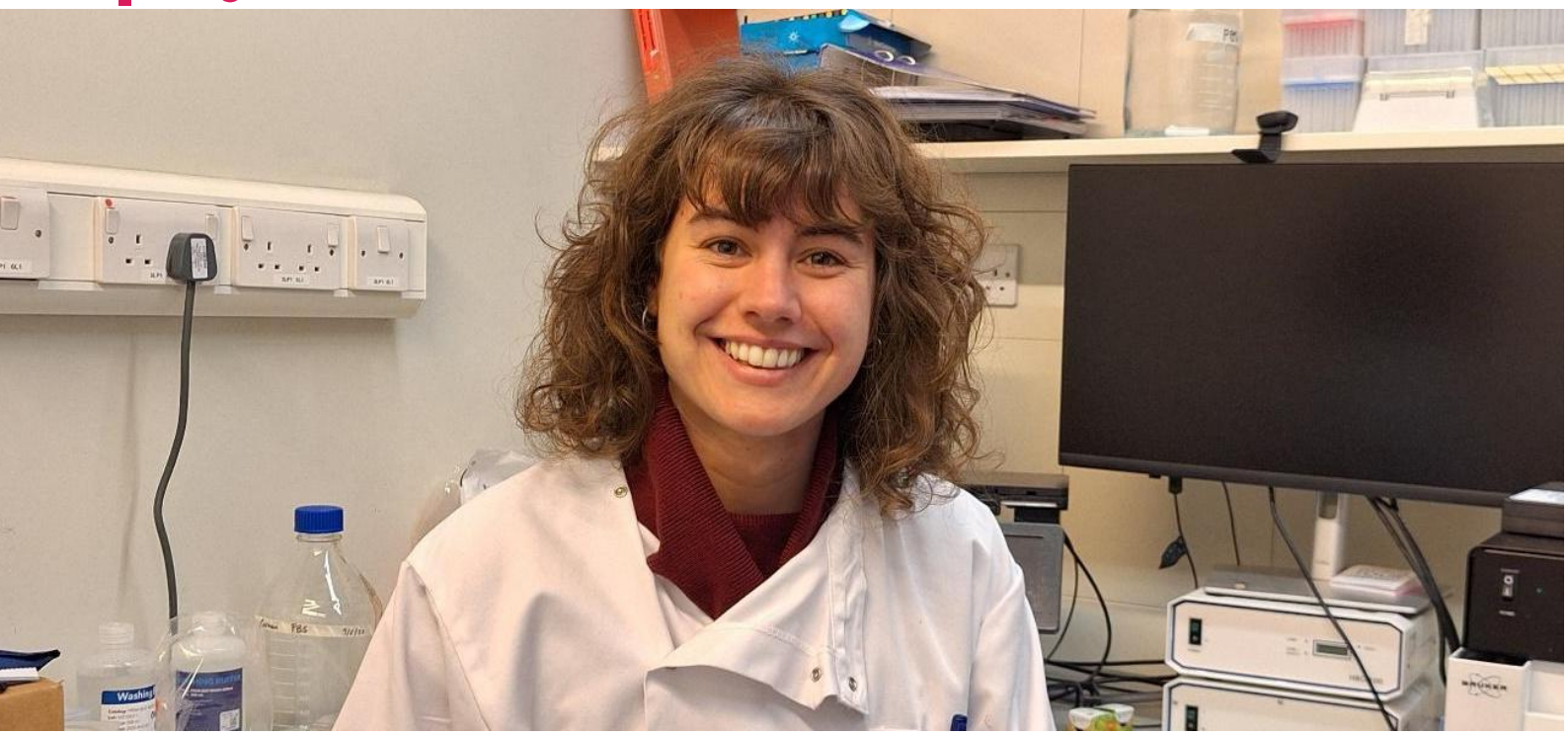
INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Radioinmunoterapia en Sarcomas Infantiles

Programa CRIS Out-Back 2023



Investigadora: Dra. Virginia Laspidea
Instituciones: University College de Londres (UCL) / Clínica Universidad de Navarra (CUN) - Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona

Introducción

Los sarcomas son un tipo de tumores que suele ser más frecuente en niños y adolescentes que en adultos. Los más habituales de estos tumores pediátricos son los rabdomiosarcomas y sarcomas de Ewing, que, aunque se pueden tratar adecuadamente en la mayoría de los casos, cuando los niños recaen o sufren metástasis sus opciones de supervivencia caen por debajo del 20%.

Uno de los pilares del tratamiento de estos tumores se basa en la radioterapia. Esta disciplina está

Última actualización: Junio 2026

viviendo una revolución con la aparición de la radioterapia con protones. Es un tipo de radioterapia muy novedosa que tiene la ventaja de poder atacar con mucha energía a las células tumorales, pero tener poco efecto con las células que las rodean, por lo que los efectos secundarios son mucho menores.

Desde hace unos años la combinación de la radioterapia con tratamientos que impulsen la respuesta inmunitaria contra el tumor (inmunoterapia) ha mostrado ser muy esperanzadora. Eso hace que la posibilidad de unir la inmunoterapia a la radioterapia con protones sea una idea atractiva.

Sin embargo, poco se sabe aún de lo que ocurre con la respuesta inmunitaria en respuesta a la radioterapia con protones, y mucho menos aún de lo que ocurre en los sarcomas. Es esencial que conozcamos mejor lo que ocurre en el sistema inmunitario si queremos conseguir nuevas, eficaces y seguras combinaciones de inmunoterapia con radioterapia con protones para tratar los sarcomas.

