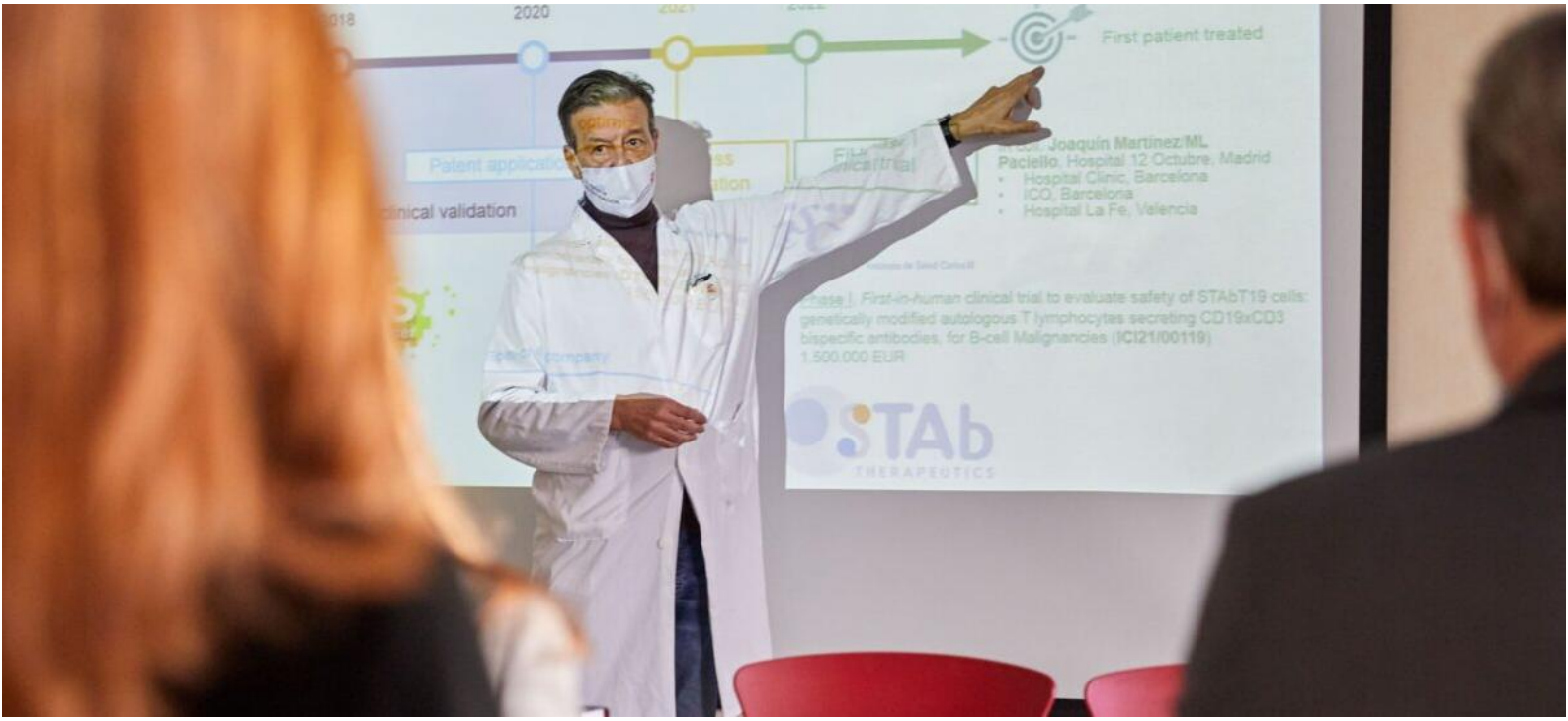
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Inmunoingeniería y Desarrollo de Nuevas Terapias Celulares

Unidad CRIS de Inmuno-Oncología



Investigador Principal: Dr. Luis Álvarez-Vallina.
Instituciones: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid - Banco de Sangre y Tejidos (BST), Barcelona - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona.

Introducción

El grupo del Dr. Luis Álvarez-Vallina, que desarrolla su actividad entre la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA)-Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y el Banco de Sangre y Tejidos del Hospital del Mar de Barcelona, tiene una enorme experiencia en el desarrollo de terapias basadas en la ingeniería genética.

