INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Ensayo CAR4SAR

Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

Investigadores Principales: Dr. Antonio Pérez, Dra. Halin Bareke.
Instituciones: Instituto de Investigación Sanitaria IdiPAZ, Madrid – Hospital Universitario La Paz, Madrid – Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

Los sarcomas pediátricos son tumores sólidos agresivos que, cuando se extienden, apenas tienen una supervivencia a cinco años de un 30 %. A diferencia de las leucemias infantiles, en las que las terapias CAR-T (linfocitos modificados para reconocer y atacar de forma específica las células tumorales) han mostrado éxitos notables, en los tumores sólidos como los sarcomas las células CAR-T tienen muchos problemas para funcionar. Por ejemplo, los sarcomas son muy diferentes entre pacientes, o a veces los tumores son capaces de apagar la actividad de estas terapias.

El proyecto CAR4SAR nace para romper estas barreras, aprovechando unas células de donantes familiares, llamadas células T de memoria, que podrían ser más efectivas para crear terapias CAR-T contra sarcomas. Normalmente los CAR-T se hacen a partir de células T de los pacientes. Las células T son células del sistema inmunitario que normalmente atacan a las amenazas contra los tumores. Pero como muchos niños con sarcomas han recibido muchos tratamientos, a veces no tienen suficientes células T en buen estado para hacer estas terapias. Pero gracias a los avances técnicos y biológicos

de la Unidad de CRIS de Terapias Avanzadas, podemos contar con donantes para hacer estas terapias, y hacer lo que denominamos un CAR-T alogénico.

Este enfoque simplifica la fabricación y abre la puerta a tratamientos CAR-T más rápidos y accesibles para tumores sólidos infantiles. Además, un aspecto clave del proyecto es que esta terapia CAR se desarrolla añadiendo a estas células un receptor, como un radar, característico de otra población inmunitarias, las NK (Natural Killer), que actúan de forma muy rápida y precisa contra los tumores. Este receptor es NKG2D, capaz de reconocer eficazmente células tumorales, y generar una terapia celular que une las ventajas de las células T y las NK

El proyecto

- Diseño del receptor: Se incorpora un receptor NKG2D a las células T memoria del donante, dotándolas de la capacidad de reconocer señales de estrés celular presentes en multitud de sarcomas. Estas denominadas células GABI combinan la efectividad y rapidez de NKG2D con la memoria y expansión de las T.
- Ensayo clínico fase I: Con esta nueva terapia, se ha iniciado un ensayo clínico, que incluirá a 18 niños, adolescentes y jóvenes adultos con sarcomas avanzados. Estos pacientes se tratarán con las células GABI, comparando distintas vías de administración (intravenosa + intratumoral), y se evaluará la seguridad y dosis recomendada de este nuevo tratamiento.
- CAR-T académico y alogénico: Esta terapia se ha desarrollado íntegramente en la Unidad CRIS, y representa un ensayo pionero en tumores sólidos infantiles con CAR-T de donante.

Avances recientes

Hasta el momento se ha tratado ya a los primeros seis pacientes. Al no encontrarse toxicidades importantes, el ensayo ha completado una nueva etapa de aumento de dosis, que incluye la administración intravenosa y, en determinados casos, intratumoral. Dos pacientes presentaron una reacción inflamatoria leve relacionada con la activación de las células inmunitarias. En ambos casos fue de grado 1, el nivel más bajo de intensidad, por lo que el tratamiento sigue mostrando hasta ahora un perfil de seguridad favorable.

Aunque por el momento no se ha observado una mejoría clínica en los pacientes, el ensayo está aportando información muy valiosa para perfeccionar la terapia. El equipo ha conseguido mejorar el proceso de fabricación de las células CAR-T y conocer mejor las características del producto que se administra.

Los primeros análisis indican que estas células conservan una buena capacidad para activarse y responder al tumor, y que presentan pocas señales asociadas al agotamiento inmunitario. Además, los experimentos en el laboratorio sugieren que bloquear TIGIT, una de las moléculas que puede frenar la respuesta inmunitaria, podría aumentar su actividad frente al osteosarcoma, aunque este resultado todavía debe confirmarse.

También se ha comprobado que regorafenib, un fármaco utilizado en algunos pacientes con sarcoma, no parece disminuir la actividad de las células CAR-T. Esto permitirá estudiar en el futuro si ambos tratamientos pueden administrarse de forma combinada.

En tumores tan complejos y poco estudiados como los sarcomas pediátricos, avanzar significa construir progresivamente estrategias como la de este ensayo, hasta conseguir terapias más precisas, más eficaces y menos agresivas para los niños y jóvenes que hoy siguen teniendo muy pocas alternativas.