

Proyecto CRIS de Nuevas Estrategias Inmunitarias frente al Cáncer

CRIS – Oxford Cancer Clinical Academic Training
Programme 2023



Investigador Principal: Dr. Robert Watson

Centro: University of Oxford, Oxford

El Programa

El Programa de Formación Académica Clínica en Cáncer de Oxford tiene como objetivo apoyar, formar y orientar a médicos-investigadores desde el inicio de su doctorado hasta que se convierten en investigadores independientes y consolidados.

El programa proporciona una financiación de hasta 400.000 £ a lo largo de tres años, que cubre tanto el salario como los costes del proyecto de investigación. Además, los participantes se benefician de un completo programa de formación y mentoría, con sesiones sobre innovación, ciencia de datos, investigación centrada en el paciente y otras áreas clave esenciales para desarrollar una carrera de éxito en la investigación clínica.

Este programa representa una oportunidad única para que los médicos-investigadores desarrollen su investigación en el Reino Unido bajo los estándares conjuntos de excelencia y calidad de Oxford Cancer y la Fundación CRIS Cancer.

El proyecto

Aunque la inmunoterapia ha transformado la forma en que entendemos y tratamos el cáncer, siguen existiendo retos importantes. No todos los pacientes se benefician de estos tratamientos, algunos sufren efectos secundarios significativos y todavía resulta difícil predecir qué pacientes tienen más probabilidades de responder.

A lo largo de su carrera, el Dr. Watson ha realizado importantes contribuciones a la identificación de biomarcadores y otros factores que ayudan a predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento, lo que permite a los médicos seleccionar las terapias con más probabilidades de ser eficaces para cada persona.

Sin embargo, aún queda mucho trabajo por hacer en este campo. A través de este proyecto, el Dr. Watson seguirá investigando los mecanismos que determinan la respuesta a la inmunoterapia, con el objetivo último de mejorar los resultados del tratamiento y extender los beneficios de estas terapias a un mayor número de pacientes.

Avances recientes

Durante el programa, el Dr. Watson ha seguido avanzando en este campo mediante una investigación traslacional que combina datos clínicos, inmunología y descubrimiento de biomarcadores. Su trabajo reciente ha aportado información importante sobre la relación entre la inmunidad frente a virus y los resultados del tratamiento del cáncer. Uno de sus logros recientes más relevantes ha sido la publicación de un estudio, publicado en [Nature Medicine](#), que investiga el impacto de la infección por citomegalovirus (CMV) en la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico.

El CMV es un herpesvirus muy común y, por lo general, inofensivo, que establece una infección latente de por vida tras la exposición. Aunque rara vez causa síntomas en personas sanas, se sabe que tiene efectos profundos sobre el sistema inmunitario humano, moldeando las respuestas de los linfocitos T a lo largo de la vida.

En este estudio, el Dr. Watson y sus colaboradores demostraron que los pacientes con evidencia de una infección previa por CMV obtenían resultados significativamente mejores tras la inmunoterapia. Los pacientes CMV positivos mostraron mayores tasas de respuesta, una supervivencia libre de progresión más prolongada y una mejor supervivencia global en comparación con los pacientes CMV negativos. Es importante destacar que también presentaron menores tasas de efectos adversos graves de origen inmunitario, lo que sugiere que el estado frente al CMV podría ayudar a identificar a los pacientes que, a la vez, tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento y menos de desarrollar una toxicidad grave.

Estos hallazgos aportan nueva información sobre cómo los estados inmunitarios preexistentes influyen en los resultados de la inmunoterapia contra el cáncer y destacan el CMV como un biomarcador prometedor y fácil de medir para la estratificación de los pacientes. El trabajo también plantea importantes preguntas biológicas sobre los mecanismos por los que la inmunidad viral crónica puede potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales, lo que abre nuevas vías de investigación y para el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas innovadoras.

En conjunto, el programa CRIS-Oxford ha tenido un gran éxito a la hora de apoyar el desarrollo del Dr. Watson como médico-investigador independiente. Desde que se incorporó al programa, ha conseguido más de 11 millones de libras en financiación competitiva para investigación, ha publicado cinco artículos científicos y ha recibido dos premios de investigación, consolidando su posición como médico-investigador de referencia. Además de estos logros académicos, el programa ha contribuido de forma significativa a su desarrollo clínico, a su actividad docente y a su crecimiento profesional en un sentido más amplio.

Junto a su investigación sobre biomarcadores, el Dr. Watson lidera el desarrollo de una innovadora vacuna de prevención del cáncer para personas con síndrome de Lynch, el síndrome de cáncer hereditario más frecuente en el Reino Unido, que afecta aproximadamente a 1 de cada 300 personas. El síndrome de Lynch está causado por defectos en los mecanismos de reparación del ADN, lo que conlleva un riesgo de cáncer a lo largo de la vida notablemente elevado, que a menudo supera el 70 %.

Su equipo ha identificado alteraciones recurrentes del ADN compartidas por los distintos cánceres asociados al síndrome de Lynch, incluidos los cánceres colorrectal y de cuello uterino. Estas alteraciones genéticas generan proteínas anómalas que constituyen dianas muy atractivas para la vacunación, sobre todo porque ya están presentes en las lesiones pretumorales, lo que ofrece la posibilidad de prevenir el cáncer antes de que se desarrolle.

Para respaldar esta estrategia, los investigadores están caracterizando actualmente las respuestas inmunitarias en muestras de sangre y de tejido de personas con síndrome de Lynch. La vacuna prevista consistirá en un amplio panel de aproximadamente 100 proteínas, diseñado para maximizar la cobertura de las diversas alteraciones observadas en los pacientes afectados.

De cara al futuro, el Dr. Watson está desarrollando además un nuevo programa de investigación centrado en el estudio de los receptores de los linfocitos T (TCR), moléculas clave que utilizan las células inmunitarias para reconocer y atacar amenazas como el cáncer. Al analizar estos receptores con gran detalle, los investigadores pueden obtener información valiosa sobre cómo responde el sistema inmunitario de un paciente frente a un tumor y sobre si es probable que un tratamiento sea eficaz.

Aunque este enfoque tiene un enorme potencial, a menudo ha resultado difícil comparar los resultados entre distintos estudios, lo que ha limitado su uso en la práctica clínica. El objetivo del Dr. Watson es ayudar a superar estos retos desarrollando métodos más fiables y estandarizados que puedan utilizarse de forma coherente en hospitales y centros de investigación. En el futuro, esto podría proporcionar a los médicos una nueva y potente herramienta para comprender mejor la respuesta inmunitaria de cada paciente, hacer seguimiento de cómo funcionan los tratamientos e identificar nuevos biomarcadores que orienten una atención oncológica personalizada.

En conjunto, estos proyectos reflejan el compromiso del Dr. Watson de traducir los descubrimientos científicos en beneficios tangibles para los pacientes. Desde mejorar la predicción de la respuesta a la inmunoterapia hasta desarrollar vacunas preventivas y tecnologías innovadoras de monitorización inmunitaria, su investigación aspira a acercarnos a un futuro en el que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer sean más precisos y eficaces para todos.