



Proyecto CRIS de Nuevas Terapias Celulares: Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigadora Principal: Dr. Antonio Valeri, Dr. Joaquín Martínez

Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

La Unidad CRIS de Tumores Hematológicos nació con un objetivo claro: acelerar el desarrollo de tratamientos que hoy aún son inalcanzables para muchos pacientes con cánceres de la sangre. Desde su puesta en marcha en 2013, este equipo multidisciplinar ha tratado a más de 1 400 pacientes y ha liderado más de 360 ensayos clínicos, lo que la convierte en uno de los centros de referencia para los primeros estudios en humanos (Fase I) en España.

Su misión es triple:

1. Ofrecer las terapias más prometedoras a quien las necesita
2. Diseñar nuevas estrategias para tumores incurables
3. Garantizar siempre la máxima seguridad y eficacia en cada intervención.

¿Por qué es tan urgente esta labor? Los linfomas, las leucemias o el mieloma múltiple afectan cada año a más de 30 000 personas en nuestro país, con tasas de supervivencia medias que apenas superan el 50 %. Muchos pacientes se ven atrapados en ciclos de recaída y resistencia a los tratamientos actuales, sin opciones verdaderamente personalizadas. Frente a este reto, la Unidad HUNET-CRIS apuesta por la investigación de vanguardia para ofrecer soluciones a medida que cambien el curso de la enfermedad.

El proyecto

Dentro de los diferentes proyectos en esta Unidad uno de los investigadores principales, el Dr. Valeri, dirige una investigación centrada en el desarrollo de nuevas **terapias celulares**, estrategias basadas en las propias células del paciente o de un donante que sacan partido de las propias defensas del organismo para combatir el tumor con precisión. Algunas de estas terapias con:

1. **Células CAR-T**
 - Estos linfocitos T son extraídos de la sangre del paciente y reprogramados en el laboratorio para

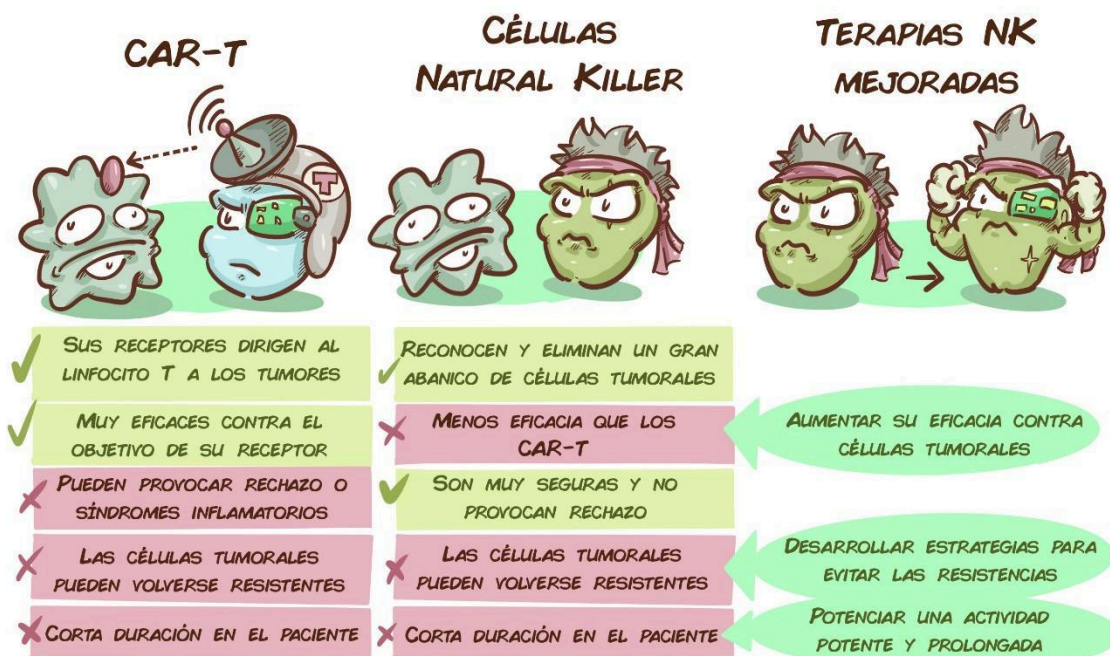


expresar un receptor (CAR) que reconoce de manera específica moléculas de la superficie del tumor.

- Una vez reintroducidas, se amplían en el organismo y pueden eliminar de forma directa las células malignas en muchos casos de leucemias y linfomas resistentes.

2. Innovación con CAR-NK

- Para mejorar aún la seguridad y la duración de la respuesta, se desarrollan **células NK** (Natural Killer) modificadas genéticamente. Las células natural Killer habitualmente son capaces de eliminar células anómalas y tumorales, pero con limitaciones.
- De esta forma, se combinan las ventajas de dos poblaciones inmunitarias clave: las células T (muy específicas) y las células NK (muy rápidas en su ataque al tumor). Además, se emplean estrategias complementarias para bloquear los mecanismos que apagan la respuesta inmune, asegurando que estas células persistan más tiempo en el paciente.



Tras la fase de validación en modelos de laboratorio y organoides, la Unidad se centra en trasladar todos estos avances a los pacientes en el menor tiempo posible, desarrollando **ensayos clínicos** en este sentido.

Estos estudios marcarán el inicio de una nueva era en España, donde el uso de células del propio paciente se concibe puede convertirse en una solución viable y sostenible para tumores hematológicos hasta ahora incurables.

