



Proyecto CRIS de Inmunoingeniería y Desarrollo de Nuevas Terapias Celulares: Unidad CRIS de Inmuno-Oncología

Investigador Principal: Luis Álvarez-Vallina

Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid - Banco de Sangre y Tejidos (BST), Barcelona - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona.



Introducción

El grupo del Dr. Luis Álvarez-Vallina, que desarrolla su actividad entre la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA) Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y el Banco de Sangre y Tejidos del Hospital del Mar de Barcelona, tiene una enorme experiencia en el desarrollo de terapias basadas en la ingeniería genética. Algunos de sus trabajos de hecho fueron las piedras angulares de las actuales terapias CAR. La fundamental participación del Dr. Álvarez-Vallina en esta Unidad permite la generación, desarrollo e introducción inmediata de las terapias más innovadoras y revolucionarias en ensayos clínicos en tumores sólidos y hematológicos.



En conjunto, se trata de una Unidad multidisciplinar única en España, que aborda el tratamiento de cánceres de todo tipo mediante diversas estrategias inmunológicas, genera innovadores ensayos clínicos y se mantiene siempre a la vanguardia de los nuevos tratamientos.

Desde su creación en 2018, esta Unidad ha crecido rápidamente, y ya cuenta con 17 investigadores trabajando a pleno rendimiento. Este crecimiento, junto a la magnitud de los proyectos que se están llevando a cabo, ha impulsado la creación de un nuevo laboratorio en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid), donde ahora trabaja parte del equipo.

Gran parte de sus esfuerzos se dedican a utilizar las técnicas más avanzadas para generar nuevas terapias basadas en Anticuerpos. Los anticuerpos son unas moléculas que actúan como misiles teledirigidos, identifican y se unen con altísima eficiencia y especificidad a la molécula contra la que han sido diseñados. Unos anticuerpos especiales son los llamados Anticuerpos Biespecíficos. Estos se unen no a una, sino a dos moléculas diferentes. Esto significa que pueden diseñarse para unirse y atraer entre sí a las células tumorales y a los linfocitos T, haciendo mucho más efectiva la respuesta inmunológica contra el tumor.

Estas terapias tienen algunas ventajas con respecto a las células CAR-T, una terapia de última generación. Estas últimas consisten en introducir un receptor en linfocitos T de un paciente, que les ayuda a identificar y atacar a las células tumorales. Estas terapias están revolucionando el tratamiento de algunas leucemias y linfomas, pero tienen algunos inconvenientes, entre ellos que sólo se puede introducir un número limitado de linfocitos CAR-T en el paciente. Los anticuerpos biespecíficos son una terapia mucho más sencilla y segura, y tienen la capacidad de actuar sobre muchos linfocitos T. Además, son capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria más completa que los linfocitos CAR-T. Ahora bien, también presentan limitaciones importantes: los anticuerpos biespecíficos, una vez inyectados en el paciente, no son muy estables y no suelen durar mucho. Con la idea de resolver los problemas tanto de las células CAR-T como de los anticuerpos biespecíficos, están aplicando una innovadora vuelta de tuerca al concepto anterior: Las células STAb, la apuesta estrella de esta Unidad.

	CAR-T	ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS	CÉLULAS STAB
PROS	SE INTRODUCEN UNOS RECEPTORES EN LINFOCITOS T Y SE INOCULAN	UNEN A LOS LINFOCITOS Y A LAS CÉLULAS TUMORALES	SE CREAN LINFOCITOS T QUE LIBERAN ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS
	LOS RECEPTORES DIRIGEN AL LINFOCITO A LOS TUMORES	LOS LINFOCITOS T DESTRUYEN A LA CÉLULA TUMORAL	LOS ANTICUERPOS UNEN A LOS LINFOCITOS Y A LAS CÉLULAS TUMORALES
	LOS LINFOCITOS T DESTRUYEN A LA CÉLULA TUMORAL	ES MÁS FÁCIL QUE USAR CAR-T	AÚNAN LO BUENO DE LAS CAR-T Y LOS ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS
CONTRAS	SE PUEDE INTRODUCIR UN NÚMERO LIMITADO DE LINFOCITOS CAR-T	DURAN MUY POCO EN SANGRE	

Consiste en extraer linfocitos T del paciente y modificarlos para que sean capaces de producir y liberar estos anticuerpos biespecíficos. A continuación, se vuelven a introducir en el organismo.