El proyecto

En este proyecto, la Dra. Virginia Laspidea estudia en profundidad cómo se comportan los diferentes elementos del sistema inmunitario cuando irradiamos los sarcomas infantiles con protones. Una vez haya podido analizar esta respuesta inmunitaria, utilizará algunas de las estrategias más recientes de inmunoterapia para combinarla con la radioterapia de protones: Por un lado, utilizará células CAR-T, células del sistema inmunitario modificadas con un radar/detector que les permite encontrar y destruir a las células tumorales. Por otro, estudiarán el efecto de unos virus modificados para atacar y destruir solamente a las células tumorales, llamados virus oncolíticos.

Gracias a este innovador proyecto, la Dra. Laspidea aspira a llegar a nuevas combinaciones de terapias que se pongan en práctica en ensayos clínicos y que den respuesta a todos aquellos niños con Sarcoma que aún no tienen terapias adecuadas.

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Avances recientes

Durante el primer año del proyecto, la Dra. Virginia Laspidea ha llevado a cabo gran cantidad de experimentos para entender cómo influye la **radioterapia con protones** en la respuesta inmunitaria frente a los **sarcomas infantiles**, en comparación con la radioterapia convencional (con rayos X). Este trabajo se considera clave para poder diseñar futuras combinaciones con inmunoterapia que sean más eficaces y menos tóxicas.

Radioterapia de protones *versus* convencional

En los experimentos in vitro, el equipo ha comparado los efectos inmunitarios de ambas modalidades de radioterapia, probándolas a distintas dosis en células de rabdomiosarcoma y osteosarcoma. Aunque se sabía que la radioterapia convencional puede generar una muerte inmunogénica de las células tumorales (un tipo de muerte celular que activa al sistema inmunitario), no estaba claro si los protones tenían el mismo efecto. Virginia ha podido demostrar que los protones también generan señales de activación inmunitaria, como toda una serie de moléculas que suelen aparecer cuando las células sufren daños y hacen que el sistema inmunitario acuda a comprobar qué está ocurriendo. Además, ha visto que los protones activan con más intensidad que los rayos X una vía de alarma interna de la célula (llamada cGAS-STING) y aumentan la presencia de dos moléculas (Fas y MHC-I) que ayudan al sistema inmunitario a reconocer y destruir mejor las células tumorales. En conjunto, los efectos de protones y rayos X sobre el tumor y sobre la respuesta inmunitaria resultan muy parecidos en el laboratorio.

Mejora de la eficacia de las células CAR-T

A continuación, ha evaluado si esta preparación inmunitaria del tumor con radioterapia podría facilitar la acción de las **células** CAR-T, una terapia celular que hasta ahora ha mostrado poca eficacia en tumores sólidos como los sarcomas. Para dirigir estas células CAR-T hacia el tumor, el equipo ha comprobado que una molécula llamada B7-H3 está presente en las células de rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y osteosarcoma, y la ha usado como diana. Al irradiar células tumorales con una dosis baja y luego exponerlas a CAR-T, ha observado que estas últimas se activan más (liberan más cantidad de dos sustancias, IFN-gamma e IL-2, que ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria) y tienen mayor capacidad de destruir las células tumorales, especialmente tras irradiación con protones. El equipo ha comprobado que las dosis bajas son las que mejor funcionan, ya que las dosis altas de radioterapia pueden favorecer también la aparición de células que frenan al sistema inmunitario. Esto sugiere que **la radioterapia puede favorecer que las CAR-T funcionen** mejor, incluso en un entorno hostil como el de los sarcomas.

Modelos animales y combinación de terapias

El siguiente paso ha sido empezar a comprobar estos resultados en **modelos** animales. Para ello, Virginia ha establecido un modelo de **rabdomiosarcoma** en ratón, lo que permite estudiar el tumor en un entorno similar al real. Simplemente con radioterapia convencional, se ha observado un aumento de ciertas células inmunitarias (**linfocitos T CD8+** y **células presentadoras de antígenos)** dentro del tumor, lo que confirma el efecto potenciador del sistema inmunitario de la radioterapia.

En una combinación de CAR-T con rayos X en ratones con rabdomiosarcoma, los resultados son prometedores: los animales tratados con la combinación vivieron significativamente más tiempo que

los tratados solo con radioterapia o solo con CAR-T (la supervivencia media pasó de 15 días con CAR-T solo a 19 días con la combinación). Además, en el tumor de los ratones tratados con la combinación había más células inmunitarias de memoria (preparadas para responder rápido si el tumor reaparece) y menos células que frenan la respuesta inmunitaria. En los ganglios y en el bazo (órganos clave del sistema inmunitario), el equipo también observó una respuesta más intensa en el grupo de combinación, lo que apunta a que el tratamiento actúa en todo el cuerpo y no solo en el tumor, algo importante en tumores que pueden dar metástasis.
Además, Virginia ha comprobado si la radioterapia favorece la entrada de las células CAR-T en el tumor. Por el momento no ha encontrado diferencias claras entre los ratones tratados solo con CAR-T y los tratados con la combinación, aunque esto podría deberse al momento en que se tomaron las muestras, ya que en ambos casos el tumor ya estaba bastante controlado. El equipo seguirá estudiando este punto en otros modelos animales para confirmarlo.

Radioterapia con protones en modelos in vivo
Por ahora, los experimentos con protones en ratones aún no se han iniciado, pero constituyen el siguiente paso del proyecto. Además, el equipo contempla una **colaboración con un laboratorio en Dinamarca**, donde ya cuentan con infraestructura para irradiar directamente modelos murinos. Este paso será esencial para confirmar que **los efectos beneficiosos observados in vitro también se reproducen en condiciones** reales.