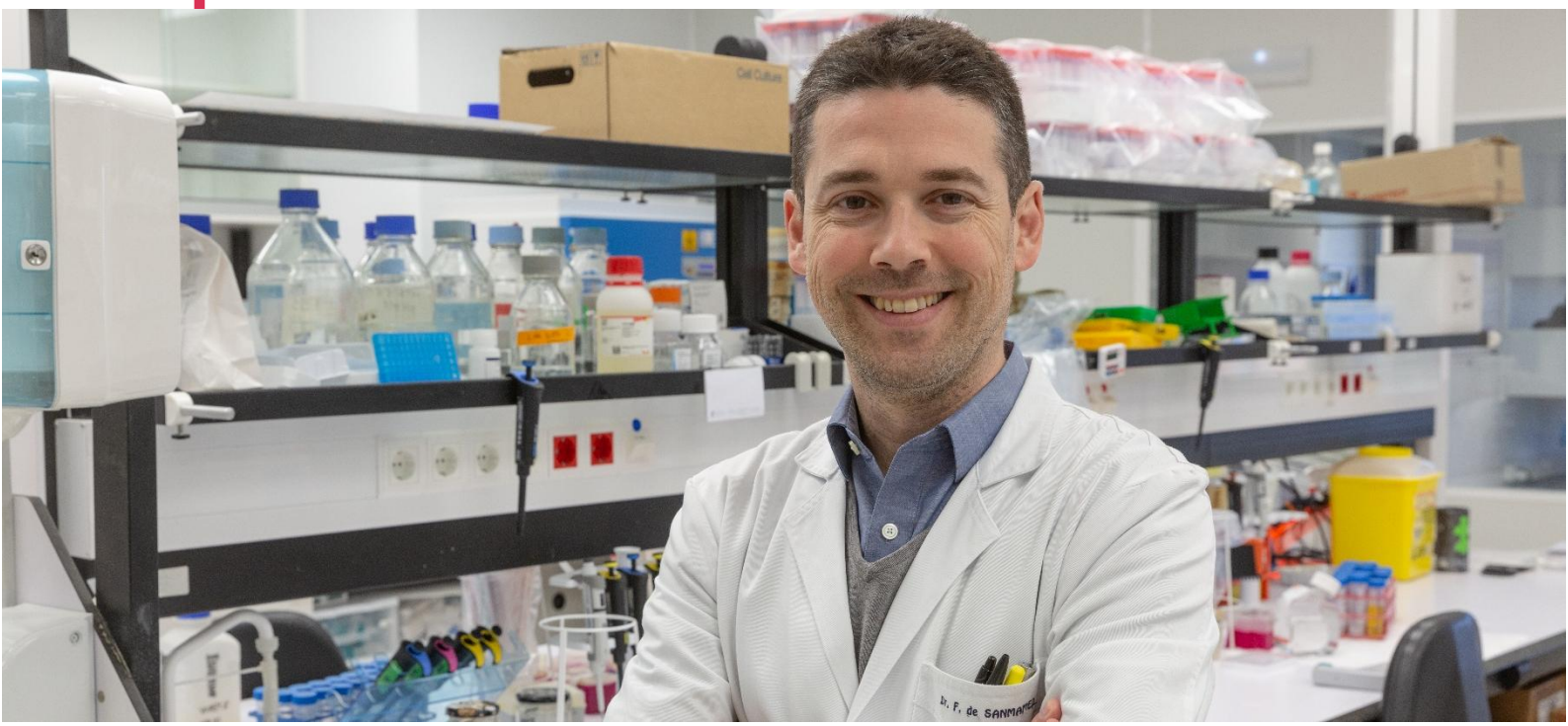
INVESTIGACIÓN PARA
**OTRA OPORTUNIDAD**

# Proyecto CRIS de de Inmunoterapia en Melanoma y Cáncer de Riñón

## Programa CRIS de Excelencia 2022



**Investigador Principal**: Dr. Miguel Fernández de Sanmamed.
**Institución:** Clínica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona.

