



Proyecto CRIS de CAR-T para Tumores Cerebrales Pediátricos: Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

Investigadores Principales: Dra. Lucía Fernández, Dr. Antonio Pérez.

Centro: Hospital Universitario La Paz, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la principal causa de muerte por cáncer en la infancia. Algunos de ellos, como los gliomas de alto grado, los meduloblastomas o los ependimomas, tienen un comportamiento muy agresivo y un pronóstico complicado. Aunque en algunos casos los tratamientos como la cirugía, la quimio o la radioterapia logran controlar la enfermedad, la supervivencia apenas llega al 60-70 %, y solo si el tumor responde desde el principio. Cuando el cáncer vuelve, se disemina o no se puede operar, las posibilidades de curación bajan mucho.

Además, los tratamientos suelen dejar secuelas neurológicas importantes que afectan la calidad de vida de los niños y niñas.

Uno de los mayores retos es la **barrera hematoencefálica**, una estructura que protege el cerebro, pero que también impide que muchos fármacos lleguen hasta el tumor. A esto se suma que el entorno del tumor bloquea la respuesta inmunitaria, lo que hace aún más difícil tratar estos cánceres.

Una de las estrategias más prometedoras es usar **células NK (Natural Killer)** del sistema inmunitario. Estas células pueden reconocer tumores cerebrales gracias a un receptor llamado **NKG2D**, pero su presencia en el cerebro es muy limitada y el ambiente del tumor frena su actividad. Por eso, el equipo propone desarrollar nuevas terapias basadas en **células NK modificadas**, similares a las CAR-T, pero adaptadas a los tumores sólidos del cerebro.

El proyecto

- **Diseño de la terapia celular:**

El equipo está desarrollando tres tipos de terapias celulares:

- Una con el receptor NKG2D, que permite a las NK detectar células tumorales del SNC.
- Otra con la molécula CD16, que potencia la capacidad de estas células para destruir el tumor.



- Y una versión combinada (NKG2D–CD16) que une ambas funciones.

Ya están probando estas células modificadas en el laboratorio, tanto en cultivos como en modelos animales.

- **Modelos animales:**
 - Para probar la terapia en condiciones reales, han introducido tumores cerebrales infantiles en ratones especiales en los que se pueden estudiar tumores humanos.
 - Así pueden estudiar cómo funciona la terapia dentro del cuerpo: cómo se administra, cómo se distribuye y si logra llegar al cerebro atravesando la barrera protectora.
- **TRUCK de cuarta generación:**
 - Además, están desarrollando una versión avanzada de la terapia, llamada **TRUCK**, que libera a su entorno una molécula (IL-18) capaz de activar el sistema inmune en el entorno del tumor. Esta versión busca no solo atacar el cáncer, sino también crear un ambiente más favorable para combatirlo. Ya están haciendo pruebas en cultivos 3D para estudiar su seguridad y eficacia.
- **Producción clínica:**
 - El último paso del proyecto se centra en la fabricación de dichas terapias en la Sala Blanca de la Unidad CRIS, y en diseñar un protocolo de ensayo clínico, para que estos avances lleguen a los pacientes infantiles con tumores en el sistema nervioso central.

Avances recientes

El equipo ha confirmado que los receptores NKG2D y CD16 reconocen de forma muy específica las células tumorales, lo que los convierte en una buena base para estas terapias. En cultivos 2D, estas células modificadas eliminaron más del **60 % de las células tumorales en solo 24 horas**, un resultado muy prometedor. En cultivos 3D de glioblastoma, el CAR-NKG2D logró penetrar el tumor y reducirlo en 72 horas, demostrando que puede actuar en un entorno similar al de un paciente real.

En los modelos animales, la administración directa del CAR-NKG2D dentro del tumor funcionó mejor que la vía intravenosa, lo que ayuda a definir cómo aplicar la terapia en el futuro. Además, el equipo ha logrado establecer numerosos modelos de glioblastoma y meduloblastoma, lo que les permite avanzar con una base sólida.

Por último, han conseguido desarrollar la versión TRUCK (CAR-NKG2D IL-18) y han observado que genera un entorno más inflamatorio, lo que indica que activa el sistema inmunitario para luchar mejor contra el tumor.

Este proyecto avanza de forma firme hacia una nueva generación de terapias CAR-T adaptadas a tumores cerebrales infantiles, combinando precisión, capacidad de infiltración y activación del sistema inmunitario. El objetivo es iniciar ensayos clínicos en los próximos años y llevar esta estrategia innovadora a niños y niñas con tumores especialmente difíciles de tratar.