozolomida en participantes con sarcoma de ewing recidivante o resistente al tratamiento.

Type: Clinical Trials, phase II. 2022.592.

Sponsored by: Eli Lilly Co Uk Ltd.

Signed date: 13/09/2022

Rubio Aparicio PM. Estudio de fase I, abierto, de grupos paralelos para investigar la seguridad, la tolerabilidad, la eficacia y la farmacocinética de olaparib en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

Type: Clinical Trials, phase I. 2022.689.

Sponsored by: Astrazeneca Ab.

Signed date: 28/10/2022

● Patents and trademarks

Pérez Martínez A, Ferreras Puente C,B, inventors; UAM, FIBHULP, Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), Fundación de la Comunitat Valenciana para la gestión del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), assignees. Memory T cells as adoptive cell therapy for viral infections. EP20382850.4 (EP3974029), PCT/EP2021/076516; 2020 September 25.

Mayán Santos M, Acea Nebriil B, Varela Eirín M, Rodríguez-Candela Mateos M, Díaz Carballa CC, Fonseca Capdevila E, Barrio LC, Escudero López A, inventors; Fundación Profesor Novoa Santos- Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), assignees. Composición para el tratamiento de los efectos secundarios de la radioterapia y/o quimioterapia. PCT/ES2020/070269; 2020 April 27

Vela Cuenca M, González Navarro P, Valentín Quiroga J, Escudero López A, Pérez Martínez A, Fernández Casanova L, inventors; FIBHULP, CNIO, assignees. Anti-CXCR4 antibody combined with activated and expanded natural killer cells for cancer immunotherapy. 62/642,313 US Provisional Application, IB2019/052042; 2018 March 13