La ventaja de este tipo de terapia es que no hace falta inyectar los anticuerpos en el paciente, sino que son sus propias tropas las que los producen.



Por lo tanto, estas terapias tienen todas las ventajas de los anticuerpos biespecíficos, pero también de las células CAR-T, para crear una revolucionaria terapia híbrida.

Avances Recientes

Terapias Stab en Leucemias y Linfomas:

Los resultados de las **Células STAb-CD19 (contra leucemias y linfomas tipo B)** fueron **excelentes**. [Se publicaron en la revista internacional Cancer Immunology Research](#), y muestran que en modelos experimentales estas terapias son incluso superiores a las CAR-T, y que incluso son **capaces de evitar la recaída**. Los datos muestran que en modelos de laboratorio (tanto *in vitro* como *in vivo*) son capaces de producir el mismo grado de eliminación de células tumorales que las células CAR-T. No solo eso, sino que **se necesitan menos células STAb que CAR-T para producir el mismo efecto**, lo cual permite trabajar con dosis de células más bajas y seguras en pacientes.

Estos excelentes resultados son una base muy sólida sobre la que el equipo ha lanzado **un ensayo clínico en el que se utilizará por primera vez este tipo de terapias en seres humanos**. Este ensayo empezará a reclutar pacientes a finales de 2025.

Debemos destacar que los extraordinarios resultados generados por la tecnología STAb han permitido generar una Spin Off (StabTherapeutics) para continuar con el desarrollo de estas tecnologías.

Terapias Stab en Mieloma Múltiple:

Una característica clave de las terapias STAb es que **pueden aplicarse a muchos otros tipos de tumor**. Por ejemplo, cambiando el anticuerpo que liberan los linfocitos T, se puede dirigir esta terapia contra otros tumores, **como por ejemplo el mieloma múltiple** (usando un anticuerpo que se una a una molécula muy común en los mielomas, **BCMA**). Se ha podido constatar en modelos de laboratorio (tanto de células como animales) que las terapias STAb contra el mieloma múltiple son superiores incluso a las terapias CAR-T.

Se trata de un resultado muy relevante, ya que aunque las terapias CAR-T aprobadas contra el mieloma múltiple están funcionando muy bien, muchos de los pacientes acaban desarrollando resistencias con el tiempo y recaen. **Analizando los datos, parece que las células STAb son capaces de prevenir mejor que los mielomas se vuelvan resistentes**: Movilizan a otros linfocitos del sistema inmunitario, evitan algunas estrategias de despiste de las células tumorales, y parecen promover que las células del sistema inmunitario desarrollen memoria; es decir, que recuerden mejor a las células del mieloma y si vuelven a aparecer las destruyan con mayor eficacia.

Estos espectaculares datos se han publicado en la prestigiosa revista internacional [Science Translational Medicine](#) y, junto al Dr. Joaquín Martínez, de la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos, **lanzarán en breve un ensayo clínico en el que por primera vez los pacientes de mieloma múltiple reciban células STAb**.

Terapias Stab Duales para prevenir recaídas:

Una de las **limitaciones más importantes que tienen las terapias celulares como las CAR-T** es que estas terapias buscan y destruyen las células que tengan una cierta molécula en su superficie; por ejemplo CD19 en las células de leucemias tipo B o BCMA en las células de mieloma. **El problema es que si las células tumorales ocultan estas moléculas, los CAR-T no las encontrarán**.

Para evitar esto numerosos equipos por todo el mundo están trabajando en diversas estrategias. En algunas ocasiones se puede diseñar **un CAR-T que en lugar de un detector normal contra una molécula tenga dos**. Por ejemplo, para pacientes con leucemias se les podría introducir un detector contra CD19 (el habitual) y otro contra CD22 (otra molécula presente en las células de muchas leucemias). También se les puede introducir **un solo detector, pero que sea doble** y reconozca las dos moléculas (CD22 y CD19). Estas estrategias, aunque ingeniosas, **no siempre funcionan bien**, así que el equipo del Dr. Álvarez Vallina está trabajando **en diseñar una terapia combinando células CAR-T con células STAb que ataquen dos moléculas diferentes del tumor**.

