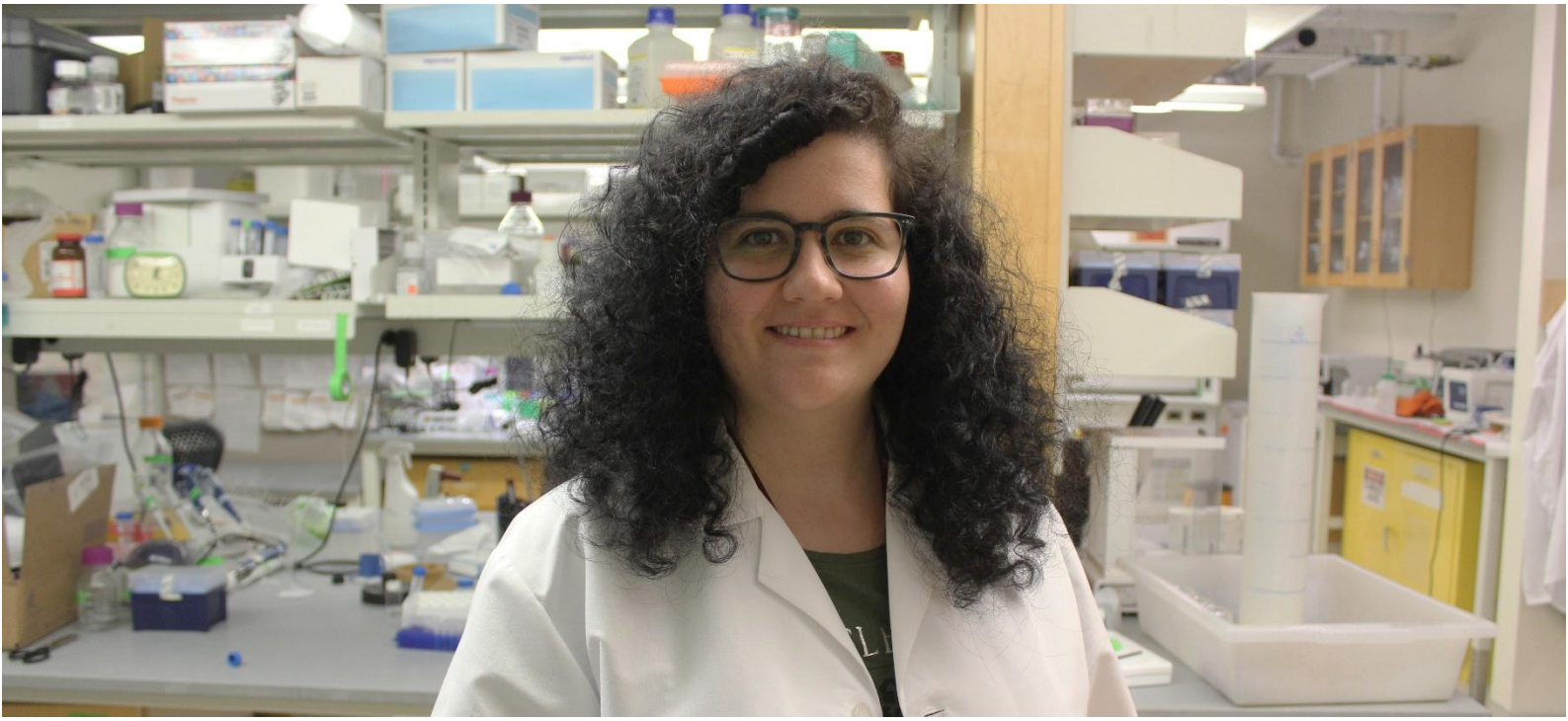
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Biomateriales en Inmunoterapia

Programa CRIS Out-Back 2022



Investigadora Principal: Dra. Nuria Lafuente.
Instituciones: Harvard University - Wyss Institute, Boston / Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de La Princesa, Madrid.

Introducción

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento de muchos tipos de cáncer durante la última década. Sin embargo, no funciona en todos los pacientes y, en algunos casos, el tumor acaba desarrollando resistencia. Además, estos tratamientos pueden provocar efectos secundarios importantes en algunos pacientes y suelen tener un coste elevado.