### Introducción

La inmunoterapia ha cambiado la manera en la que comprendemos y tratamos el cáncer. Los tratamientos que iniciaron esta revolución de la medicina fueron los denominados inhibidores de immune checkpoints, un tipo de terapias que despiertan y reactivan a las células de nuestro cuerpo que combaten los tumores, sobre todo los linfocitos T.

Ahora bien, aunque son efectivos en un grupo de pacientes, no funcionan en todos los casos. Incluso entre los pacientes que responden, muchos pacientes acaban desarrollando resistencias a estos tratamientos. Por eso, para potenciar su efecto, evitar y combatir las resistencias, es importante combinar estas estrategias con otros tratamientos que potencien la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

Por eso, estos últimos años han supuesto una auténtica explosión en el número de compuestos, estrategias y productos biotecnológicos con potencial para mejorar las terapias inmunológicas, y combinarlos con los actuales inhibidores de immune checkpoints. Esto son magníficas noticias, pero genera otro problema adicional:

Última actualización: Junio 2026

¿Cómo probar de manera adecuada todas estas estrategias de combinación de tratamientos?

## El Proyecto

El Dr. Fernández de Sanmamed y su equipo en Pamplona son especialistas en desarrollar modelos de laboratorio que puedan reproducir de manera muy fiel el complejo comportamiento del sistema inmunitario humano, tanto en condiciones normales como en respuesta a tumores. Estos modelos son absolutamente esenciales, porque permiten comprobar y predecir de manera fidedigna cómo funcionarán los tratamientos y sus combinaciones cuando se apliquen en seres humanos.

En su proyecto CRIS, el Dr. Fernández de Sanmamed se centrará en estudiar, en distintos tipos de cáncer, las combinaciones de la inmunoterapia típica actual con tratamientos que, o bien ayuden aún más a activar a las células del sistema inmunitario, o por el contrario neutralicen a las células que impiden la correcta respuesta inmunitaria contra el tumor. Los resultados pueden permitir, en el futuro, diseñar ensayos clínicos de inmunoterapia capaces de superar las barreras actuales de estos tratamientos, llegar a más pacientes y evitar las resistencias.

## Avances recientes

Durante el último año, el equipo del Dr. Miguel Fernández de Sanmamed ha continuado desarrollando modelos de laboratorio que reproducen la respuesta inmunitaria humana frente al cáncer. Estos sistemas permiten estudiar por qué algunos pacientes responden a la inmunoterapia y otros no, probar nuevas combinaciones y analizar cómo aparecen las resistencias antes de trasladar las estrategias más prometedoras a ensayos clínicos.

El proyecto comenzó centrado en melanoma y cáncer de riñón, pero ha ampliado ahora su actividad al cáncer de pulmón, donde la inmunoterapia ha mejorado significativamente el pronóstico, aunque todavía no funciona en todos los pacientes.

### Estudiar la respuesta inmunitaria desde su origen

Tradicionalmente, gran parte de la investigación se ha centrado en lo que ocurre dentro del tumor. El equipo está abordando ahora el problema desde una perspectiva diferente: estudiar el estado de las defensas antes de que lleguen al cáncer.

En concreto, analiza los linfocitos T vírgenes o *naïve*, células que todavía no se han encontrado con el tumor ni se han especializado para combatirlo. Estas células maduran en el timo, un pequeño órgano situado detrás del esternón, y constituyen una reserva a partir de la cual el organismo puede generar nuevas respuestas inmunitarias.

La hipótesis es que la respuesta a la inmunoterapia podría depender, al menos en parte, del número y del estado de estas células. Si su metabolismo o su capacidad para activarse ya están alterados, el organismo podría tener más dificultades para generar una respuesta eficaz.

Para estudiarlo, el equipo compara muestras de pacientes con cáncer de pulmón y de personas sanas. Analiza los linfocitos uno a uno, estudia qué genes tienen activos, cómo obtienen energía, qué señales producen y cómo responden ante distintos estímulos.

