INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Nuevas Terapias Celulares

Unidad CRIS de Tumores Hematológicos

Investigadores Principales: Dr. Antonio Valeri, Dr. Joaquín Martínez.
Instituciones: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

Introducción

La Unidad CRIS de Tumores Hematológicos nació con un objetivo claro: acelerar el desarrollo de tratamientos que hoy aún son inalcanzables para muchos pacientes con cánceres de la sangre.

Desde su puesta en marcha en 2013, este equipo multidisciplinar ha tratado a más de 1 700 pacientes y ha participado en más de 400 ensayos clínicos, lo que la convierte en uno de los centros de referencia para los primeros estudios en humanos (Fase I) en España. Su misión es triple:

1. Ofrecer las terapias más prometedoras a quien las necesita.
2. Diseñar nuevas estrategias para tumores incurables.
3. Garantizar siempre la máxima seguridad y eficacia en cada intervención.

Última actualización: Junio 2026

¿Por qué es tan urgente esta labor? Se estima que cada año se diagnosticarán en España cerca de 28.000 nuevos casos de cáncer hematológico, entre leucemias, linfomas, mieloma múltiple y otras enfermedades de la sangre. Aunque los tratamientos han mejorado y la supervivencia global a cinco años alcanza ya aproximadamente el 63 %, el pronóstico varía enormemente según el tipo de enfermedad, la edad y las características de cada paciente. Además, muchos tumores vuelven a aparecer o desarrollan resistencia después de una respuesta inicial, dejando a algunos pacientes con opciones terapéuticas muy limitadas.

Frente a este reto, la Unidad CRIS integra la investigación de laboratorio con la atención clínica para comprender mejor cada enfermedad, identificar sus puntos débiles y desarrollar tratamientos más precisos. Este modelo permite trasladar los descubrimientos a ensayos clínicos y acercar nuevas oportunidades terapéuticas a pacientes que ya no responden a los tratamientos disponibles.

El proyecto

Dentro de los diferentes proyectos en esta Unidad uno de los investigadores principales, el Dr. Valeri, dirige una investigación centrada en el desarrollo de nuevas terapias celulares, estrategias basadas en las células del paciente o de un donante que aprovechan las propias defensas del organismo para combatir el tumor con precisión. Algunas de estas terapias con:

1. Células CAR-T: Estos linfocitos T son extraídos de la sangre del paciente y reprogramados en el laboratorio para expresar un receptor (CAR) que reconoce de manera específica moléculas de la superficie del tumor. Una vez reintroducidas, se multiplican en el organismo y pueden eliminar de forma directa las células tumorales, con resultados muy positivos en muchos casos de leucemias y linfomas resistentes.

2. Innovación con CAR-NK: Para mejorar aún la seguridad y la duración de la respuesta, se desarrollan células NK (Natural Killer) modificadas genéticamente. Las células Natural Killer habitualmente son capaces de eliminar células anómalas y tumorales, pero con limitaciones. El equipo investigador pretende combinar las ventajas de dos poblaciones inmunitarias clave: las células T (muy específicas) y las células NK (muy rápidas en su ataque al tumor). Además, se emplean estrategias complementarias para bloquear los mecanismos que apagan la respuesta inmune, asegurando que estas células persistan más tiempo en el paciente.

Tras la fase de validación en modelos de laboratorio y cultivos 3D (organoides), la Unidad se centra en trasladar todos estos avances a los pacientes en el menor tiempo posible. Estos estudios pueden sentar las bases de una nueva generación de terapias celulares desarrolladas en España y adaptadas a cada paciente.

Aprovechar las propias células del sistema inmunitario permitiría crear tratamientos más precisos y ampliar las opciones para personas con tumores hematológicos de difícil tratamiento, incluidas aquellas que han agotado las alternativas disponibles. Con

estas líneas de investigación, la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos busca transformar la experiencia del paciente, pasando de terapias más generales a soluciones personalizadas, basadas en la propia biología de cada individuo.

Avances recientes

Durante el último año, la Unidad CRIS de Tumores Hematológicos ha seguido perfeccionando sus terapias CAR-T y CAR-NK, pero también ha iniciado una nueva línea de trabajo especialmente ambiciosa: crear estas terapias directamente dentro del organismo.

En lugar de extraer las células inmunitarias del paciente, modificarlas durante semanas en el laboratorio y volver a administrarlas, el objetivo es enviarles directamente las instrucciones necesarias para que se conviertan en células CAR capaces de reconocer y atacar el cáncer. Este enfoque podría simplificar la fabricación, reducir los tiempos de espera y permitir que estas terapias lleguen a más pacientes.

Para conseguirlo, el equipo está desarrollando, a través de distintas estrategias, partículas modificadas para transportar el CAR de manera selectiva hasta los linfocitos T y las células NK. Los investigadores han generado estas partículas y las dotan de distintos sistemas de protección: una señal que las dirige hacia las células inmunitarias adecuadas y varios escudos que evitan que sean eliminadas antes de cumplir su función. Los primeros resultados indican que esta nueva plataforma está mejorando la capacidad de producir y dirigir el tratamiento de forma específica.

La idea es llevar las instrucciones genéticas para fabricar el CAR directamente hacia los linfocitos T y las células NK. Por el momento, el equipo está realizando pruebas para confirmar que puede introducir y expresar este material en las células inmunitarias, especialmente en las NK, que son más difíciles de modificar.

