

Proyecto CRIS de Biomateriales en Inmunoterapia: Programa CRIS Out-Back 2022

Investigadora: Dra. Nuria Lafuente

Centro: Harvard University - Wyss Institute, Boston / Hospital Universitario de La Princesa, Madrid



Introducción

La inmunoterapia irrumpió con fuerza hace una década en el mundo del tratamiento contra el cáncer. No obstante, no es efectiva en todos los pacientes, y otros se acaban volviendo resistentes. Hay otras limitaciones, como que en algunos pacientes los efectos secundarios son severos, o el elevado coste de estos tratamientos.

En este contexto, la utilización de biomateriales representa una gran oportunidad. Se trata de materiales que pueden actuar en nuestro organismo sin crear un rechazo. Y en este caso pueden servir para empaquetar compuestos y moléculas que produzcan una respuesta inmunitaria contra el tumor, con la enorme ventaja de



que se puede controlar dónde y cuándo depositan su carga. Es decir, pueden servir para trasladar los tratamientos directamente a las células tumorales, liberar controladamente su contenido, y de esta manera disminuir los efectos secundarios (y el coste) de la terapia.

El proyecto

La Dra. Nuria Lafuente es experta en biomateriales. En este proyecto diseñará y sintetizará unas nanopartículas biodegradables que servirán para empaquetar tratamientos inmunológicos, trasladarlos por el organismo y depositarlos en los lugares correctos. Una vez desarrollados, los probarán en modelos de laboratorio basados en tumores humanos, como linfomas o melanoma.

Estos paquetes son un enfoque ingenioso y muy innovador que proporciona muchas ventajas. Una de las más importantes es la posibilidad de que se puede utilizar estas mismas nanopartículas para empaquetar tratamientos diferentes, y personalizar las terapias. Enfoques como los de la Dra. Lafuente pueden dar el impulso que necesita la inmunoterapia para terminar de consolidarse como uno de los mayores pilares en la lucha contra los tumores.

Avances recientes

Si queremos dirigir las terapias hacia los tumores, es importante que identifiquemos factores que están alterados en la zona del tumor, y no en los tejidos sanos. Así podemos hacer que nuestras terapias viajen específicamente a las zonas donde hay que actuar. Uno de esos factores, en muchos tumores, es el pH del tejido tumoral, es decir, lo ácida que es la zona en el que crece el tumor.

Con esto en mente, la Dra. Lafuente ha estado trabajando con un tipo de molécula (denominada pH low insertion peptide, o pHLIP), que es capaz de modificar su forma en función del pH que tiene alrededor. Eso hace que en tejidos poco ácidos (como los normales), tenga una forma más o menos fluida, pero cuando el tejido es ácido (como en muchos tumores), se transforma: adquiere una forma de sacacorchos que le ayuda a insertarse en la superficie de las células tumorales. Esto de por sí no afecta a la célula tumoral, pero la Dra. Lafuente ha logrado modificar estas moléculas para que cuando se inserten en la superficie de las células tumorales provoquen su muerte gracias a dos elementos clave:

- **Un fármaco quimioterapéutico (Paclitaxel)**, que elimina a la célula tumoral y genera inmunogenicidad.
- **Una molécula**, que actúa como “señal de alarma” que avisa al sistema inmunitario de que ahí hay células tumorales que eliminar.

Ambos compuestos están unidos al péptido-sacacorchos mediante unas uniones especiales diseñadas para romperse únicamente en el entorno tumoral, lo que permite que el tratamiento sea más específico contra el tumor y minimiza los efectos adversos. Nuria ha logrado ajustar este biomaterial para liberar el tratamiento en 7, 14 o 21 días, según las necesidades del tipo de tumor (por ejemplo, liberación más rápida para tumores de melanoma, que crecen con gran agresividad, y más lenta para modelos de cáncer de mama, que suele crecer más lento).

Actualmente está realizando **estudios en modelos animales** con estos biomateriales, para ajustar la dosis y analizar el funcionamiento de terapia y el ambiente que rodea al tumoral. En ensayos preliminares con dosis bajas administradas directamente en el tumor, ya se observaba un menor crecimiento tumoral y una mejora en la supervivencia, lo que anticipa resultados prometedores para las próximas fases del estudio.

Además, la Dra. Lafuente ha presentado su trabajo en congresos internacionales, como el de la **Controlled Release Society (Filadelfia, julio 2024)**, centrada en la administración y liberación de fármacos. Asimismo, dará una charla en el **Real Colegio Complutense de Harvard** sobre el potencial de estos biomateriales en inmunoterapia y ha sido invitada a realizar una **revisión científica** en la revista *Advanced Nanotechnology* sobre el uso de biomateriales para terapias celulares en cáncer.



Hazte socio



También está explorando la **posibilidad de patentar su estrategia**, especialmente por las modificaciones químicas realizadas a los enlaces de liberación de los fármacos, algo que podría convertir este enfoque en una plataforma terapéutica versátil y transferible.

En paralelo, colabora en otros proyectos punteros, como uno sobre regeneración ósea a partir de activación inmune (actualmente en revisión en *Nature Biomedical Engineering*), y otro sobre cómo la edad influye en la eficacia de vacunas terapéuticas en modelos animales, un trabajo con gran potencial para entender los cambios en la respuesta inmune con el envejecimiento.