INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Radioinmunoterapia en Cáncer de Pulmón

Programa CRIS de Talento Clínico 2020

Investigadora Principal: Dra. María Esperanza Rodríguez Ruiz.
Institución: Clínica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona.

Introducción

Cada año, el cáncer de pulmón causa alrededor de 23.000 muertes en España. Aunque en los últimos años se han producido avances importantes, sigue siendo uno de los tumores con mayor impacto y uno de los más difíciles de tratar cuando se diagnostica en fases avanzadas.

La inmunoterapia ha abierto nuevas posibilidades para muchos pacientes, ya que ayuda al sistema inmunitario a reconocer y atacar el tumor. Sin embargo, no funciona en todos los casos y, en algunos pacientes, el cáncer acaba desarrollando resistencia. Por eso, uno de los grandes retos es encontrar combinaciones que aumenten su eficacia y permitan identificar mejor quién puede beneficiarse.

En este contexto, la radioterapia puede desempeñar un papel clave. Además de destruir células tumorales en la zona tratada, puede favorecer que el sistema inmunitario detecte mejor el cáncer y activar a los linfocitos T, las células especializadas en localizar y eliminar células tumorales. Esta combinación podría reforzar el efecto de la inmunoterapia, pero todavía es necesario comprender mejor

Última actualización: Junio 2026

cómo interactúan ambos tratamientos, en qué pacientes pueden funcionar y cuál es la mejor forma de administrarlos.

El Proyecto

La Dra. María Esperanza Rodríguez Ruiz desarrolla un proyecto innovador que estudia cómo reforzar la respuesta inmunitaria frente al cáncer de pulmón mediante la combinación de radioterapia, inmunoterapia y BO-112, un tratamiento desarrollado en España que se administra directamente dentro del tumor.

El proyecto integra estudios de laboratorio con un ensayo clínico, lo que permite analizar no solo si la combinación funciona, sino también por qué lo hace, qué células inmunitarias intervienen y qué pacientes podrían beneficiarse más. Los resultados podrían contribuir al desarrollo de nuevas estrategias frente al cáncer de pulmón y, en el futuro, trasladarse a otros tumores, como el cáncer de mama.

Antes de incorporarse al Programa de Talento Clínico, la Dra. Rodríguez Ruiz recibió durante dos años consecutivos las becas CRIS-SEOR, que le permitieron realizar una estancia de investigación en Estados Unidos. Su trayectoria refleja la apuesta de CRIS por acompañar a investigadores con gran potencial a lo largo de las distintas etapas de su carrera.

El proyecto se desarrolla en dos líneas estrechamente relacionadas:

Estudio en modelos de laboratorio

El equipo trabaja con BO-112, un compuesto que genera en el tumor una señal similar a la producida por una infección vírica. Esta falsa alarma atrae y activa a las células inmunitarias, que pueden empezar a reconocer mejor las células tumorales y desarrollar una respuesta contra ellas.

Los investigadores estudian si esta activación puede potenciar el efecto de la radioterapia. Además de destruir las células tumorales de la zona tratada, la radioterapia libera señales y fragmentos del tumor que pueden ayudar al sistema inmunitario a identificarlo. BO-112 podría amplificar este proceso y conseguir que la respuesta no se limite al tumor tratado, sino que alcance también otras lesiones situadas en distintas partes del organismo.

Esta estrategia podría ser especialmente útil en pacientes con un número limitado de metástasis: se tratarían con radioterapia todas las lesiones posibles y se administraría BO-112 en una de ellas, con el objetivo de provocar una respuesta inmunitaria capaz de actuar también frente al resto.

Ensayo clínico en pacientes

En paralelo, el equipo ha puesto en marcha un ensayo clínico para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico cuya enfermedad ha dejado de responder a inmunoterapias convencionales, como nivolumab.

El tratamiento comienza con la administración de BO-112 directamente en el tumor y radioterapia. Esta primera fase busca dañar el cáncer y, al mismo tiempo, generar una respuesta inmunitaria más intensa. Después se vuelve a administrar nivolumab, con la intención de reactivar a los linfocitos y reforzar su capacidad para atacar las células tumorales.

El ensayo se dirige a pacientes con enfermedad avanzada y pocas alternativas terapéuticas. Al tratarse de un estudio en fase inicial, su objetivo principal es comprobar la seguridad de la combinación y determinar las dosis más adecuadas. No obstante, también permitirá obtener las primeras señales sobre su posible eficacia y estudiar qué cambios produce en el tumor y en el sistema inmunitario.

Avances recientes

El proyecto de la Dra. María Esperanza Rodríguez Ruiz ha permitido avanzar desde los estudios de laboratorio hasta un ensayo clínico en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, al tiempo que ha abierto nuevas líneas para comprender cómo la radioterapia puede activar al sistema inmunitario frente al tumor.

Resultados clínicos en pacientes con pocas alternativas

El ensayo clínico ha tratado hasta ahora a nueve pacientes con cáncer de pulmón no microcítico muy avanzado. Todos habían recibido más de cuatro líneas de tratamiento y su enfermedad había dejado de responder a la inmunoterapia.

A pesar de encontrarse en una fase temprana, diseñada principalmente para estudiar la seguridad y determinar la dosis adecuada, se han observado respuestas muy prolongadas en algunos pacientes. En determinados casos, la enfermedad ha permanecido controlada durante más de 15 meses, un resultado especialmente relevante en personas con tan pocas opciones terapéuticas.