La fundamental participación del Dr. Álvarez-Vallina en esta Unidad permite la generación, desarrollo e introducción inmediata de las terapias más innovadoras y revolucionarias en ensayos clínicos en tumores sólidos y hematológicos. En conjunto, se trata de una Unidad multidisciplinar única en España, que: aborda el tratamiento de cánceres de todo tipo mediante diversas estrategias inmunológicas, desarrolla innovadores ensayos clínicos y se mantiene siempre a la vanguardia de los nuevos tratamientos.

Última actualización: Junio 2026

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

El proyecto

Gran parte de los esfuerzos de esta Unidad CRIS se dedican a utilizar las técnicas más avanzadas para generar nuevas terapias basadas en anticuerpos. Los anticuerpos son unas moléculas que actúan como misiles teledirigidos, identifican y se unen con altísima eficiencia y especificidad a la molécula contra la que han sido diseñados. Unos anticuerpos especiales son los llamados Anticuerpos Biespecíficos. Estos se unen no a una, sino a dos moléculas diferentes. Incluso pueden diseñarse para unirse y atraer entre sí a las células tumorales e inmunitarias, haciendo mucho más efectiva la respuesta inmunológica contra el tumor.

Los anticuerpos biespecíficos presentan varias ventajas frente a las células CAR-T, una de las terapias más avanzadas actualmente. Las células CAR-T se obtienen modificando los linfocitos T del propio paciente para incorporarles un receptor capaz de reconocer y atacar las células tumorales. Este enfoque está transformando el tratamiento de algunas leucemias y linfomas, aunque también tiene limitaciones. Entre ellas, la complejidad de su producción y el hecho de que solo puede administrarse al paciente una cantidad determinada de células modificadas.

Los anticuerpos biespecíficos, en cambio, son moléculas diseñadas para conectar simultáneamente una célula tumoral con un linfocito T, facilitando que el sistema inmunitario reconozca y destruya el tumor. Su administración es más sencilla y permite activar a un gran número de linfocitos T presentes en el organismo. Además, pueden favorecer una respuesta inmunitaria más amplia que la generada exclusivamente por las células CAR-T.

Sin embargo, estos anticuerpos también presentan una limitación importante: una vez administrados, suelen permanecer poco tiempo en el organismo, por lo que pueden requerir dosis repetidas para mantener su efecto.

Con el objetivo de combinar las ventajas de ambas estrategias y superar sus principales limitaciones, la Unidad está desarrollando una innovadora terapia híbrida: las células STAb, una de sus líneas de investigación más prometedoras. Esta estrategia consiste en extraer linfocitos T del paciente y modificarlos para que sean capaces de producir y liberar de forma continuada anticuerpos biespecíficos. Una vez modificadas, estas células se vuelven a introducir en el organismo, donde actúan como auténticas fábricas terapéuticas.

De este modo, no es necesario administrar los anticuerpos de manera repetida, ya que son los propios linfocitos del paciente los que los producen directamente en el lugar donde se necesitan. Las células STAb combinan así la persistencia y capacidad de expansión de las células CAR-T con la versatilidad de los anticuerpos biespecíficos, dando lugar a una terapia innovadora con potencial para desencadenar una respuesta inmunitaria más potente, amplia y duradera frente al cáncer.

Avances recientes

Durante los últimos años, el equipo del Dr. Luis Álvarez-Vallina ha seguido perfeccionando las células STAb-T, una terapia desarrollada por el propio grupo que combina algunas de las ventajas de las células CAR-T y de los anticuerpos biespecíficos.

Estas células se modifican para que produzcan de forma continuada anticuerpos capaces de unir las células tumorales con los linfocitos T. De este modo, no solo atacan directamente al cáncer, sino que pueden movilizar también a otras células inmunitarias cercanas y ampliar la respuesta contra el tumor. El equipo ha publicado recientemente en la revista Methods in Cell Biology un protocolo detallado para fabricar y evaluar estas células, reflejo de la madurez alcanzada por la tecnología y de su potencial para ser reproducida por otros laboratorios.

