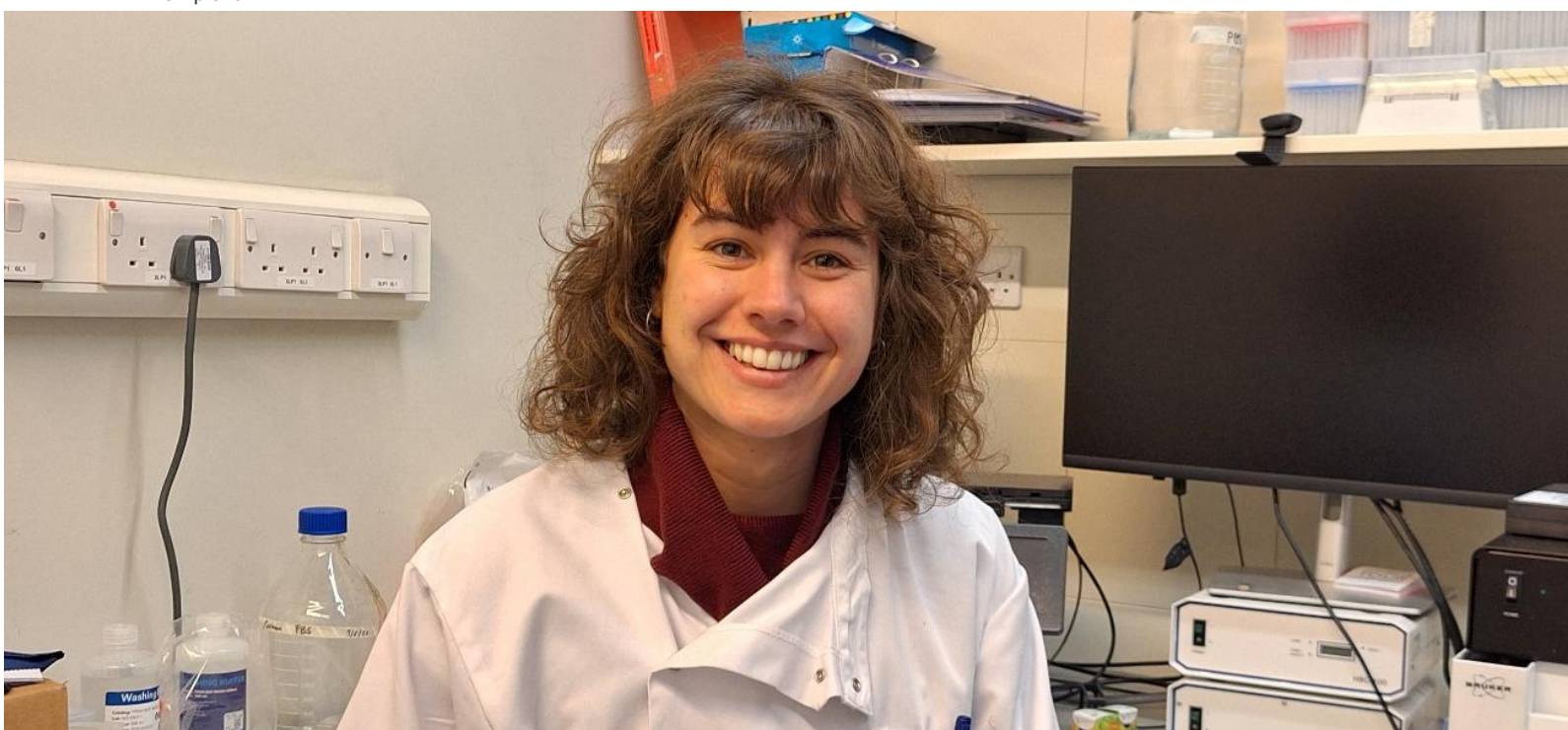




Proyecto CRIS de Radioinmunoterapia en Tumores Sarcomas Infantiles: Programa CRIS Out-Back 2023

Investigadora: Dra. Virginia Laspidea

Centro: University College de Londres (UCL) / Clínica Universidad de Navarra (CUN) - Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona



Introducción

Los sarcomas son un tipo de tumores que suele ser más frecuente en niños y adolescentes que en adultos. Los más habituales de estos tumores pediátricos son los rabdomiosarcomas y sarcomas de Ewing, que, aunque se pueden tratar adecuadamente en la mayoría de los casos, cuando los niños recaen o sufren metástasis sus opciones de supervivencia caen por debajo del 20%.

Uno de los pilares del tratamiento de estos tumores se basa en la radioterapia. Esta disciplina está viviendo

una revolución con la aparición de la radioterapia con protones. Es un tipo de radioterapia muy novedosa que tiene la ventaja de poder atacar con mucha energía a las células tumorales, pero tener poco efecto con las células que las rodean, por lo que los efectos secundarios son mucho menores.

