INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Inmunoterapia en Cáncer de Pulmón

Unidad CRIS de Inmuno-Oncología

Investigadores Principales: Dr. Álvaro Ucero, Dr. Luis Paz-Ares.
Instituciones: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor impacto en nuestra sociedad. Cada año se diagnostican en España cerca de 35.000 nuevos casos y continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer. Aunque los tratamientos han mejorado durante los últimos años, muchos pacientes reciben el diagnóstico cuando la enfermedad ya se encuentra avanzada, lo que limita las posibilidades de curación.

La inmunoterapia ha supuesto un cambio profundo en el tratamiento de esta enfermedad. A diferencia de la quimioterapia, no actúa directamente sobre las células tumorales, sino que ayuda al sistema inmunitario a reconocerlas y destruirlas. En algunos pacientes puede conseguir respuestas muy duraderas, incluso cuando el cáncer se ha extendido.

Sin embargo, no todos los tumores responden igual. Algunos consiguen pasar inadvertidos ante las defensas, otros presentan un entorno que bloquea la actividad de

las células inmunitarias y, en ciertos casos, la respuesta solo se mantiene durante un tiempo. Por eso, uno de los grandes retos actuales es saber de antemano qué pacientes pueden beneficiarse de la inmunoterapia y encontrar nuevas estrategias para aquellos que no responden.

Además, el cáncer de pulmón no es una única enfermedad. Existen distintos tipos y subtipos con características moleculares, inmunológicas y clínicas muy diferentes. Comprender esa diversidad es esencial para abandonar los tratamientos generales y avanzar hacia terapias escogidas según las características concretas de cada tumor.

El proyecto

El equipo dirigido por el Dr. Luis Paz-Ares desarrolla una estrategia integral para mejorar la inmunoterapia en cáncer de pulmón. Su trabajo combina el análisis de muestras de pacientes, el estudio del ADN y del ARN tumoral, modelos animales, organoides y nuevas tecnologías capaces de observar con gran precisión cómo interactúan las células tumorales con su entorno y con el sistema inmunitario.

Una de las principales líneas se centra en el cáncer de pulmón no microcítico, el tipo más frecuente. Los investigadores estudian la información molecular e inmunológica de cientos de pacientes para identificar señales capaces de anticipar quién responderá mejor a la inmunoterapia.

El proyecto aborda también el cáncer de pulmón microcítico, una variante especialmente agresiva que se extiende con rapidez y suele desarrollar resistencia a los tratamientos. El equipo parte de una idea clave: estos tumores tampoco son todos iguales. Por eso, está creando una colección de modelos derivados de pacientes que representan distintas situaciones clínicas, incluidos tumores que todavía no han recibido tratamiento y otros que ya se han vuelto resistentes.

Estos modelos permiten probar nuevas combinaciones terapéuticas antes de trasladarlas a los pacientes. Entre las estrategias estudiadas se encuentran la combinación de inmunoterapia con fármacos que dañan el ADN, los anticuerpos conjugados con medicamentos y los anticuerpos biespecíficos, capaces de reconocer varias señales del tumor para dificultar su escape.

Otra de las líneas de investigación se centra en comprender mejor por qué algunos pacientes responden a la inmunoterapia y otros no. Para ello, los investigadores estudian distintos aspectos del tumor y de su entorno, como la presencia y actividad de las células inmunitarias, las características del microambiente tumoral o los mecanismos que utiliza el cáncer para escapar de las defensas del organismo. Al mismo tiempo, evalúan diferentes combinaciones de tratamientos con el objetivo de encontrar estrategias más eficaces y adaptadas a las características de cada tumor.

En conjunto, el proyecto busca desarrollar biomarcadores, señales, que permitan escoger mejor el tratamiento, diseñar combinaciones más eficaces y entender cómo

activar el sistema inmunitario en pacientes que actualmente cuentan con pocas opciones. El propósito final es avanzar hacia una inmunoterapia más precisa, capaz de ofrecer a cada persona la estrategia con mayores probabilidades de funcionar.