La primera terapia STAb-T, preparada para llegar a los pacientes

Uno de los avances más importantes es el desarrollo clínico de las células STAb-T dirigidas contra CD19, una proteína presente en determinadas leucemias y linfomas de células B. Tras completar la producción, las validaciones y los controles de calidad, el equipo presentó la documentación necesaria ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La terapia recibió la autorización regulatoria en junio de 2026, por lo que el proyecto está técnicamente preparado para comenzar a tratar pacientes. El ensayo se ha diseñado como un estudio multicéntrico, con producción de las células en el Hospital Clínic de Barcelona y participación de varios hospitales españoles.

Este avance es especialmente relevante porque sería la primera vez que una terapia STAb-T se administra a pacientes con cáncer hematológico. El objetivo inicial será determinar qué dosis resulta segura y buscar las primeras señales de actividad frente a la enfermedad.

Avances hacia una terapia para el mieloma múltiple

El equipo continúa desarrollando también células STAb-T dirigidas contra una proteína presente en las células del mieloma múltiple. Los resultados previos mostraron que esta estrategia podía controlar el tumor en modelos experimentales y movilizar tanto a las células modificadas como a otros linfocitos del sistema inmunitario.

El proyecto se encuentra ahora en la fase de producción y validación necesarios para fabricar el tratamiento en condiciones clínicas. La intención del equipo es completar la documentación regulatoria y avanzar también hacia un primer ensayo en pacientes, lo que demuestra el poder traslacional de esta Unidad.

Atacar dos señales para dificultar que el tumor escape

Una de las principales causas de recaída tras una terapia celular es que algunas células tumorales dejen de mostrar la molécula que utiliza el tratamiento para reconocerlas. Si

una CAR-T está diseñada únicamente contra CD19, por ejemplo, las células que pierdan esta proteína pueden pasar inadvertidas y volver a expandirse.

Para reducir este riesgo, el grupo está desarrollando terapias capaces de reconocer dos señales diferentes. En un estudio publicado en *Oncolmmunology*, generó células STAb-T que liberan simultáneamente anticuerpos dirigidos contra las proteínas CD19 y BCMA. Esta estrategia dual mostró una actividad superior a las células dirigidas contra una sola diana en distintos modelos de cánceres hematológicos.

La combinación podría ser especialmente útil frente a tumores formados por poblaciones celulares diferentes, en los que unas células presentan CD19, otras BCMA y algunas ambas proteínas. Al atacar varias poblaciones al mismo tiempo, se reduce la posibilidad de que una parte del cáncer sobreviva por haber perdido una única diana.

Una nueva generación de células CAR-STAb-T

El equipo ha avanzado especialmente en una estrategia híbrida conocida como CAR-STAb-T. Estas células incorporan un receptor CAR para reconocer una primera molécula tumoral y, al mismo tiempo, liberan un anticuerpo biespecífico frente a una segunda.

Una de las versiones más desarrolladas reconoce CD22 mediante el CAR y libera un anticuerpo contra CD19. En modelos que reproducen la heterogeneidad de las leucemias, esta terapia controló mejor el crecimiento del tumor y mantuvo su actividad incluso cuando se utilizaron cantidades muy bajas de células CAR-STAb-T. Tras estos resultados, el equipo está estudiando su posible desarrollo clínico, especialmente para niños con leucemia que vuelven a recaer después de recibir una CAR-T contra CD19.

Nuevas opciones frente a la leucemia mieloide aguda

La misma estrategia se está adaptando a la leucemia mieloide aguda, una enfermedad en la que las terapias celulares todavía no han alcanzado los resultados obtenidos en otras leucemias. El grupo trabaja en colaboración con la Fundación Josep Carreras para desarrollar células CAR-STAb-T dirigidas contra dos proteínas frecuentes en las células de esta enfermedad.

Los investigadores han construido diferentes versiones para determinar qué combinación ofrece mayor actividad. Los primeros resultados indican que las células CAR-STAb-T pueden superar a las CAR-T dirigidas contra una o dos dianas mediante diseños convencionales. También son capaces de reclutar linfocitos no modificados y mantener un buen control del tumor en situaciones que simulan la aparición de células resistentes.