Desde hace unos años la combinación de la radioterapia con tratamientos que impulsen la respuesta inmunitaria contra el tumor (inmunoterapia) ha mostrado ser muy esperanzadora. Eso hace que la posibilidad de unir la inmunoterapia a la radioterapia con protones sea una idea atractiva.

Sin embargo, poco se sabe aún de lo que ocurre con la respuesta inmunitaria en respuesta a la radioterapia con protones, y mucho menos aún de lo que ocurre en los sarcomas. Es esencial que conozcamos mejor lo que ocurre en el sistema inmunitario si queremos conseguir nuevas, eficaces y seguras combinaciones de inmunoterapia con radioterapia con protones para tratar los sarcomas.



El proyecto

En este proyecto, la Dra. Virginia Laspidea estudia en profundidad cómo se comportan los diferentes elementos del sistema inmunitario cuando irradiamos los sarcomas infantiles con protones. Una vez haya podido analizar esta respuesta inmunitaria, utilizará algunas de las estrategias más recientes de inmunoterapia para combinarla con la radioterapia de protones: Por un lado, utilizará células CAR-T, células del sistema inmunitario modificadas con un radar/detector que les permite encontrar y destruir a las células tumorales. Por otro, estudiarán el efecto de unos virus modificados para atacar y destruir solamente a las células tumorales, llamados virus oncolíticos.

Gracias a este innovador proyecto, la Dra. Laspidea aspira a llegar a nuevas combinaciones de terapias que se pongan en práctica en ensayos clínicos y que den respuesta a todos aquellos niños con Sarcoma que aún no tienen terapias adecuadas.

Avances recientes

Durante el primer año del proyecto, la Dra. Virginia Laspidea ha llevado a cabo gran cantidad de experimentos para entender cómo influye la **radioterapia con protones** en la respuesta inmunitaria frente a los **sarcomas infantiles**, en comparación con la radioterapia convencional (con rayos X). Este trabajo se considera clave para poder diseñar futuras combinaciones con inmunoterapia que sean más eficaces y menos tóxicas.



Radioterapia de protones *versus* convecional

En los experimentos in vitro, el equipo ha comparado los efectos inmunitarios de ambas modalidades de radioterapia. Aunque se sabía que la radioterapia convencional puede generar una **muerte inmunogénica** de las células tumorales (un tipo de muerte celular que activa al sistema inmunitario), no estaba claro si los protones tenían el mismo efecto. Virginia ha podido demostrar que **los protones también generan señales de activación inmunitaria**, como toda una serie de moléculas que suelen aparecer cuando las células sufren daños y hacen que el sistema inmunitario acuda a comprobar qué está ocurriendo.

Mejora de la eficacia de las células CAR-T

A continuación, ha evaluado si esta preparación inmunitaria del tumor con radioterapia podría facilitar la acción de las **células CAR-T**, una terapia celular que hasta ahora ha mostrado poca eficacia en tumores sólidos como los sarcomas. Al irradiar células tumorales y luego exponerlas a CAR-T, ha observado que estas últimas se activan más y tienen mayor capacidad de destruir las células tumorales, especialmente tras irradiación con protones. Esto sugiere que **la radioterapia puede favorecer que las CAR-T funcionen mejor**, incluso en un entorno hostil como el de los sarcomas.

Modelos animales y combinación de terapias

El siguiente paso ha sido empezar a comprobar estos resultados en **modelos animales**. Para ello, Virginia ha establecido un modelo de **rabdomiosarcoma** en ratón, lo que permite estudiar el tumor en un entorno similar al real. Simplemente con radioterapia convencional, se ha observado un aumento de ciertas células inmunitarias (**linfocitos T CD8+** y **células presentadoras de antígenos**) dentro del tumor, lo que confirma el efecto potenciador del sistema inmunitario de la radioterapia.

En una combinación preliminar de **CAR-T con rayos X**, los resultados son prometedores: **se ha logrado aumentar la supervivencia y curar el tumor en aproximadamente la mitad de los ratones tratados**, algo muy poco habitual en estos modelos. Esta mejoría no se obtenía con radioterapia o CAR-T por separado, lo que sugiere que **la combinación tiene un efecto sinérgico, es decir, superior al esperado de combinar los efectos**. Además, Virginia está analizando si la radioterapia favorece la **entrada de células CAR-T al tumor**, lo que indicaría que no solo están más activas, sino que también **llegan mejor al lugar donde se necesita su acción**. Estos datos están aún en fase de análisis.

Radioterapia con protones en modelos in vivo

Por ahora, los experimentos con protones en ratones aún no se han iniciado, pero constituyen el siguiente paso del proyecto. Además, el equipo contempla una **colaboración con un laboratorio en Dinamarca**, donde ya cuentan con infraestructura para irradiar directamente modelos murinos. Este paso será esencial para confirmar que **los efectos beneficiosos observados in vitro también se reproducen en condiciones reales**.