Con estas líneas de investigación, la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos busca transformar la experiencia del paciente, pasando de terapias más generales a soluciones personalizadas, basadas en la propia biología de cada individuo.

Avances recientes

En los últimos meses, la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos ha conseguido avances muy importantes en el perfeccionamiento de las terapias celulares, con un enfoque en la optimización de células NK diseñadas para combatir mieloma múltiple:

1. Células CAR-NK optimizadas

- Se ha logrado modificar en varios puntos distintos a las células NK humanas (lo que garantiza



que los resultados son próximos a lo que ocurre en pacientes), incorporando tres cambios clave:

1. Un receptor CAR dirigido contra BCMA, una molécula característica del mieloma, como un punto débil de este cáncer.
2. Eliminación de un freno molecular que impide que la NK elimine eficazmente células tumorales. De esta manera se potencia la actividad inmunitaria de esta terapia y la respuesta contra el tumor.
3. Eliminación de un factor que limitaba la multiplicación de estas células. Gracias a ello, en modelos animales, las NK modificadas sobreviven y se mantienen funcionales durante mucho tiempo, llegando hasta los 150 días, algo que nadie había logrado hasta ahora.

Con estas modificaciones, los investigadores de la Unidad CRIS se acercan a una terapia eficaz y duradera contra tumores como el mieloma.

En modelos animales, estas células no sólo demostraron una alta capacidad de multiplicación y durabilidad, sino que mantuvieron una potente actividad contra las células de mieloma, resultados que abrirían la puerta a futuros ensayos clínico y trasladar esta terapia a los pacientes.

Además, al contar con la estructura de una sala blanca de producción de estas terapias, el equipo de investigadores puede producir estas células para futuros pacientes en el mismo hospital, lo que garantiza su rápida llegada a pacientes, a la vez que la trazabilidad y calidad necesarias para estudios clínicos.

2. Rejuvenecer el sistema inmunitario para atacar al cáncer

De manera natural, las células NK patrullan el organismo, listas para atacar células alteradas o tumorales. Sin embargo, a medida que envejecemos, muchas de estas NK caen en un estado de letargo, lo que se llama una senescencia prematura, que limita drásticamente su capacidad de división y supervivencia. El reto de los investigadores ha sido despertarlas y dotarlas, de nuevo, de vitalidad: rejuvenecerlas, para que puedan mantenerse activas el tiempo suficiente como para eliminar los tumores. Para ello, el equipo investigador trabaja en identificar y neutralizar los mecanismos moleculares que favorecen este letargo en las NKs.

Con métodos de edición génica, ya han logrado desactivar con alta eficiencia varias de estos factores. El resultado: un ejército de NK rejuvenecido, con vida media muy superior y con la energía necesaria para enfrentar tumores que antes escapaban a la inmunidad.

De esta manera, no solo se estarían diseñando terapias más eficaces contra el mieloma múltiple, sino que se abre la puerta a tratar otras enfermedades donde la senescencia inmunitaria es un obstáculo, incluyendo patologías ligadas al envejecimiento. Con este enfoque, se está transformando la forma de entender la inmunoterapia.

Es de destacar que este grupo cuenta con amplia experiencia en el estudio de la senescencia celular.

Además, han sido capaces de desarrollar la primera terapia CAR-NK senolítica, es decir, que ataca de manera selectiva a las células envejecidas, estado en el que también pueden entrar las células tumorales. De esta forma, están desarrollando una terapia específica contra el tumor, sobre la que ya están preparando algunas publicaciones científicas.

3. Nuevos modelos preclínicos

Para evaluar terapias en unos modelos lo más parecidos a los pacientes posible, se están desarrollando modelos de ratones que reproducen tanto el tumor como un sistema inmune parcialmente humano. Estos modelos permitirán estudiar no sólo la destrucción tumoral, sino también la integración y supervivencia de las CAR-NK en un entorno fisiológico más realista.

Hasta ahora ha sido muy complicado desarrollar estos modelos de mieloma, al ser un cáncer que no se inicia en células madre, sino en poblaciones inmunitarias ya muy maduras, y esto hace muy difícil crear modelos animales adecuados.

Para solventar esta complejidad, los investigadores introducen las células de mieloma en un momento específico de la vida de los ratones, y logran reproducir muy bien lo que pasa en pacientes. Actualmente se encuentran trabajando en ello, para poder contar con herramientas cada vez más realistas para probar terapias



contra el mieloma.

4. **Terapias celulares innovadoras para la Leucemia Linfoide Crónica**

Los investigadores están trabajando en el desarrollo de una nueva terapia CAR-NK innovadora, denominada NanoCAR. Gracias a su tamaño reducido, los NanoCAR penetran mejor en el tumor y, al ser menos voluminosos, mantienen la funcionalidad de la NK sin estructuras extra que puedan limitar su movilidad o activación.

Con más de 100 muestras de pacientes de Leucemia Linfoide Crónica, están estudiando posibles puntos débiles contra los que diseñar estos NanoCARs, a la vez que combinan esta terapia con otros fármacos ya aprobados, con el fin de que llegue cuanto antes a los pacientes.

Estos avances consolidan a la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos como pionera en España en **terapias celulares**, con especial énfasis en la durabilidad y eficacia de las células NK modificadas. El siguiente paso será la puesta en marcha de ensayos clínicos con estas nuevas estrategias, para acercar al paciente la medicina celular más avanzada.