INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Células NK para Sarcomas Pediátricos

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 son tumores que se originan en los tejidos de soporte del cuerpo, como los huesos o los músculos. En niños y adolescentes, son el segundo tipo de cáncer sólido más frecuente. Aunque se han logrado avances en cirugía y quimioterapia, las recaídas o metástasis siguen teniendo mal pronóstico, y los tratamientos actuales suelen provocar secuelas importantes.

Una posible alternativa son las células NK (Natural Killer), un tipo de célula del sistema inmunitario que ataca muy rápido a las células tumorales. Ya han demostrado ser seguras en varios ensayos clínicos de la propia Unidad CRIS, pero aún presentan retos: duran poco tiempo en el cuerpo, es difícil conseguirlas en cantidad suficiente y el entorno del tumor tiende a desactivarlas.

Este proyecto busca mejorar esa estrategia usando células NK con memoria inducida por citoquinas, conocidas como CIML-NK. Estas células se potencian al exponerlas a

Última actualización: Junio 2026

sustancias naturales del sistema inmunitario (unas señales llamadas IL-12, IL-15 e IL-18). Así, desarrollan una memoria que les permite reconocer mejor al tumor, resistir su influencia y atacar con más fuerza. Esta terapia podría suponer un gran avance para tratar sarcomas infantiles.

El proyecto

El objetivo del proyecto es desarrollar y mejorar esta terapia. Los investigadores analizarán cómo se comportan estas células frente a distintos tipos de sarcoma y estudiarán su capacidad para reconocer, penetrar y destruir el tumor en modelos de laboratorio cada vez más complejos.

Además, los investigadores quieren identificar las barreras que reducen su eficacia dentro del organismo. Estudiarán los frenos inmunitarios que activa el propio tumor, pero también condiciones como la falta de oxígeno o la acidez, que pueden debilitar a las células NK.

A partir de estos resultados, el equipo está desarrollando nuevas estrategias para reforzar su metabolismo, mejorar su llegada al tumor e incorporar sistemas de reconocimiento más precisos, con el objetivo de adaptar el tratamiento a las características de cada sarcoma.

Avances recientes

El equipo ha logrado obtener células NK convencionales y generar CIML-NK a partir del mismo donante para poder compararlas directamente. Después analizan su capacidad para atacar células tumorales y liberar moléculas que ayudan a destruirlas (como la granzima B).

Los resultados muestran que su comportamiento depende del tipo de sarcoma. En el sarcoma de Ewing, las CIML-NK presentan mayor activación, producen más granzima B y otras moléculas que las NK convencionales. En cambio, en modelos de rabdomiosarcoma no se han observado diferencias claras. Este resultado confirma que no existe una estrategia universal: una terapia que funciona frente a un tumor puede no funcionar igual frente a otro, incluso aunque ambos sean sarcomas.

En modelos tridimensionales de sarcoma de Ewing, los resultados iniciales sugieren que las CIML-NK podrían penetrar mejor en las estructuras tumorales y mostrar una mayor actividad, aunque estos análisis todavía se están completando.

Retirar los frenos que utiliza el tumor

Para que una célula NK ataque, debe existir un equilibrio favorable entre las señales que la activan y aquellas que la frenan. Tras inducir la memoria, el equipo observó que las CIML-NK aumentaban la presencia de dos receptores: CD25, relacionado con su activación, y NKG2A, que actúa como un freno inmunitario.

NKG2A reconoce una molécula llamada HLA-E. En condiciones iniciales, muchas células de sarcoma apenas expresan HLA-E. Sin embargo, cuando las NK entran en

contacto con el tumor, las células tumorales pueden responder aumentando su expresión. Es decir, el propio ataque inmunitario puede empujar al tumor a levantar una nueva barrera defensiva, nuevos frenos contra el sistema inmunitario.

Los investigadores reprodujeron este proceso en el laboratorio y comprobaron que el aumento de HLA-E reducía la respuesta de las CIML-NK en modelos de osteosarcoma. Al bloquear NKG2A (molécula que reconoce este freno), consiguieron recuperar parte de la funcionalidad de las células NK. El efecto, no obstante, no fue igual en todos los modelos, lo que vuelve a poner de manifiesto la diversidad biológica de los sarcomas.

El equipo también estudió otro freno inmunitario llamado TIGIT, también presente en sarcoma. Sin embargo, bloquear TIGIT no mejoró de forma clara la respuesta de las CIML-NK en los modelos de sarcoma de Ewing y osteosarcoma analizados. El resultado es importante aunque sea negativo: demuestra que la presencia de una posible diana no garantiza que bloquearla vaya a resultar eficaz y permite evitar estrategias que, sobre el papel, parecían especialmente prometedoras.

Por qué una terapia funciona en el laboratorio, pero no siempre dentro del tumor

Las CIML-NK mostraban una buena actividad en cultivos celulares, pero los primeros experimentos en modelos animales de sarcoma de Ewing no consiguieron frenar el crecimiento tumoral. El resultado fue similar tanto cuando las células se administraron por vía intravenosa como cuando se inyectaron directamente en el tumor.

