INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de CAR-T en Mieloma Múltiple

Programa CRIS de Médico Traslacional 2023

Investigador Principal: Dr. Luis Gerardo Rodríguez-Lobato.
Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) – Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción

El mieloma múltiple es el segundo cáncer de la sangre más frecuente. A pesar de los importantes avances logrados en los últimos años, todavía sigue siendo incurable en muchos casos, especialmente cuando la enfermedad reaparece o deja de responder a los tratamientos disponibles.

La terapia con células CAR-T ha supuesto un cambio profundo en el tratamiento de distintos cánceres de la sangre, incluido el mieloma múltiple. Esta estrategia utiliza linfocitos T del propio sistema inmunitario, modificados para incorporar una especie de radar que les permite reconocer y destruir las células tumorales. Para ello, identifican una molécula concreta presente en la superficie de las células del mieloma.

Actualmente existen terapias CAR-T aprobadas para el mieloma múltiple y los resultados iniciales han sido muy prometedores: entre el 70 % y el 90 % de los pacientes responden al tratamiento. Sin embargo, en muchos casos la enfermedad

Última actualización: Junio 2026

vuelve a aparecer con el tiempo. Por eso, sigue siendo fundamental desarrollar CAR-T más eficaces, más duraderas y capaces de evitar las recaídas.

El Proyecto

El Dr. Luis Gerardo Rodríguez trabaja en el desarrollo de una nueva generación de células CAR-T frente al mieloma múltiple, diseñadas para superar algunas de las principales limitaciones de las terapias actuales.

Una de sus mejoras consiste en que estas células no reconocen una sola molécula del tumor, sino dos. Así, si las células del mieloma dejan de mostrar una de ellas para escapar del tratamiento, las CAR-T todavía pueden identificarlas a través de la segunda diana y continuar atacándolas. Además, el equipo ha optimizado el receptor que actúa como detector, con el objetivo de que sea más sensible y reconozca mejor a las células tumorales.

El grupo está incorporando también otras modificaciones para que las CAR-T permanezcan activas durante más tiempo, resistan las señales que utiliza el tumor para frenar al sistema inmunitario y mantengan su capacidad de respuesta incluso en un entorno desfavorable.

El objetivo final es desarrollar terapias CAR-T contra el mieloma múltiple que sean más eficaces y duraderas, reduzcan el riesgo de recaída y puedan ofrecer nuevas opciones a pacientes que no responden a los tratamientos convencionales.

Avances recientes

Uno de los principales avances de este proyecto ha sido completar el desarrollo de una versión mejorada de ARI0002h, el CAR-T frente a la proteína BCMA desarrollado en el Hospital Clínic de Barcelona. BCMA es una molécula presente en la superficie de las células del mieloma, pero algunos tumores pueden reducir su expresión tras el tratamiento y escapar así de las CAR-T.

El equipo ha modificado una parte del receptor que atraviesa la membrana del linfocito, incorporando un fragmento procedente de otra molécula. Aunque se trata de un cambio aparentemente pequeño, los experimentos han demostrado que modifica de forma importante el comportamiento de las células. La nueva versión, mostró un mejor control del mieloma y una mayor supervivencia en modelos animales que el CAR-T original.

Lo más relevante es que el nuevo diseño reconoció y destruyó mejor las células de mieloma que mostraban cantidades muy bajas de BCMA. En un modelo que reproducía una recaída por pérdida parcial de esta molécula, las CAR-T mejoradas mantuvieron un mejor control del tumor y prolongaron la supervivencia. Estos resultados abordan directamente uno de los principales mecanismos por los que el mieloma puede reaparecer después de una terapia CAR-T. Este trabajo ha dado lugar a una publicación en la prestigiosa revista *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*.

Una segunda diana para atacar el mieloma

El equipo ha continuado desarrollando también un nuevo CAR-T frente a otra molécula presente en las células del mieloma. El objetivo es disponer de una segunda vía de ataque que pueda utilizarse cuando el tumor reduzca o pierda BCMA y, posteriormente, combinar ambas dianas en una única terapia.

Los investigadores han desarrollado tres versiones de este CAR-T y están comparando cuál ofrece mejores resultados. Todas han demostrado reconocer de forma específica las células que expresan la proteína de interés, sin mostrar una actividad relevante frente a células que no presentan esta diana.

Los primeros estudios en animales señalan que una de las variantes consigue reducir en mayor medida la carga tumoral y alcanzar una mayor presencia de linfocitos T en la médula ósea, el principal lugar donde se desarrolla el mieloma. Estos resultados sugieren que podría llegar con mayor eficacia hasta el tumor y mantener allí su actividad durante más tiempo.

El siguiente paso será repetir el experimento para confirmar estos datos y seleccionar definitivamente la versión más prometedora para continuar su desarrollo.

Hacia un CAR-T capaz de reconocer dos señales

Una vez validado el mejor receptor frente a esta proteína, el siguiente paso será combinarlo con el CAR-T mejorado contra BCMA para crear una terapia que reconozca simultáneamente dos dianas. Esto podría aumentar la sensibilidad del tratamiento cuando el tumor presenta cantidades reducidas de alguna de las dos dianas y dificultar que las células tumorales escapen simplemente ocultando una de ellas.

El grupo ya publicó en 2025 un trabajo relacionado en *Cancer Immunology Research* sobre un CAR-T diferente que reconoce simultáneamente BCMA y CD229. El estudio demostró que esta estrategia dual podía mantener el control del mieloma incluso cuando la expresión de BCMA era limitada, reforzando la idea de que atacar dos señales puede ayudar a prevenir las recaídas.

Un proyecto cada vez más cerca de una nueva generación de CAR-T

La primera parte del proyecto, centrada en la optimización de ARI0002h, está ya completada y publicada. La segunda ha permitido crear un modelo específico para estudiar otra diana diferente y seleccionar una primera candidata con resultados prometedores. Los próximos pasos serán confirmar esta candidata, desarrollar el CAR-T dual e incorporar modificaciones que favorezcan la persistencia de las células.

Los avances de este proyecto están permitiendo construir una terapia que no dependa de una única señal para encontrar el mieloma y que conserve durante más tiempo su capacidad para combatirlo. El objetivo final es reducir las recaídas y ofrecer nuevas oportunidades a los pacientes de mieloma múltiple cuyo tumor ha dejado de responder a los CAR-T actuales.