La estrategia del equipo del Dr. Vallina consiste en crear por ingeniería genética unas células que por un lado **tengan un detector/radar contra CD22** (una molécula abundante en muchas leucemias). Con esto sería una



célula CAR-T estándar contra CD22. Pero además, esta célula **liberará anticuerpos biespecíficos contra CD19**, como una célula STAb. Esta estrategia (denominada **CAR-STAb-T**) en principio podría evitar muchas de las limitaciones técnicas que tiene usar CAR-T dobles como los que comentábamos antes.

Los primeros resultados de esta evolución de las células STAb se publicaron en las revista [Journal of Immunotherapy of Cancer](#) y [Oncoimmunology](#). A través de una intensa labor de investigación, los investigadores mostraron que estas terapias duales producen una potente respuesta inmunitaria y movilización de otras células del sistema inmunitario, incluso introduciendo en los modelos cantidades bajas de la terapia. Además, desarrollaron modelos tumorales que simulaban la variedad de tumores suele haber entre las diferentes personas, y lograron muy buenos resultados en control de la enfermedad, tanto en cultivos celulares como en animales.

Con estos resultados tan prometedores, los investigadores están ampliando el uso de las STAb a otros tipos de cáncer, como la Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Para ello, han realizado los primeros pasos de una terapia STAb. Han creado anticuerpos biespecíficos contra dos moléculas muy presentes en este tipo de cáncer: CDLL3 y CD123. De momento estos anticuerpos funcionan bien y son capaces de producir una respuesta inmunitaria. Ahora el siguiente paso es desarrollar una CAR-STAb-T contra estas mismas moléculas y validarla en el laboratorio.

Terapias Stab-TIL para tumores sólidos:

Finalmente, los investigadores están desarrollando un nuevo proyecto para mejorar un tipo de terapias celulares que hasta el momento sólo han funcionado en algunos tipos de melanoma y tumores renales. Esta terapia normalmente se basa en extraer los linfocitos T del tumor paciente, estimularlos y reintroducirlos en el paciente (la terapia se llama TIL por Tumor Infiltrating Lymphocytes). El problema que están intentando abordar ambos directores de la Unidad de Inmunoterapia es que muchos tumores son capaces de inactivar de nuevo estos linfocitos que se reintroducen.

Gracias a la inmunoingeniería esperan solucionar este problema. Tras una serie de complejos experimentos han podido comprobar que si se combina una terapia con linfocitos TIL junto a las terapias STAb, los linfocitos se redirigen al tumor y lo eliminan con mucha más eficacia, en experimentos realizados en cáncer de pulmón de células grandes.

En este estudio han obtenido muestras de pacientes, que se han utilizado simultáneamente para:

1. Generar un modelo de laboratorio humanizado, que simule su tumor en el laboratorio y permita probar estas terapias celulares de forma realista
2. Extraer los linfocitos e introducirles la capacidad de liberar anticuerpos biespecíficos contra la molécula EGFR, muy presente en este tipo de cáncer de pulmón.

Esta combinación de TILs con la liberación de anticuerpos biespecíficos ha dado como resultado las primeras terapias STAb-TILs. Los resultados han sido excelentes, estas células lograban la eliminación completa del tumor en modelos animales y una movilización muy alta de células inmunitarias. Se trata de un estudio pionero con resultados son muy prometedores, que han sido publicados en la revista [Oncoimmunology](#).

En otras líneas de investigación, el equipo trabaja en desarrollar STAb para cáncer de pulmón de células pequeñas, junto con el Dr. Paz-Ares, y también en la generación de STAb *in vivo*, dentro del propio paciente. Esto último abarataría enormemente los costes, reduciría tiempos de producción y significaría un avance sin precedentes en el área de las terapias celulares.

Actualmente está haciendo los experimentos primeros experimentos en modelos animales y han establecido colaboraciones con el [Paul-Erich-Insittut](#) de Alemania para desarrollar la técnica, que, además, permite que las STAb se generen solo a partir de un tipo de célula inmunitaria específica, con mayor capacidad de ataque contra los tumores.