Al analizar los tejidos, los investigadores encontraron una posible explicación: las células NK permanecían principalmente en las regiones con más oxígeno y evitaban las zonas hipóxicas, es decir, aquellas donde el oxígeno es muy escaso. Los sarcomas estudiados presentaban áreas extensas de hipoxia, capaces de actuar como una barrera física y metabólica frente a la inmunoterapia.

Para sobrepasar esta barrera, el equipo está estudiando a qué órganos se desplazan las células tras su administración y comparará las NK antes y después de entrar en el tumor. Así podrá identificar qué programas celulares se apagan, qué mecanismos inhibidores se activan y por qué unas células capaces de actuar en el laboratorio pueden perder eficacia dentro del organismo.

Además, el equipo de investigadores está desarrollando varías líneas de trabajo para mejorar la eficacia de las NK contra estos tumores:

- **MitoNKondria:** busca mejorar la capacidad metabólica de las CIML-NK. El entorno de los tumores sólidos suele ser ácido, pobre en oxígeno y rico en lactato, unas condiciones que pueden agotar rápidamente a las células inmunitarias.
  En colaboración con la Universidad Complutense de Madrid, el equipo estudia la inhibición del transporte de lactato para proteger a las NK frente a los cambios de pH. También está evaluando cómo mejorar la producción de energía y la supervivencia celular.

Entre las posibilidades más innovadoras se encuentra el trasplante de mitocondrias (las centrales energéticas de las células) que, aunque es una aproximación todavía muy experimental, podría reforzar la resistencia de las NKs.

- **Primer CAR-CIML-NK:** el equipo trabaja en una nueva generación de células NK con memoria capaces de reconocer mejor al tumor. Para ello, quieren eliminar algunos de los receptores que frenan su actividad y, al mismo tiempo, incorporarles un receptor CAR dirigido contra B7-H3, una molécula presente con frecuencia en las células de sarcoma.
  Un CAR es una especie de antena artificial que se añade a la superficie de una célula inmunitaria para ayudarla a identificar una señal concreta del tumor. En este caso, permitiría que las NK reconocieran B7-H3 y atacaran de forma más dirigida a las células que expresan esta molécula.

- **SPARK:** estudiar el entorno inmunitario de los sarcomas y las señales que podrían utilizarse como dianas para nuevas terapias. Para ello, el equipo ha implantado un circuito que permite trasladar rápidamente al laboratorio muestras frescas obtenidas durante biopsias y operaciones. Este proceso exige una coordinación muy estrecha entre cirujanos, radiólogos, patólogos e investigadores, ya que las muestras deben procesarse poco después de su extracción.
  Una vez en el laboratorio, el tejido se disgrega para aislar las células tumorales y las células inmunitarias infiltradas. Después se estudian mediante técnicas avanzadas que permiten conocer qué señales expresan y cómo interactúan.
  La parte retrospectiva del proyecto incluye una amplia colección de sarcomas de Ewing. Se han identificado 55 pacientes que no recayeron y 72 que sí lo hicieron. Como algunos pacientes disponen de varias biopsias obtenidas en diferentes momentos de la enfermedad, la colección reúne aproximadamente casi 300 muestras. El equipo analizará en ellas la distribución espacial de múltiples proteínas para investigar si determinadas señales se relacionan con la recaída o con la evolución clínica.
  En paralelo, el estudio prospectivo ya reúne alrededor de 50 muestras frescas procedentes de cirugía o biopsia, principalmente osteosarcomas. A partir de ellas se han conseguido establecer más de veinte cultivos primarios de osteosarcoma, un recurso muy valioso no solo para el propio grupo, sino también para otros investigadores que necesiten modelos más cercanos a la enfermedad real.
  El objetivo final es utilizar toda esta información para probar combinaciones adaptadas a las características de cada muestra. En lugar de aplicar el mismo tratamiento a todos los sarcomas, el equipo quiere identificar qué frenos y qué dianas inmunitarias predominan en cada paciente y evaluar en el laboratorio las terapias con mayor probabilidad de funcionar.

En general, los resultados de este proyecto muestran con claridad la dificultad del reto. No todas las estrategias que funcionan en una placa de cultivo consiguen superar la hipoxia, la acidez y las barreras físicas del tumor. Tampoco basta con encontrar una molécula abundante en las células de sarcoma: es necesario demostrar que actuar sobre ella mejora realmente la respuesta inmunitaria.

Pero cada una de estas respuestas permite descartar caminos, comprender mejor la enfermedad y diseñar la siguiente estrategia. En tumores tan complejos y poco estudiados como los sarcomas pediátricos, avanzar significa construir progresivamente ese mapa hasta conseguir terapias más precisas, más eficaces y menos agresivas para los niños y jóvenes que hoy siguen teniendo muy pocas alternativas.