INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de CAR-T para Tumores Cerebrales Pediátricos

Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil

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

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la principal causa de muerte por cáncer en la infancia. Algunos de ellos, como los gliomas de alto grado, los meduloblastomas o los ependimomas, tienen un comportamiento muy agresivo y un pronóstico complicado.

Aunque en algunos casos los tratamientos como la cirugía, la quimio o la radioterapia logran controlar la enfermedad, la supervivencia apenas llega al 60-70 %, y solo si el tumor responde desde el principio. Cuando el cáncer vuelve, se disemina o no se puede operar, las posibilidades de curación caen de forma drástica. Además, los tratamientos suelen dejar secuelas neurológicas importantes que afectan la calidad de vida de los niños y niñas.

Uno de los mayores retos es la barrera hematoencefálica, una estructura que protege el cerebro, pero que también impide que muchos fármacos lleguen hasta el tumor. A

Última actualización: Junio 2026

esto se suma que el entorno del tumor bloquea la respuesta inmunitaria, lo que hace aún más difícil tratar estos cánceres.

Hoy días, una de las estrategias más prometedoras es usar células NK (Natural Killer) del sistema inmunitario. Estas células pueden reconocer tumores cerebrales gracias a un receptor llamado NKG2D, pero su presencia en el cerebro es muy limitada y el ambiente del tumor frena su actividad. Por eso, el equipo de investigadores de la Unidad CRIS propone desarrollar nuevas terapias basadas en células NK modificadas, similares a las CAR-T, pero adaptadas a los tumores del cerebro.

El proyecto

El equipo está desarrollando tres tipos de terapias celulares: una con el receptor NKG2D, que permite a las NK detectar células tumorales del SNC, otra con la molécula CD16, que potencia la capacidad de estas células para destruir el tumor, y una versión combinada (NKG2D–CD16) que une ambas funciones.

Con esta triple estrategia, los investigadores ya están haciendo las primeras pruebas tanto en cultivos como en modelos animales. Para probar la terapia en condiciones reales, han introducido tumores cerebrales infantiles en ratones especiales en los que se pueden estudiar tumores humanos. Así pueden analizar cómo funciona la terapia dentro del cuerpo: cómo se administra, cómo se distribuye y si logra llegar al cerebro atravesando la barrera protectora.

Además, están desarrollando una versión avanzada de la terapia, llamada TRUCK, que libera a su entorno una molécula capaz de activar el sistema inmunitario en el entorno del tumor. Esta versión busca no solo atacar el cáncer, sino también crear un ambiente más favorable para combatirlo. Ya están haciendo pruebas en cultivos 3D para estudiar su seguridad y eficacia.

El último paso del proyecto se centra en la fabricación de dichas terapias en la Sala Blanca de la Unidad CRIS, y en diseñar un protocolo de ensayo clínico, para que estos avances lleguen cuanto antes a los pacientes infantiles con tumores en el sistema nervioso central.

Avances recientes

Durante el último año, el equipo de la Unidad CRIS de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil ha avanzado en el desarrollo de una terapia CAR-T dirigida contra varios tumores cerebrales pediátricos. La estrategia utiliza el receptor NKG2D, capaz de reconocer diferentes señales de estrés que aparecen en la superficie de las células tumorales. El equipo ha comprobado que estas señales están presentes en modelos de glioblastoma, meduloblastoma, glioma difuso de línea media y otros tumores cerebrales pediátricos, lo que apoya el estudio de esta terapia en distintas enfermedades.

Una terapia eficaz para distintos tumores cerebrales

La terapia CAR-T/NKG2D se ha probado frente a distintos modelos celulares de tumores cerebrales pediátricos. Los primeros resultados muestran que dicha terapia celular fue capaz de reconocer y destruir células de glioblastoma, meduloblastoma, glioma difuso de línea media y tumor teratoide rabdoide atípico. Aunque la intensidad de la respuesta varió entre los modelos, el efecto antitumoral aumentó con el tiempo y se mantuvo elevado a las 24 horas.

Además de destruir las células tumorales, las CAR-T/NKG2D liberaron moléculas que participan en la activación de la respuesta inmunitaria y en la eliminación del tumor. Los resultados también mostraron que la eficacia no depende únicamente de la cantidad de una señal concreta presente en las células tumorales, lo que confirma que la respuesta es más compleja y que será necesario estudiar otros factores para predecir qué tumores serán más sensibles.

Probar la terapia en modelos más parecidos al tumor real

Para comprobar su actividad en condiciones más cercanas a las que encontraría en un paciente, el equipo ha desarrollado modelos tridimensionales en los que las células tumorales crecen formando esferas. En estos sistemas, las células sin modificar permitieron que el tumor continuara creciendo, mientras que las CAR-T penetraron en las estructuras y provocaron la muerte de una proporción elevada de células tumorales.

En los modelos de glioblastoma, el tratamiento redujo de forma significativa la presencia de células tumorales. En meduloblastoma también se observó una disminución, aunque este tumor crece más lentamente y será necesario ampliar el seguimiento para confirmar la magnitud del efecto.

Estos sistemas permiten estudiar cómo se desplazan las CAR-T dentro del tejido cerebral, cómo entran en contacto con el tumor y qué obstáculos pueden limitar su actividad antes de avanzar hacia modelos más complejos.