Avances recientes

Durante el último año, el equipo ha reforzado especialmente su investigación en el cáncer de pulmón microcítico, una de las formas más agresivas de la enfermedad. Aunque estos tumores suelen responder inicialmente a la quimioterapia, la gran mayoría acaba reapareciendo y desarrollando resistencia. Por ello, uno de los principales objetivos del proyecto es comprender cómo cambian las células tumorales durante el tratamiento y encontrar nuevas alternativas para los pacientes cuando las terapias habituales dejan de funcionar.

Una plataforma de modelos que reproduce la diversidad de los pacientes

Uno de los avances más importantes ha sido el crecimiento de la plataforma de modelos derivados directamente de tumores de pacientes. El equipo comenzó trabajando con cinco modelos y actualmente cuenta con 13 ya establecidos y otros dos en proceso de desarrollo. Esta colección incluye diferentes subtipos de cáncer de pulmón microcítico y representa distintas situaciones clínicas, desde tumores que todavía no han recibido tratamiento hasta otros que han progresado después de varias líneas terapéuticas.

A partir de estos modelos, los investigadores generan organoides, pequeñas estructuras tridimensionales cultivadas en el laboratorio que conservan muchas de las características del tumor original. El equipo ha conseguido mejorar su expansión, congelación y recuperación, lo que permite utilizarlos de manera continuada para comparar tratamientos y estudiar los mecanismos de resistencia que surgen en cada paciente.

El grupo también está cultivando estos organoides junto con células inmunitarias. Estos sistemas permiten observar cómo interactúan las defensas con el tumor y evaluar tratamientos que buscan activar al sistema inmunitario. Además, se han generado algunos modelos a partir de células tumorales circulantes, aquellas que consiguen desprenderse del tumor y sobrevivir en la sangre. Estos sistemas son muy valiosos para investigar cómo las células sobreviven durante el proceso de metástasis.

Una nueva combinación para el cáncer de pulmón microcítico en recaída

El equipo ha participado en un estudio, publicado en la prestigiosa revista *Journal of Thoracic Oncology*, que combina dos fármacos, lurbinectedina e irinotecán, en pacientes con cáncer de pulmón microcítico en recaída. La investigación integró experimentos con líneas celulares, organoides derivados de pacientes y modelos animales, junto con los primeros resultados de un ensayo clínico en fases I y II.

Los estudios preclínicos mostraron que ambos fármacos actúan de forma complementaria: la combinación aumenta el daño en el ADN de las células tumorales,

dificulta su división y favorece su muerte. Este efecto conjunto consiguió una mayor actividad antitumoral que la observada con los tratamientos por separado.

En el ensayo participaron 47 pacientes con cáncer de pulmón microcítico en recaída. Entre los 21 pacientes con enfermedad medible que recibieron la dosis recomendada, la tasa de respuesta fue del 61,9 %, y la supervivencia global fue de 12,3 meses. Aunque se trata de resultados clínicos iniciales, apoyan continuar desarrollando esta combinación para pacientes que actualmente disponen de pocas alternativas.

Explorando nuevas oportunidades terapéuticas en cáncer de pulmón microcítico

Otra de las líneas del proyecto estudia si algunos pacientes con cáncer de pulmón microcítico podrían beneficiarse de los anticuerpos conjugados a fármacos, conocidos como ADCs. Estos tratamientos funcionan como una especie de misil teledirigido: el anticuerpo reconoce una proteína presente en la superficie de la célula tumoral y transporta hasta ella una carga terapéutica.

El equipo está analizando el potencial de varios ADCs que ya se utilizan en otros tipos de cáncer. Los investigadores estudian cómo cambian las células tumorales a lo largo de la enfermedad y si determinadas características adquiridas después de varios tratamientos podrían abrir nuevas oportunidades terapéuticas para algunos pacientes.

Para ello, combinan el análisis de muestras clínicas con modelos experimentales derivados de pacientes. Los primeros datos obtenidos han permitido establecer una base sólida para continuar esta línea de trabajo, aunque será necesario ampliar el número de muestras y completar nuevos estudios antes de extraer conclusiones definitivas.