El proyecto está completando su validación en modelos animales. Si los resultados se confirman, podría abrir una nueva vía para desarrollar una terapia celular frente a una enfermedad que todavía carece de opciones de este tipo aprobadas.

Además de atacar el cáncer, reforzar la respuesta inmunitaria

El equipo ha desarrollado otra evolución de las células STAb-T contra CD19. En esta ocasión, las células producen dos anticuerpos con funciones complementarias: uno dirige a los linfocitos contra las células tumorales y el otro bloquea una señal que frena la respuesta inmunitaria, al tiempo que proporciona una señal de activación.

Su objetivo es evitar que el tumor desactive a los linfocitos y favorecer que estos permanezcan activos durante más tiempo. En los modelos preclínicos, la producción conjunta de ambos anticuerpos aumentó la destrucción de las células de leucemia y prolongó el control de la enfermedad.

Este enfoque, recientemente publicado en la revista *OncoImmunology*, muestra que las células STAb-T pueden diseñarse no solo para identificar nuevas dianas, sino también para modificar el entorno del cáncer y crear condiciones más favorables para que la respuesta inmunitaria se mantenga.

Una alternativa también para los tumores sólidos

Las terapias celulares presentan dificultades particulares en los tumores sólidos. Muchas de las moléculas que permiten reconocer el cáncer en estos casos suelen también aparecer, en menor cantidad, en tejidos sanos, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Para mejorar la seguridad, el equipo ha desarrollado una estrategia que modifica temporalmente los linfocitos, en lugar de introducir de forma permanente la información genética. Estas células, denominadas STAR-T, producen durante un periodo limitado un anticuerpo biespecífico dirigido contra una proteína presente en diferentes tumores sólidos.

En un estudio publicado en *Frontiers in Immunology*, las células STAR-T fueron capaces de liberar el anticuerpo, reclutar a otros linfocitos y destruir las células tumorales. También controlaron el crecimiento del cáncer en modelos animales. Al tratarse de una modificación temporal, la actividad desaparece progresivamente, lo que podría ofrecer un mayor control en caso de que aparezcan efectos adversos.

Fabricar las células STAb-T dentro del propio organismo

Otra de las líneas más innovadoras busca evitar la fabricación personalizada de las células fuera del paciente. Actualmente, las terapias celulares requieren extraer los linfocitos, modificarlos en instalaciones especializadas, multiplicarlos y volver a administrarlos, un proceso complejo, lento y costoso.

El equipo trabaja con investigadores alemanes en una tecnología que permitiría introducir directamente en el organismo el material necesario para transformar determinados linfocitos en células STAb-T. Para ello, han desarrollado herramientas capaces de dirigirse de manera selectiva hacia los linfocitos T CD8, una de las poblaciones de células inmunitarias con mayor capacidad para destruir células tumorales.

Los experimentos de laboratorio muestran que esta estrategia logra modificar preferentemente las células seleccionadas y generar células STAb-T con una actividad antitumoral similar a la de las fabricadas mediante los procedimientos convencionales. El equipo ha iniciado ya las primeras pruebas en modelos animales de mieloma múltiple para comprobar si la terapia puede generarse dentro del organismo y controlar la progresión del tumor.

Si esta estrategia funciona, podría reducir considerablemente el tiempo y el coste de fabricación y facilitar que las terapias celulares lleguen a un mayor número de pacientes. No obstante, todavía será necesario estudiar con detalle su eficacia, su duración y los posibles efectos inmunitarios antes de plantear su evaluación clínica.

En conjunto, el proyecto ha pasado de demostrar el potencial de las células STAb-T a preparar sus primeras aplicaciones clínicas y desarrollar estrategias cada vez más sofisticadas. Las nuevas terapias pueden reconocer varias señales tumorales, reclutar otras defensas, bloquear los mecanismos que frenan la respuesta inmunitaria y, en el futuro, quizá llegar a fabricarse directamente dentro del organismo. Estos avances buscan superar las recaídas y ampliar los beneficios de las terapias celulares a pacientes y tumores que todavía no cuentan con alternativas eficaces.