Resultados prometedores en modelos animales

La terapia se ha probado también en modelos animales de glioblastoma y meduloblastoma. En el modelo de glioblastoma, el tratamiento con CAR-T/NKG2D frenó el crecimiento tumoral y prolongó la supervivencia frente a los animales que no recibieron la terapia o recibieron células sin modificar. Algunos animales mantuvieron el tumor controlado durante periodos prolongados.

Los resultados fueron especialmente destacados en meduloblastoma. La señal tumoral se mantuvo muy reducida durante más tiempo y los animales tratados presentaron también una supervivencia significativamente mayor. En ninguno de estos experimentos se observaron señales evidentes de toxicidad asociada al tratamiento.

El equipo está analizando ahora por qué algunos tumores permanecen controlados durante mucho tiempo mientras que otros vuelven a crecer. Comprender estas

diferencias ayudará a identificar posibles mecanismos de resistencia y a estudiar si sería necesario administrar nuevas dosis o combinar la terapia con otros tratamientos.

¿Pueden las CAR-T llegar hasta el cerebro?
Uno de los principales retos de las terapias celulares frente a tumores cerebrales es conseguir que las células inmunitarias alcancen el tumor. Para estudiarlo, el equipo ha comparado la administración directa en el cerebro con la administración intravenosa y está analizando posteriormente en qué órganos aparecen las CAR-T.

Los primeros resultados muestran que, cuando se administran directamente en el cerebro, las células permanecen inicialmente concentradas en esa zona, aunque con el tiempo algunas pueden detectarse en otros tejidos. Cuando se administran por vía intravenosa, se observan primero en órganos como el bazo. Los investigadores están completando los análisis para determinar cuántas consiguen llegar al tumor cerebral.

Gracias a una colaboración con un laboratorio de Polonia, el equipo pudo utilizar además un modelo tridimensional de la barrera hematoencefálica, la estructura que protege el cerebro y dificulta la entrada de muchos tratamientos. Aunque los resultados todavía deben confirmarse en modelos adicionales, parece que las CAR-T pueden reconocer señales procedentes del tumor, desplazarse hacia ellas y atravesar las células que forman parte de esta barrera sin provocar una toxicidad evidente.

Una nueva generación de CAR-T que modifica el entorno del tumor
Paralelamente, el proyecto BRAINTRUCK está desarrollando una versión más avanzada de la terapia. Los llamados TRUCK son células CAR-T de cuarta generación que, además de reconocer y destruir el tumor, liberan una molécula capaz de estimular la respuesta inmunitaria.

En este caso, el equipo ha incorporado una proteína que puede activar a las propias CAR-T y a otras células inmunitarias cercanas. El objetivo es que el tratamiento no solo ataque directamente al cáncer, sino que transforme el entorno inmunosupresor que lo rodea y facilite una respuesta más amplia y duradera.

Al incorporar la producción de dicha proteína a las CAR-T/NKG2D, el equipo ha observado una mejora de la actividad frente a modelos de meduloblastoma. En glioblastoma, el beneficio no siempre se aprecia de manera directa, pero sí aparecen otros efectos: la proteína puede activar a células inmunitarias cercanas aunque no entren en contacto directo con el tumor.

Esto es importante porque, dentro de un tumor real, no todas las células inmunitarias reconocerán directamente a las células tumorales. La capacidad de las TRUCK para estimular a otras defensas podría ampliar el ataque y ayudar a superar algunas de las barreras propias de los tumores sólidos.

Mantener la respuesta durante más tiempo

El equipo ha sometido a las CAR-T y a las TRUCK a encuentros repetidos con nuevas células tumorales para comprobar si terminan agotándose. Como era esperable, las células modificadas que atacan activamente al tumor se desgastan más que las células sin modificar.

Sin embargo, las TRUCKs conservaron una proporción mayor de células con características jóvenes, capaces de responder de nuevo. También mantuvieron una buena modulación de la respuesta inmunitaria, con niveles elevados de linfocitos T CD8, responsables de buena parte de la destrucción tumoral, y menos células T reguladoras, que pueden frenar la respuesta inmunitaria.

Durante una estancia en Marsella, una de las investigadoras del proyecto probó esta terapia en cultivos 3D de glioblastoma derivados de pacientes. En estos modelos complejos, las TRUCK consiguieron infiltrarse y mostraron una actividad superior a la de las CAR-T/NKG2D convencionales.

Aunque todavía queda por determinar qué versión ofrece el mejor equilibrio entre activación, persistencia y seguridad, estos resultados respaldan el potencial de las TRUCKs para reforzar la terapia y modificar el entorno del tumor.

Cada vez más cerca de los pacientes

Los resultados generados por esta línea de investigación han contribuido al desarrollo del ensayo clínico CINK-CAR, que evaluará células CAR-T/NKG2D y células NK modificadas en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores agresivos del sistema nervioso central que han reaparecido o no responden a los tratamientos disponibles.

El ensayo de fase I/II ya ha sido autorizado y se encuentra pendiente de comenzar el reclutamiento. Está previsto que participen 30 pacientes, con el objetivo principal de comprobar la seguridad de las terapias y, posteriormente, obtener las primeras indicaciones sobre su posible eficacia.

En conjunto, el proyecto ha pasado de comprobar la actividad de las CAR-T/NKG2D en células tumorales a demostrar su potencial en modelos tridimensionales, tejido cerebral y animales, acercando su llegada a pacientes. Estos avances son especialmente importantes para los niños con tumores cerebrales que reaparecen o no responden a los tratamientos actuales, para quienes las opciones siguen siendo muy limitadas.