



Proyecto CRIS de CAR-T en Tumores Hematológicos Pediátricos (Proyecto Mateo): Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

Investigadores Principales: Dr. Jordi Minguillón, Dr. Antonio Pérez.

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

Introducción

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es un tipo de cáncer de la sangre de muy baja prevalencia (1.5 casos por millón de niños de 0-14 años) y que en la mayoría de los casos presenta un pronóstico muy grave, sobre todo en aquellos niños con edad superior a 2 años.

Los tratamientos como la quimioterapia no funcionan bien, y aunque el trasplante de médula suele funcionar bien, las recaídas en estos niños suelen ser frecuentes.

La inmunoterapia con células CAR-T (linfocitos modificados para reconocer y atacar las células tumorales) ha revolucionado el tratamiento de algunos cánceres de la sangre de niños, pero en patologías raras como la leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) todavía no ha mostrado una gran efectividad.

La búsqueda de moléculas en las células tumorales, para desarrollar nuevos CAR-T que las reconozcan y ataquen, es crucial para lograr diferentes opciones de terapias celulares eficaces y seguros. Sin embargo, en ocasiones, la heterogeneidad entre pacientes, así como la dificultad de encontrar moléculas diferentes entre células sanas y tumorales complica este proceso.

El proyecto

El objetivo de este proyecto es identificar nuevas dianas (moléculas que permitan reconocer células tumorales) en JMML adecuadas para CAR-T mediante análisis molecular, comparando células cancerosas con tejidos sanos. Para ello, se hace uso de grandes bases de datos genómicas de pacientes y donantes sanos para buscar proteínas en la membrana de las células tumorales con baja presencia en tejidos sanos.

Los siguientes pasos se centrarán en la construcción de CAR-Ts contra estas dianas, en su validación a nivel de laboratorio y en su paso a la clínica. Una vez finalizada la parte de laboratorio, se pretende llevar esta



terapia a pacientes, proceso facilitado por las instalaciones de Sala Blanca de la Unidad CRIS, que permiten fabricar estas terapias para los pacientes dentro del propio ámbito hospitalario.

Avances recientes

El equipo de investigación ha logrado un avance muy prometedor: utilizando técnicas muy avanzadas como la citometría espectral, y tras examinar más de 15 posibles dianas, han identificado una molécula clave presente en las células de la JMML, un tipo raro y agresivo de leucemia infantil. Esta molécula podría convertirse en el objetivo perfecto para eliminarlas sin dañar a las células sanas.

Ya han creado anticuerpos específicos contra esta molécula, un primer paso fundamental para desarrollar una futura terapia con células CAR-T. Actualmente, están probando cuál de estos anticuerpos funciona mejor: analizan si detecta y destruye las células tumorales de forma eficaz, cuánto tiempo permanece activo en el cuerpo y si podría causar efectos secundarios no deseados.

Lo más sorprendente, y potencialmente relevante, es que esta molécula también aparece en muchos otros tipos de cáncer, incluso en tumores sólidos. Esto ha llevado al equipo a ampliar su investigación más allá de la JMML, con la esperanza de que esta estrategia beneficie a más pacientes.

El equipo también está desarrollando una segunda estrategia para tratar la JMML, centrada en una molécula llamada CD7, que aparece en las formas más agresivas de esta enfermedad y en otros tipos de leucemias y linfomas.

Dado que ya existen terapias CAR-T dirigidas contra CD7 con resultados prometedores en otros pacientes, el Dr. Minguillón ha iniciado una colaboración con dos grupos de referencia en EE. UU. (Texas Children's Hospital y St. Jude Children's Research Hospital) para adaptar esta estrategia a la JMML.

Mientras avanzan hacia un ensayo clínico internacional conjunto, también están desarrollando su propia versión de un CAR-T contra CD7 en la Unidad CRIS del Hospital La Paz, que ya ha mostrado resultados muy positivos en fases iniciales. Si todo sigue avanzando como hasta ahora, esperan poder llevar esta terapia a pacientes infantiles en los próximos años.

Una gran ventaja de este proyecto es que se desarrolla dentro de la Unidad CRIS del Hospital La Paz. Esto permite que, cuando el anticuerpo esté listo, puedan producir directamente la terapia celular en la propia sala blanca del hospital y ponerla en marcha rápidamente a través de ensayos clínicos o, si es urgente, mediante uso compasivo para niños sin otras opciones de tratamiento.

Todo este trabajo sitúa al grupo a la cabeza de la investigación en terapias celulares para enfermedades infantiles graves, y acerca la posibilidad real de mejorar la vida y el futuro de muchos niños y niñas con cáncer.