El equipo ha analizado también en profundidad las muestras de sangre y tumor recogidas antes, durante y después del tratamiento. Esto permite reconstruir cómo cambia el tumor tras recibir BO-112, radioterapia e inmunoterapia, y buscar las características que podrían explicar por qué algunos pacientes responden mejor que otros. Los resultados clínicos y moleculares de estos nueve pacientes se están preparando actualmente para su publicación.

Las células que ponen en marcha la respuesta inmunitaria

Uno de los avances más importantes ha sido descubrir qué células inmunitarias son esenciales para que la radioterapia desencadene una respuesta contra el tumor. El equipo ha identificado un papel central de las células dendríticas convencionales de tipo 1, también llamadas cDC1.

Estas células actúan como una especie de sistema de alarma y coordinación. Recogen fragmentos del tumor dañado por la radioterapia, se los muestran a los linfocitos T y les indican qué deben buscar y destruir. Los experimentos muestran que, si estas células

no están presentes, la radioterapia pierde gran parte de su capacidad para activar una respuesta inmunitaria eficaz. Cuando coinciden además con BO-112 y la inmunoterapia, la reacción contra el tumor puede ser todavía más intensa.

El equipo ha trasladado después este hallazgo a muestras de pacientes. En biopsias obtenidas antes del tratamiento, ha observado que los tumores con una mayor presencia inicial de estas células dendríticas tienen más probabilidades de responder a la radioterapia o a su combinación con quimioterapia. Esto plantea la posibilidad de utilizarlas como un marcador para identificar de antemano qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento.

Este resultado va en la línea de un estudio publicado en The Journal of Clinical Investigation, en el que participa la Dra. Rodríguez Ruiz, que relaciona una mayor densidad de células dendríticas de tipo 1 con una mejor respuesta a la inmunoterapia en distintos tipos de cáncer.

El grupo está ampliando ahora el trabajo para comprender mejor las diferencias entre distintos tipos de células dendríticas. Algunas parecen favorecer la activación de las defensas, mientras que otras podrían contribuir a frenar la respuesta inmunitaria. Conocer este equilibrio puede ayudar a diseñar tratamientos que no solo destruyan el tumor, sino que creen las condiciones necesarias para que el sistema inmunitario continúe atacándolo.

Más allá del cáncer de pulmón

Los mecanismos descubiertos en este proyecto están permitiendo abrir nuevas líneas de investigación. Una de ellas estudia cómo aprovechar las células dendríticas y la radioterapia en tumores cerebrales y metástasis en el cerebro, enfermedades en las que todavía existen pocas alternativas y donde el tratamiento puede causar secuelas neurológicas importantes.

El grupo cuenta ya con experiencia en modelos que permiten administrar radioterapia a tumores cerebrales y estudiar tanto su efecto contra el cáncer como el posible daño sobre el tejido sano. Sus resultados previos sugieren además que las células dendríticas de tipo 1 podrían ejercer un efecto protector frente a algunas consecuencias cognitivas de la radioterapia. Esta conexión permitiría investigar tratamientos que sean más eficaces contra el tumor y, al mismo tiempo, menos dañinos para el cerebro.

También se están explorando estrategias de radioinmunoterapia dirigida, en colaboración con especialistas en medicina nuclear. La idea es desarrollar moléculas capaces de localizar las células tumorales y transportar hasta ellas un elemento radiactivo. En lugar de irradiar el tumor desde una máquina externa, la radiación viajaría unida a una molécula que reconoce características concretas del cáncer, con la intención de concentrar su acción y reducir el daño sobre los tejidos sanos.

Un entorno preparado para trasladar los avances a los pacientes

El crecimiento del proyecto refleja el entorno de investigación clínica e inmunológica que se está consolidando en la Clínica Universidad de Navarra. La Dra. Rodríguez Ruiz participa en diversos ensayos que estudian nuevas maneras de activar el sistema inmunitario, como la administración directa dentro del tumor de tratamientos inmunológicos o la combinación de nivolumab con anticuerpos dirigidos contra nuevas vías de resistencia. En 2026 ha participado en ensayos publicados en Clinical Cancer Research, ESMO Open y Journal of Hematology & Oncology.

Estos estudios muestran la capacidad del equipo para evaluar nuevas terapias en pacientes, analizar sus efectos biológicos y trasladar los hallazgos del laboratorio a ensayos clínicos. Esta experiencia es fundamental para que los resultados surgidos del proyecto puedan convertirse en estrategias terapéuticas reales.

El equipo también está contribuyendo a formar una nueva generación de investigadores. Durante el desarrollo del proyecto se han defendido dos tesis doctorales, ambas con la máxima calificación. Uno de los investigadores formados en el grupo se ha incorporado a un laboratorio de referencia en Estados Unidos, donde continúa estudiando el papel de las células dendríticas en la respuesta contra el cáncer.

Estos avances acercan la posibilidad de transformar una respuesta ocasional en una estrategia más predecible: saber qué pacientes pueden beneficiarse, cómo activar mejor sus defensas y cómo aprovechar la radioterapia para reforzar el efecto de la inmunoterapia. El objetivo final es ampliar las opciones de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada y pocas alternativas.