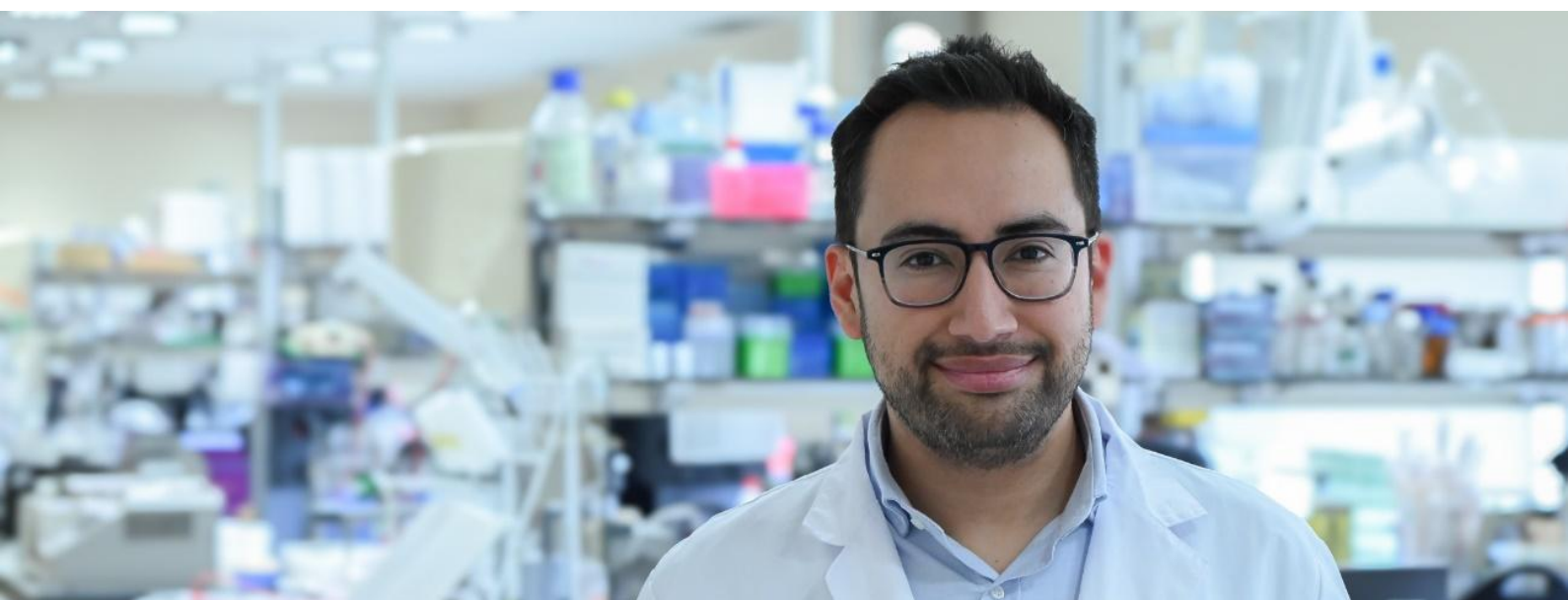




Proyecto CRIS de CAR-T en Mieloma Múltiple: Programa CRIS de Médico Traslacional 2023

Investigador: Dr. Luis Gerardo Rodríguez-Lobato
Centro: Hospital Clínic, Barcelona



Introducción

El mieloma múltiple es el segundo tumor de la sangre más frecuente, pero lamentablemente sigue siendo incurable en muchos casos, especialmente en los pacientes con enfermedad que recae o que resiste a los tratamientos.

La terapia con células CAR-T ha supuesto un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades de la sangre como el mieloma. Consiste en células del sistema inmunitario (linfocitos T) modificadas con un radar/detector que les permite encontrar y destruir a las células tumorales. Esto lo hacen porque son capaces de detectar una molécula que sabemos que está en las células que queremos atacar (en este caso el mieloma)

Actualmente hay aprobados tratamientos con CAR-T para el mieloma múltiple, y han proporcionado unas respuestas espectaculares: Entre el 70-90% de los pacientes mejoran. No obstante, muchos de estos pacientes vuelven a recaer, por lo tanto, es fundamental que mejoremos estos tratamientos con CAR-T.