El objetivo es determinar si estos tratamientos, ya aprobados en otros tipos de cáncer, podrían reutilizarse en determinados pacientes con cáncer de pulmón microcítico, especialmente cuando las opciones terapéuticas disponibles son limitadas.

No basta con identificar la diana

Esta investigación también está ayudando a comprender mejor cómo funcionan los ADCs. Su eficacia no depende únicamente de que la célula tumoral presente la proteína reconocida por el anticuerpo, sino también de que sea vulnerable al medicamento que este transporta.

Por este motivo, el equipo estudia conjuntamente la presencia de posibles dianas y la respuesta de las células tumorales a las diferentes cargas terapéuticas. Este enfoque permitirá entender mejor por qué algunos tumores responden y otros desarrollan resistencia, incluso cuando presentan características aparentemente similares.

A largo plazo, estos estudios podrían contribuir a seleccionar los tratamientos con mayor precisión. En lugar de analizar únicamente la presencia de una proteína concreta, podría ser necesario tener en cuenta otras características biológicas del tumor para anticipar si el medicamento será realmente eficaz.

Nuevos anticuerpos para activar con mayor fuerza al sistema inmunitario
El equipo trabaja también en nuevas estrategias basadas en anticuerpos biespecíficos, capaces de unirse simultáneamente a la célula tumoral y a los linfocitos T. De esta forma, acercan físicamente las defensas al cáncer y facilitan que lo reconozcan y ataquen.

Uno de los tratamientos más avanzados en este campo es tarlatamab, dirigido contra DLL3, una proteína habitual en el cáncer de pulmón microcítico. Sin embargo, algunos tumores presentan niveles muy bajos de esta molécula o pueden dejar de expresarla para escapar del tratamiento. Para superar esta limitación, los investigadores están estudiando otra proteína de superficie diferente. En colaboración con el CNIO, ya han desarrollado la parte del anticuerpo capaz de reconocer esta nueva diana y trabajan en combinarla con señales que aumenten la activación de los linfocitos T.

La estrategia consiste en utilizar dos señales complementarias: una que una directamente al linfocito con la célula tumoral y otra que refuerce su activación. Esta doble estimulación podría ser especialmente útil en el cáncer de pulmón microcítico, cuyos tumores suelen contener pocas células inmunitarias.

Una investigación conectada con la formación de futuros médicos
Además de impulsar nuevas estrategias terapéuticas, el equipo ha participado en la formación de dos estudiantes de la Cátedra CRIS–UCM, que han desarrollado sus trabajos dentro del laboratorio y se han integrado en líneas reales de investigación sobre cáncer de pulmón. La experiencia les ha permitido conocer de primera mano el recorrido completo de una investigación traslacional: desde la revisión de las historias clínicas y el análisis de las muestras hasta la interpretación de los resultados y la preparación de una publicación.

Para el equipo, esta colaboración también representa una oportunidad para acercar la oncología y la investigación a los futuros médicos. El objetivo es despertar vocaciones científicas y contribuir a formar una nueva generación de profesionales capaces de conectar las necesidades observadas en la consulta con las preguntas que se investigan en el laboratorio.

Hacia tratamientos más personalizados después de la recaída
El proyecto de la Unidad CRIS está generando una representación cada vez más completa del cáncer de pulmón microcítico. La plataforma de modelos permite estudiar cómo cambia el tumor a lo largo del tratamiento, identificar los mecanismos que provocan la resistencia y probar nuevas estrategias antes de trasladarlas a los pacientes.

Estos resultados, junto con el resto de las líneas de investigación, demuestran el potencial que tiene esta Unidad CRIS para los pacientes con cáncer de pulmón. Comprender la biología de esta enfermedad ayudará a seleccionar mejor las terapias,

aprovechar fármacos ya disponibles en nuevos grupos de pacientes y desarrollar combinaciones más eficaces par aquellos que más las necesitan.