



Proyecto CRIS de Nuevas Estrategias de Inmunoterapia: Programa CRIS Out-Back 2023

Investigadora: Dra. Lucía Gandullo

Centro: Francis Crick Institute, Londres / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla



Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer ha supuesto una revolución en cómo concebimos el cáncer y cómo lo tratamos. Este tipo de tratamientos (hay decenas de tipos diferentes) tienen en común el intentar que las células de nuestro sistema inmunitario consigan eliminar a los tumores. No obstante, la inmunoterapia tiene muchos retos aún por delante. Uno de ellos es que no funciona a todos los pacientes, y no se consigue

impulsar una correcta respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

Muchas estrategias de inmunoterapia se centran en unas células llamadas linfocitos T. Estos linfocitos son los que, si conseguimos activarlos, destruirán a las células tumorales.

El problema radica, precisamente, en activarlos. Normalmente, de esto se encargan unas células llamadas dendríticas; cuando encuentran restos de una célula tumoral acuden rápidamente a activar a los linfocitos. Pero, ¿habría alguna manera de hacer más eficiente este proceso? ¿Qué otras células ayudasen a activar a los linfocitos?

El proyecto

La Dra. Lucía Gandullo trabaja en unas moléculas creadas por ingeniería genética, que consiguen hacer que otras células (además de las dendríticas) tomen restos de células tumorales y activen a los linfocitos T, con la idea de volver la respuesta inmunitaria más sólida y duradera.

En este proyecto la Dra. Gandullo realiza los experimentos necesarios para comprobar la efectividad de estas moléculas, y comprobar si, efectivamente, mejoran las respuestas frente a los tumores, algo que podría tener un enorme impacto en la manera en el campo de la inmunoterapia y mejorar los tratamientos de los pacientes.



Últimos avances

Durante el último año, el trabajo de la Dra. Lucía Gandullo se ha centrado en desarrollar nuevas estrategias para potenciar la inmunoterapia contra el cáncer, explorando vías poco convencionales para reforzar la activación de los linfocitos T, las verdaderas tropas de élite del sistema inmunitario.

Lucía forma parte del laboratorio del Dr. Caetano Reis e Sousa en el Francis Crick Institute, y colabora activamente con la *spin-off* biotecnológica **Adendra Therapeutics**, nacida del mismo grupo. En esta línea, está explorando cómo aprovechar los **cuerpos necróticos tumorales** (trozos celulares generados cuando las células tumorales mueren) como desencadenantes de una potente respuesta inmunitaria, al ser encontrados por unas células del sistema inmunitario que actúan como agentes infiltrados, las células dendríticas.



Uno de los grandes logros del grupo ha sido identificar un elemento de estos trocitos de células muertas. Restos del esqueleto celular, lo que se denomina filamentos de actina. Lo interesante es que estos trozos de esqueleto celular suelen atraer mucho a ciertas células del sistema inmunitario, particularmente a las células dendríticas que comentábamos antes. Por eso se han planteado una innovadora manera de disparar la respuesta inmunitaria: Lucía está diseñando **anticuerpos específicos** que se unan a esos trozos de esqueleto; son como una especie de flechas teledirigidas a las que se les puede poner una bandera para que las vean mejor las células dendríticas y desarrollen una respuesta frente al tumor. Sobre esta base, están diseñando anticuerpos que sean capaces de dirigir la respuesta inmune incluso hacia **tumores fríos**, es decir, aquellos que apenas son reconocidos por el sistema inmunitario.

Validación in vivo y nuevas dianas

El equipo ha dirigido sus esfuerzos también hacia el desarrollo de otros **anticuerpos específicos** con potencial para su uso clínico, es decir, en pacientes. Actualmente están probando combinaciones de estos anticuerpos con dosis bajas de quimio o radioterapia, que inducen muerte celular en el tumor. Esta estrategia busca **potenciar la inmunidad y reducir los efectos secundarios** del tratamiento convencional.

Además, Lucía está explorando identificar **nuevas proteínas diana** que se aparezcan cuando la célula tumoral muera tras las terapias, con la esperanza de ampliar el repertorio de moléculas específicas del tumor reconocibles por el sistema inmune y ser capaces de impulsar una mejor respuesta.

Los resultados preliminares apuntan a que este es un buen camino en la búsqueda de una estrategia innovadora con gran potencial para mejorar la eficacia de la inmunoterapia actual, especialmente en aquellos tumores que hasta ahora han escapado al radar del sistema inmunitario. Esta línea de investigación podría abrir nuevas puertas en el tratamiento del cáncer, haciendo que la respuesta inmunitaria sea no solo más potente, sino también más amplia y eficaz en todo el organismo.