Proyecto CRIS de Nuevas Estrategias de Inmunoterapia

Programa CRIS Out-Back 2023

Investigadora: Dra. Lucía Gandullo
Centro: Francis Crick Institute, Londres / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla

Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer ha supuesto una revolución en cómo concebimos el cáncer y cómo lo tratamos. Este tipo de tratamientos (hay decenas de tipos diferentes) tienen en común el intentar que las células de nuestro sistema inmunitario consigan eliminar a los tumores. No obstante, la inmunoterapia tiene muchos retos aún por delante. Uno de ellos es que no funciona a todos los pacientes, y no se consigue impulsar una correcta respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

Muchas estrategias de inmunoterapia se centran en unas células llamadas linfocitos T. Estos linfocitos son los que, si conseguimos activarlos, destruirán a las células tumorales.

El problema radica, precisamente, en activarlos. Normalmente, de esto se encargan unas células llamadas dendríticas; cuando encuentran restos de una célula tumoral acuden rápidamente a activar a los linfocitos. Pero, ¿habría alguna manera de hacer más eficiente este proceso? ¿Qué otras células ayudasen a activar a los linfocitos?

El proyecto

La Dra. Lucía Gandullo trabaja en unas moléculas creadas por ingeniería genética, que consiguen hacer que otras células (además de las dendríticas) tomen restos de células tumorales y activen a los linfocitos T, con la idea de volver la respuesta inmunitaria más sólida y duradera.

En este proyecto la Dra. Gandullo realiza los experimentos necesarios para comprobar la efectividad de estas moléculas, y comprobar si, efectivamente, mejoran las respuestas frente a los tumores, algo que podría tener un enorme impacto en la manera en el campo de la inmunoterapia y mejorar los tratamientos de los pacientes.

Avances Recientes

Durante el último año, el trabajo de la Dra. Lucía Gandullo se ha centrado en desarrollar nuevas estrategias para potenciar la inmunoterapia contra el cáncer, explorando vías poco convencionales para reforzar la activación de los linfocitos T, las verdaderas tropas de élite del sistema inmunitario.

Lucía forma parte del laboratorio del Dr. Caetano Reis e Sousa en el Francis Crick Institute, y colabora activamente con la *spin-off* biotecnológica Adendra Therapeutics, nacida del mismo grupo. En esta línea, está explorando cómo aprovechar los cuerpos necróticos tumorales (trocitos celulares generados cuando las células tumorales mueren) como desencadenantes de una potente respuesta inmunitaria, al ser encontrados por unas células del sistema inmunitario que actúan como agentes infiltrados, las células dendríticas.

Uno de los grandes logros del grupo ha sido identificar un elemento de estos trocitos de células muertas.

Restos del esqueleto celular, lo que se denomina filamentos de actina. Lo interesante es que estos trozos de esqueleto celular suelen atraer mucho a ciertas células del sistema inmunitario, particularmente a las células dendríticas que comentábamos antes. Por eso Lucía ha diseñado anticuerpos específicos que se unen a esos trozos de esqueleto; son como una especie de flechas teledirigidas a las que se les puede poner una bandera para que las vean mejor las células dendríticas y desarrollen una respuesta frente al tumor. En el laboratorio, **estos anticuerpos ya han demostrado que se unen bien a los restos de células muertas, tanto de ratón como humanas**. Además, ayudan a activar no solo a las células dendríticas, sino también a otras células del sistema inmunitario que normalmente participan menos en esta tarea, lo que amplía el número de aliados disponibles para atacar al tumor. Sobre esta base, estos anticuerpos son capaces de dirigir la respuesta inmune incluso hacia tumores fríos, es decir, aquellos que apenas son reconocidos por el sistema inmunitario.

Validación in vivo y nuevas dianas

Con estos buenos resultados en el laboratorio, **el equipo ha pasado ahora a probar estas herramientas (tanto las moléculas de ingeniería genética como los anticuerpos) en modelos animales, concretamente en tumores de mama, sarcoma y colon**. En estos experimentos se combinan con quimioterapia, que es lo que realmente provoca la muerte de las células tumorales por necrosis. De momento se usa sobre todo quimioterapia, aunque la idea a futuro es abrir estos experimentos a otros tratamientos, como la radioterapia. Esta estrategia busca potenciar la inmunidad y reducir los efectos secundarios del tratamiento convencional.

Durante estos experimentos, el equipo también ha observado que **los tumores se vuelven menos visibles para el sistema inmunitario a medida que avanza el tratamiento**, es decir, se adaptan para escapar de su ataque. Comprender bien este proceso será clave para diseñar estrategias que sigan siendo eficaces con el paso del tiempo.

Además, Lucía ha ampliado su investigación para identificar otras proteínas que aparecen cuando la célula tumoral muere tras las terapias. De momento ha localizado varias posibles dianas y ha probado distintos anticuerpos frente a ellas en el laboratorio, aunque los detalles todavía no se pueden desvelar porque hay una patente en trámite. La idea es ampliar el repertorio de moléculas específicas del tumor reconocibles por el sistema inmune y conseguir así una respuesta todavía mejor.

Los resultados obtenidos hasta ahora confirman que este es un buen camino para mejorar la eficacia de la inmunoterapia actual, especialmente en aquellos tumores que hasta ahora han escapado al radar del sistema inmunitario. De hecho, **el equipo ya ha elegido uno de los anticuerpos con mejores resultados, ha conseguido secuenciarlo y producirlo a mayor escala** para seguir probándolo.
También ha creado una versión de control sin capacidad de activar a las células inmunitarias, para confirmar que el efecto observado se debe realmente a este mecanismo. En los próximos meses, Lucía comprobará que este anticuerpo funciona igual de bien en otras células del sistema inmunitario distintas de las dendríticas. Más adelante, estudiará si combinarlo con otro tipo de inmunoterapia ya usada en clínica (los llamados anti-PD1) permite reforzar aún más la respuesta contra el tumor.
Esta línea de investigación podría abrir nuevas puertas en el tratamiento del cáncer, haciendo que la respuesta inmunitaria sea no solo más potente, sino también más amplia y eficaz en todo el organismo.
Lucía continuará este proyecto en Sevilla a partir de octubre de 2027, lo que reforzará la colaboración entre el Francis Crick Institute y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Además, cuenta que su etapa en el Crick le ha dado acceso a equipamiento muy avanzado, como citómetros capaces de separar células con gran precisión, y que en el instituto se fomenta mucho la colaboración entre grupos.