En este contexto, los biomateriales ofrecen una oportunidad muy prometedora. Son materiales diseñados para funcionar dentro del organismo sin provocar rechazo y pueden utilizarse como vehículos para transportar fármacos o moléculas capaces de activar una respuesta inmunitaria contra el tumor.

Su principal ventaja es que permiten controlar mejor dónde y cuándo se libera el tratamiento. De este modo, pueden dirigir su contenido hacia las células tumorales y administrarlo de forma gradual, aumentando su eficacia y reduciendo la exposición de

Última actualización: Junio 2026

los tejidos sanos. Esto podría ayudar a disminuir los efectos secundarios y, potencialmente, hacer que las terapias sean más eficientes y sostenibles.

El Proyecto

La Dra. Nuria Lafuente, experta en biomateriales, diseñará y fabricará nanopartículas biodegradables capaces de transportar distintos tratamientos inmunológicos por el organismo y liberarlos de forma controlada en el lugar donde se encuentra el tumor. Una vez desarrolladas, estudiará su eficacia en modelos de laboratorio basados en tumores humanos, como el melanoma.

Una de las principales ventajas de esta estrategia es su versatilidad: las mismas nanopartículas podrían utilizarse para transportar diferentes moléculas y adaptar el tratamiento a las características de cada tumor. De este modo, podrían ayudar a aumentar la precisión de la inmunoterapia y reducir su impacto sobre los tejidos sanos.

El proyecto tiene además un marcado carácter internacional, ya que se desarrollará entre la Universidad de Harvard y el Hospital Universitario de La Princesa. En conjunto, esta potente investigación busca desarrollar nuevas formas de administrar la inmunoterapia de manera más precisa, flexible y personalizada, con el fin de reforzar su papel frente a tumores que todavía cuentan con pocas opciones de tratamiento.

Avances recientes

Para dirigir las terapias hacia los tumores, es importante identificar factores que están alterados en la zona del tumor, y no en los tejidos sanos. Así se puede lograr que las terapias viajen específicamente a las zonas donde hay que actuar. Uno de esos factores, en muchos tumores, es el pH del tejido tumoral, es decir, lo ácida que es la zona en el que crece el tumor.

Con esto en mente, la Dra. Lafuente ha estado trabajando con un tipo de molécula que es capaz de modificar su forma en función del pH que tiene alrededor. Eso hace que en tejidos poco ácidos (como los normales), tenga una forma más o menos fluida, pero cuando el tejido es ácido (como en muchos tumores), se transforma: adquiere una forma de sacacorchos que le ayuda a insertarse en la superficie de las células tumorales. Esto de por sí no afecta a la célula tumoral, pero la Dra. Lafuente ha logrado modificar estas moléculas para que cuando se inserten en la superficie de las células tumorales provoquen su muerte gracias a dos elementos clave:

- Un fármaco quimioterapéutico, que elimina a la célula tumoral.
- Una molécula, que actúa como señal de alarma, y avisa al sistema inmunitario de que ahí hay células tumorales que eliminar.

Ambos compuestos están unidos al péptido-sacacorchos mediante unas uniones especiales diseñadas para romperse únicamente en el entorno tumoral, lo que permite que el tratamiento sea más específico contra el tumor y minimiza los efectos adversos. La Dra. Lafuente ha logrado ajustar este biomaterial para liberar el tratamiento en 7, 14 o 21 días, según las necesidades del tipo de tumor (por ejemplo, liberación más rápida

para tumores de melanoma, que crecen con gran agresividad, y más lenta para modelos de cáncer de mama, que suele crecer más lento).

Además, se han realizado estudios con estos biomateriales en modelos de melanoma y cáncer de mama con características inmunitarias distintas. Uno de ellos es un tumor denominado inmunológicamente caliente, porque contiene numerosas células del sistema inmunitario y suele responder mejor a la inmunoterapia. El otro es un tumor frío, en el que las defensas apenas consiguen entrar y que, por tanto, resulta más difícil de tratar.

Comparar ambos modelos permitirá comprobar si la estrategia funciona únicamente en tumores que ya presentan una respuesta inmunitaria activa o si también puede ayudar realmente a despertar las defensas frente a aquellos que permanecen más ocultos.

