



Proyecto CRIS de Radioinmunoterapia en Tumores Cerebrales Infantiles: Programa CRIS Líder Emergente 2023

Investigadora: Dra. Sara Labiano

Centro: Clínica Universidad de Navarra (CUN) - Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona



Introducción

Cada año 300 niños padecen en España de un tumor cerebral. Pese a los avances en los tratamientos, todavía siguen siendo la segunda causa de muerte por cáncer en niños menores de 15 años. De estos tumores uno de los más complicados es el Glioma Difuso de la Línea Media (DMG), de hecho, solo un 10% de los niños con

estos tumores sobreviven más de 2 años. Para los niños con tumores cerebrales la radioterapia es una de las bases fundamentales de los tratamientos. Sin embargo, en niños con DMG solo extender la supervivencia unos pocos meses.

La inmunoterapia contra el cáncer ha mejorado mucho el manejo de muchos tumores. De hecho, en muchos tipos de cáncer ha mostrado ser muy efectiva combinada con radioterapia. Sin embargo, en tumores como el DMG no es efectiva, al menos las formas más habituales de inmunoterapia. Esto se debe a que la mayoría de inmunoterapias buscan impulsar la actividad de unas células llamadas linfocitos T, que son las que suelen eliminar a los tumores. No obstante, apenas hay linfocitos T en el entorno de las células tumorales de DMG.

Necesitamos, pues, nuevos enfoques de inmunoterapia, que incidan sobre otros componentes del sistema inmunitario, y que se combinen de manera efectiva con la radioterapia.



El proyecto

La Dra. Sara Labiano estudia nuevas estrategias de inmunoterapia para potenciar los efectos de la radioterapia en niños con DMG. En lugar de impulsar la actividad de los linfocitos T, lo que buscan es estimular la respuesta antitumoral a través de otro tipo de células, denominadas mieloides. Estas células suelen formar parte del entorno de las células tumorales, y juegan un papel importante en la coordinación y organización de las respuestas inmunitarias. En este proyecto se intenta potenciar dos mecanismos diferentes, y se analiza el efecto de combinar la activación de estos dos mecanismos con radioterapia.

Los resultados de este proyecto pueden ser de gran importancia, porque es urgente desarrollar nuevas terapias efectivas y seguras para tratar a los pacientes infantiles con Glioma Difuso de la Línea Media.

Avances recientes

Durante el primer año del proyecto, el equipo de la Dra. Sara Labiano ha logrado avances significativos tanto a nivel experimental como conceptual en el desarrollo de nuevas estrategias de radioinmunoterapia para tratar tumores cerebrales infantiles, especialmente el Glioma Difuso de la Línea Media (DMG), uno de los más agresivos y de peor pronóstico.

Nuevos modelos y validación de estrategias

Uno de los logros más importantes ha sido el desarrollo de **modelos de laboratorio más resistentes a la**



radioterapia, muy difíciles de conseguir. Estos modelos permiten probar diferentes regímenes de radioterapia en condiciones más exigentes y realistas. Además, ya se ha puesto a punto el protocolo de radioterapia que se utilizaría en los experimentos, explorando esquemas de **hipofraccionamiento** (dosis más altas en menos sesiones), frente al fraccionamiento clásico. Esta radiación no se emplea actualmente en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles por temor a posible neurotoxicidad y deterioro cognitivo a largo plazo. De forma sorprendente, en los estudios realizados en modelos animales, el hipofraccionamiento no solo no ha provocado deterioro cognitivo, como se temía, sino que ha mostrado incluso resultados más favorables en cuanto a supervivencia en algunos casos, lo que abre la puerta al uso de estas estrategias de radioterapia en pacientes en el futuro.

Combinaciones terapéuticas prometedoras

A nivel inmunológico, se ha confirmado el interés de una doble estrategia: el uso de un **virus oncolítico** (un virus modificado para infectar solo a células tumorales) y un **anticuerpo anti-CD40**, una proteína que activa de forma específica a un tipo de células del sistema inmune llamadas células dendríticas, muy implicadas en la respuesta frente a los tumores. Esta combinación ha sido probada en modelos animales con muy buenos resultados (tanto en respuesta inmune como en supervivencia) y ha dado lugar a una publicación **en la revista [Cell Reports Medicine](#)**, lo que subraya su relevancia científica. Paralelamente, el equipo también evalúa el efecto de anti-PD-L1 (una de las inmunoterapias más usadas en ad) y su combinación con estas estrategias publicadas.

Prevención del deterioro cognitivo

Uno de los hallazgos más innovadores del proyecto ha sido el descubrimiento de un posible mecanismo para **prevenir el deterioro cognitivo asociado a la radioterapia cerebral**. Se ha observado que, si se activan y expanden ciertas células, llamadas dendríticas, justo antes de irradiar, estas pueden **contener la inflamación cerebral** y evitar que se desencadene una respuesta inmunitaria excesiva y dañina en el cerebro. Sorprendentemente, los ratones tratados con esta estrategia no solo conservan sus funciones cognitivas tras la radioterapia, sino que incluso **resisten una segunda irradiación meses después sin sufrir daño neurológico**. Esta protección parece estar relacionada con una memoria que las dendríticas dejan sobre otras células del cerebro, como la microglía (células que dan soporte a las neuronas).

Estudios adicionales y colaboración multidisciplinar

El equipo está analizando en profundidad el perfil molecular de otras células, como los macrófagos y otras componentes del sistema inmunitario dentro de los tumores. También han establecido colaboraciones en el ámbito de la neuroinmunología y están conectando sus resultados con investigaciones en otras enfermedades neurológicas como el Alzheimer, donde podrían existir mecanismos inmunitarios comunes.

En conjunto, este primer año ha sentado bases sólidas para caminar hacia tratamientos más eficaces, seguros y duraderos para niños con tumores cerebrales. El proyecto se ha reforzado científicamente, ha generado resultados con alto potencial para llegar a los pacientes y se avanza hacia nuevas publicaciones y aplicaciones clínicas.