Al mismo tiempo, los investigadores quieren que estas partículas, además de usarse para llevar la información de la terapia celular, puedan atacar directamente a las células del mieloma múltiple. Para ello, están desarrollando partículas capaces de reconocer BCMA, una molécula presente en las células tumorales, y transportar hasta su interior agentes que bloqueen proteínas esenciales para la supervivencia del cáncer.

Esta aproximación busca superar una de las grandes fronteras actuales de las terapias dirigidas: no limitarse a reconocer moléculas situadas en la superficie del tumor, sino alcanzar también proteínas y moléculas que se encuentran dentro de la célula. Se trata todavía de una línea en fase inicial y de prueba de concepto.

Una terapia más precisa para las leucemias mieloides

El equipo está diseñando además un nuevo CAR para tratar enfermedades mieloides, entre ellas la leucemia mieloide aguda. Uno de los principales problemas de estas terapias es que muchas de las moléculas presentes en las células tumorales también

aparecen en células sanas, por lo que el tratamiento puede provocar efectos secundarios graves.

Para reducir este riesgo, los investigadores trabajan en un sistema de doble reconocimiento: la célula CAR solo desencadenaría toda su capacidad destructiva cuando encontrase simultáneamente dos señales características del tumor. Es una especie de sistema de seguridad con dos llaves, diseñado para aumentar la precisión y evitar el daño innecesario a las células sanas.

Este CAR incorporaría también una herramienta para modificar el entorno que rodea al tumor. Cuando las células inmunitarias se activan, pueden liberar sustancias que, paradójicamente, también pueden favorecer el crecimiento de algunas células leucémicas. El nuevo diseño pretende neutralizar una de esas señales mientras el CAR destruye el cáncer, evitando que el propio ambiente ayude a las células tumorales a sobrevivir.

Nuevas terapias CAR-NK frente a leucemias y linfomas resistentes

La Unidad también ha avanzado en el desarrollo de una terapia CAR-NK dirigida contra una molécula que el equipo ha encontrado de forma bastante homogénea en muestras de pacientes con leucemia y en algunos linfomas agresivos. Tras comparar diferentes diseños, los investigadores han seleccionado una versión que combina el reconocimiento del tumor con señales destinadas a mejorar la actividad y la persistencia de las células NK.

Los resultados obtenidos en el laboratorio son muy prometedores y los primeros estudios en modelos animales comienzan a mostrar signos de eficacia. Este trabajo ya ha sido presentado en el congreso de la European Hematology Association (EHA) y el equipo está preparando su publicación científica.

En paralelo, continúa el desarrollo de células CAR-NK frente al mieloma múltiple modificadas en varios puntos para resistir mejor el ambiente del tumor, mantenerse activas durante más tiempo y eliminar con mayor eficacia las células malignas.

Modelos más realistas para probar las terapias

Uno de los grandes retos del equipo ha sido crear modelos de mieloma múltiple que reproduzcan al mismo tiempo el tumor y el sistema inmunitario humano. Los primeros modelos desarrollados contenían muy pocas células humanas y eran poco estables. Gracias a una nueva estrategia aplicada en las primeras etapas de vida del animal, el equipo ha conseguido aumentar la presencia de células humanas desde alrededor de un 5 % hasta cerca de un 50 %, incluyendo linfocitos T, células B y células NK.

El siguiente paso es confirmar que estos modelos también mantienen las células de mieloma del paciente. Si se consigue, los investigadores dispondrán de una herramienta excepcional para probar terapias CAR en un entorno mucho más parecido al real, con el tumor y las defensas procedentes del mismo paciente. Esto permitirá

evaluar no solo si el tratamiento destruye el cáncer, sino también cómo se comporta frente al resto del sistema inmunitario.

Evitar que las células terapéuticas se agoten

Otra línea del proyecto estudia por qué las células CAR-NK pierden actividad y envejecen con rapidez. El equipo ha analizado en profundidad qué cambios se producen cuando estas células entran en senescencia (un estado en el que dejan de multiplicarse y pierden eficacia) y ha identificado una decena de genes que podrían estar favoreciendo este proceso. Los investigadores están modificando los candidatos más prometedores para comprobar si es posible mantener las células activas y funcionales durante más tiempo.

Esta investigación combina análisis genéticos (sobre el ADN), epigenéticos (sobre cómo la célula lee el ADN) y de proteínas, y se reforzará mediante una colaboración con un centro especializado en envejecimiento celular de Groningen, en los Países Bajos. El objetivo no es solo impedir que las células terapéuticas envejezcan demasiado pronto, sino también aprovechar esta situación y desarrollar CAR capaces de reconocer y eliminar células tumorales que han entrado en senescencia.

En conjunto, estos avances reflejan una evolución importante del proyecto. La Unidad ya no trabaja únicamente en fabricar mejores células CAR fuera del paciente, sino en desarrollar plataformas que permitan generarlas directamente dentro del organismo, dirigirlas con mayor precisión, adaptarlas a la evolución del tumor y combinarlas con herramientas capaces de actuar también sobre el entorno y el interior de las células tumorales. El objetivo final es claro: acortar el camino entre el laboratorio y el paciente y ampliar el acceso a terapias celulares más rápidas, seguras y adaptadas a cada paciente.