Los resultados obtenidos hasta ahora son positivos. La estrategia ha mostrado actividad como tratamiento único y también en combinación con una inmunoterapia anti-PD-1. Este tipo de fármacos actúa eliminando uno de los frenos que utilizan los tumores para impedir que los linfocitos T los ataquen.

La combinación busca actuar desde dos frentes: las nanopartículas llevan al tumor las señales necesarias para activar la respuesta inmunitaria y el anti-PD-1 permite que los linfocitos mantengan su capacidad de ataque. El equipo continúa repitiendo y ampliando estos experimentos para confirmar los resultados y determinar en qué tipo de tumor resulta más eficaz cada estrategia.

Conseguir que una terapia local actúe a distancia

Uno de los aspectos más interesantes que están estudiando ahora es el llamado efecto abscopal. Este fenómeno se produce cuando un tratamiento administrado en un tumor consigue activar una respuesta inmunitaria más generalizada, capaz de alcanzar también otros tumores situados en diferentes zonas del organismo.

Este efecto podría ser especialmente importante en pacientes con metástasis, ya que permitiría utilizar un tratamiento localizado para desencadenar una respuesta más amplia en todo el organismo. Sin embargo, todavía se encuentra en fase experimental y es necesario comprender bien qué células participan y cuánto dura la protección.

Para averiguarlo, el equipo está realizando estudios mecanísticos que analizan la presencia de linfocitos T tanto en los tumores como en los ganglios linfáticos. Estos ganglios actúan como centros de coordinación del sistema inmunitario, donde los linfocitos reciben señales, se activan y comienzan a multiplicarse antes de desplazarse hacia el tumor.

Reducir también las secuelas de la enfermedad y de los tratamientos

La versatilidad de estos biomateriales ha permitido abrir una nueva línea de investigación centrada en la regeneración ósea. Tanto algunos tumores como sus

tratamientos pueden dañar los huesos, dificultar su reparación o provocar pérdida de masa ósea, con consecuencias importantes para la movilidad y la calidad de vida.

La Dra. Lafuente está estudiando si las nanopartículas pueden utilizarse para transportar moléculas que favorezcan la regeneración del hueso y liberarlas directamente en la zona dañada. Aunque esta línea se encuentra todavía en una fase inicial, podría ayudar en el futuro no solo a tratar la enfermedad, sino también a reducir algunas de sus secuelas.

Otras aplicaciones desarrolladas en Harvard

Durante su estancia en Harvard, la Dra. Lafuente también participó en otros estudios que muestran la versatilidad de los biomateriales. En un trabajo publicado en *Science*, el equipo desarrolló un material capaz de mantener bacterias modificadas encerradas en su interior durante meses. Estas bacterias podían liberar tratamientos de forma controlada sin dispersarse por el organismo. La estrategia se probó en un modelo de infecciones que pueden aparecer después de una operación.

Además, participó en un estudio publicado en *Advanced Healthcare Materials* sobre materiales que imitan el entorno del timo, el órgano donde maduran los linfocitos T. Los resultados mostraron que las propiedades físicas de ese entorno influyen en el desarrollo de estas células, un conocimiento que podría ayudar a mejorar y desarrollar futuras inmunoterapias.

Aunque estas líneas no forman parte directa del proyecto principal, han aportado conocimientos y herramientas que la investigadora puede aplicar en su estudio sobre el cáncer.

En conjunto, el proyecto ha avanzado desde el diseño inicial de las nanopartículas hasta su evaluación en modelos de melanoma y cáncer de mama con respuestas inmunitarias muy diferentes. Los próximos pasos permitirán confirmar su eficacia, comprender cómo activan a los linfocitos T y determinar si pueden generar una respuesta capaz de alcanzar tumores alejados.

El regreso de la Dra. Lafuente a España cumple además uno de los principales objetivos del Programa CRIS Out-Back: que investigadores formados en centros internacionales de referencia puedan trasladar a hospitales españoles el conocimiento, las técnicas y las colaboraciones adquiridas en el extranjero. En este caso, permitirá impulsar desde el Hospital Universitario de La Princesa nuevas formas de administrar la inmunoterapia de manera más precisa y explorar aplicaciones que ayuden tanto a combatir el cáncer como a reducir algunas de sus secuelas.