El proyecto

El Dr. Luis Gerardo Rodríguez trabaja en diseñar y probar la eficacia de unos CAR-T mucho más avanzados que los actuales. Gracias a su experiencia y la de su laboratorio están desarrollando CAR-T contra el mieloma con varias mejoras:

Por un lado, no solo detectan una molécula del tumor, sino que reconocen dos. Esto hace que, si los tumores ocultan una de ellas, el CAR-T siga siendo eficiente. Además, han diseñado el detector de estas células de una manera que sea mucho más sensible, y consiga encontrar mejor a las células tumorales.

Pero, además, están aplicando a estas células CAR-T otras mejoras que le ayudarán a permanecer activo más tiempo en el organismo, no inactivarse, y funcionar incluso si los tumores emiten señales que inactivarían a otros linfocitos.

El objetivo de este proyecto consiste en lograr nuevas terapias CAR-T contra el mieloma múltiple que sean más eficaces, más duraderas y funcionen incluso en pacientes a los que no les funcionan los CAR-T convencionales.



Avances recientes

Durante los últimos meses, el equipo liderado por el Dr. Luis Gerardo Rodríguez-Lobato ha logrado avances significativos en el desarrollo de terapias CAR-T de nueva generación para el tratamiento del mieloma múltiple. De hecho, tras usar terapia CAR-T, en muchas ocasiones se producen recaídas, ya con muy mal pronóstico. Esto se observa menos en otros cánceres de la sangre, y la cuestión es entender por qué: ¿Es una razón que debemos encontrar dentro de las mismas células de mieloma? O, por el contrario, ¿es por el ambiente que rodea a estas células? De ahí la necesidad de investigación en este campo y el desarrollo de mejores CAR-T para este tipo de cáncer en particular

1. Optimización de la estructura del CAR-T

Uno de los logros más destacados del grupo ha sido la modificación del **trozo del receptor (radar)** que se



inserta en la superficie de los linfocitos T, un fragmento clave para la activación y supervivencia del linfocito T una vez que detecta a la célula tumoral.

Esta modificación se ha probado tanto en experimentos **in vitro** (con células en cultivo) como en modelos animales (**in vivo**), y los resultados han sido muy

positivos: el nuevo diseño no solo mantiene la eficacia frente a las células de mieloma, sino que también presenta una **mayor potencia y menor toxicidad** en comparación con versiones anteriores. Gracias a estos resultados, el equipo ha ampliado esta línea de investigación con nuevos estudios para analizar la activación de los genes y el metabolismo celular para profundizar en los mecanismos implicados. Los resultados son tan buenos que ya se está preparando una **publicación científica** para difundir estos resultados.

2. Desarrollo de un segundo CAR-T contra otras dianas del mieloma

El equipo también ha desarrollado un segundo CAR-T dirigido contra un punto débil del tumor para el que aún no se había desarrollado este tipo de terapia: la **proteína FCRL5**, cuya recientemente detectada en células de mieloma. Esta estrategia consiste en tener más sitios por los cuales atacar al mieloma, especialmente en pacientes en los que el tumor ha ocultado otras dianas más clásicas.

Esta línea de trabajo está avanzando y equipo está actualmente **poniendo a punto los experimentos**, para introducir mejoras técnicas similares a las ya aplicadas con éxito en el primer CAR-T.

3. Relevancia clínica y futura aplicabilidad

Estos avances no solo aportan **mejoras técnicas** en el diseño de las terapias CAR-T, sino que abren la puerta a terapias más resistentes y adaptadas a casos clínicos especialmente complejos, como los pacientes con **mieloma extramedular** (cuando las células tumorales escapan del entorno de la médula ósea y forman tumores en otros órganos o tejidos). Este tipo de mieloma tiene un pronóstico peor y es más difícil de tratar, por lo que contar con CAR-T más eficaces, y duraderos sería un avance clínico de enorme impacto.

Además, el equipo está generando datos moleculares muy valiosos que podrían facilitar la identificación de **señales que nos permitan predecir la respuesta** y nos informen de cómo están respondiendo los pacientes a la terapia CAR-T (lo que denominamos biomarcadores) y así ayudar a las decisiones de los médicos en el futuro.

En resumen, los avances del proyecto están superando las expectativas iniciales. No solo se están cumpliendo los objetivos propuestos, sino que los buenos resultados están permitiendo **ampliar el alcance de la investigación**, y aumentar el potencial del proyecto para ofrecer nuevas soluciones terapéuticas frente a un tipo de cáncer que sigue necesitando tratamientos más eficaces y personalizados.