Además, los investigadores están examinando los cambios que se producen en el timo durante la enfermedad. En colaboración con especialistas en Anatomía Patológica, analizan su aspecto y funcionamiento y estudian si estos cambios afectan a la capacidad de los linfocitos para responder frente al tumor.

**Observar todo el sistema inmunitario, no solo el tumor**

La respuesta frente al cáncer no depende de un único órgano. Por ello, el equipo colabora con los departamentos de Medicina Nuclear y Radiología para estudiar también el metabolismo del timo, la médula ósea y el bazo, tres lugares fundamentales para la producción, maduración y activación de las células inmunitarias.

Los investigadores combinarán imágenes médicas, información clínica, datos metabólicos y características de las células inmunitarias. También compararán a pacientes con cáncer con personas que todavía están sanas, pero presentan un riesgo elevado de desarrollarlo, por ejemplo, debido a un consumo intenso de tabaco o a una predisposición hereditaria.

Este seguimiento podría ayudar a averiguar en qué momento comienzan las alteraciones inmunitarias y si aparecen antes de que el tumor sea detectable. En el futuro, estas señales podrían contribuir a identificar a las personas con mayor riesgo, predecir mejor la respuesta a la inmunoterapia o adaptar el tratamiento a las características de sus defensas.

Además, el equipo colabora con investigadores de Heidelberg (Alemania) que disponen de una amplia base de datos de distintos tipos de cáncer. Comparar sus resultados con estas muestras permitirá comprobar si existen patrones inmunitarios comunes a varios tumores y desarrollar posibles herramientas capaces de predecir qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia.

**Nuevas combinaciones para activar a los linfocitos**

Paralelamente, el equipo continúa desarrollando nuevas estrategias terapéuticas. Entre ellas se encuentran los llamados activadores de linfocitos T o T-cell engagers, moléculas diseñadas para acercar físicamente las células inmunitarias a las células tumorales y facilitar que las reconozcan y las destruyan.

Los investigadores están trabajando en versiones capaces no solo de dirigir a los linfocitos contra el tumor, sino también de bloquear otras moléculas que frenan la respuesta inmunitaria. El objetivo es concentrar varias funciones en una misma terapia: localizar el cáncer, activar las defensas y neutralizar algunos de los mecanismos que utiliza el tumor para escapar.

Los modelos humanizados desarrollados por el grupo permiten probar estas combinaciones con células tumorales y células inmunitarias humanas, estudiar sus mecanismos de acción y detectar posibles resistencias. El equipo analiza qué tratamientos funcionan mejor juntos y en qué orden conviene administrarlos para lograr una respuesta más eficaz y duradera.

**Una estrecha conexión entre el laboratorio y los pacientes**

El trabajo se desarrolla en la Clínica Universidad de Navarra, un entorno en el que la investigación básica, las pruebas de imagen, el análisis de muestras y los ensayos clínicos están estrechamente conectados. Esta integración permite que las preguntas surgidas durante la atención de los pacientes se estudien en el laboratorio y que los hallazgos más prometedores puedan evaluarse clínicamente con mayor rapidez.

El Dr. Sanmamed participa además en numerosos ensayos clínicos y estudios internacionales. Entre ellos, el equipo ha contribuido a una investigación publicada en *The Journal of Clinical Investigation* que observó que una mayor presencia de un tipo concreto de células dendríticas, esenciales para enseñar a los linfocitos a reconocer el cáncer, se relacionaba con una mejor respuesta a inmunoterapia en distintos tumores. Este resultado refuerza la idea central de la investigación: para comprender la eficacia de la inmunoterapia no basta con estudiar el tumor, sino que es necesario analizar todo el proceso mediante el que se inicia y se organiza la respuesta inmunitaria.

En conjunto, el proyecto está ampliando la mirada sobre la inmunoterapia. Además de estudiar cómo actúan los linfocitos cuando ya han llegado al tumor, busca comprender cómo se generan, en qué estado se encuentran antes de la enfermedad y qué órganos condicionan su capacidad para responder. Este conocimiento podría permitir identificar mejor a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento y diseñar nuevas estrategias para quienes actualmente no responden o terminan desarrollando resistencia.