INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS De Radioinmunoterapia en Tumores Cerebrales Infantiles

Programa CRIS Emerging Leader 2023

Investigador: Dra. Sara Labiano
Centro: Clínica Universidad de Navarra / CIMA, Pamplona

Introducción

Cada año 300 niños padecen en España de un tumor cerebral. Pese a los avances en los tratamientos, todavía siguen siendo la segunda causa de muerte por cáncer en niños menores de 15 años. De estos tumores uno de los más complicados es el Glioma Difuso de la Línea Media (DMG), de hecho, solo un 10% de los niños con estos tumores sobreviven más de 2 años. Para los niños con tumores cerebrales la radioterapia es una de las bases fundamentales de los tratamientos. Sin embargo, en niños con DMG solo extender la supervivencia unos pocos meses.

La inmunoterapia contra el cáncer ha mejorado mucho el manejo de muchos tumores. De hecho, en muchos tipos de cáncer ha mostrado ser muy efectiva combinada con radioterapia. Sin embargo, en tumores como el DMG no es efectiva, al menos las formas más habituales de inmunoterapia. Esto se debe a que la mayoría de inmunoterapias buscan impulsar la actividad de unas células llamadas

linfocitos T, que son las que suelen eliminar a los tumores. No obstante, apenas hay linfocitos T en el entorno de las células tumorales de DMG.
Necesitamos, pues, nuevos enfoques de inmunoterapia, que incidan sobre otros componentes del sistema inmunitario, y que se combinen de manera efectiva con la radioterapia.

El proyecto

La Dra. Sara Labiano estudia nuevas estrategias de inmunoterapia para potenciar los efectos de la radioterapia en niños con DMG. En lugar de impulsar la actividad de los linfocitos T, lo que buscan es estimular la respuesta antitumoral a través de otro tipo de células, denominadas mieloides. Estas células suelen formar parte del entorno de las células tumorales, y juegan un papel importante en la coordinación y organización de las respuestas inmunitarias. En este proyecto se intenta potenciar dos mecanismos diferentes, y se analiza el efecto de combinar la activación de estos dos mecanismos con radioterapia.

Los resultados de este proyecto pueden ser de gran importancia, porque es urgente desarrollar nuevas terapias efectivas y seguras para tratar a los pacientes infantiles con Glioma Difuso de la Línea Media.

Avances recientes

Durante este año, el equipo de la Dra. Sara Labiano ha seguido avanzando firmemente en el desarrollo de nuevas estrategias de radioinmunoterapia para tratar tumores cerebrales infantiles, especialmente el Glioma Difuso de la Línea Media (DMG).

Nuevos modelos y validación de estrategias

Uno de los logros más importantes está siendo el desarrollo de **modelos de laboratorio más resistentes a la radioterapia**, muy difíciles de conseguir. Estos modelos permiten probar diferentes regímenes de radioterapia en condiciones más exigentes y realistas. Así se puede comprender mejor los mecanismos de la radioterapia en modelos que se parezcan a lo que pasa en niños y niñas reales.

El equipo puso a punto el protocolo de radioterapia que se utilizará en los experimentos, explorando esquemas de **hipofraccionamiento** (menos sesiones de lo normal, pero en dosis más altas), frente al régimen clásico de radioterapia. Esta radiación no se emplea actualmente en el tratamiento de tumores cerebrales infantiles por temor a posible neurotoxicidad y deterioro cognitivo a largo plazo. De forma sorprendente, en los estudios realizados en modelos animales, el hipofraccionamiento no solo no provoca deterioro cognitivo, como se temía, sino que ha mostrado incluso resultados más favorables en cuanto a supervivencia en algunos casos, lo que abre la puerta al uso de estas estrategias de radioterapia en pacientes en el futuro.

Este año, estos estudios han permitido afinar mejor qué esquema puede tener más sentido para combinar la radioterapia con inmunoterapia. En concreto, han visto que determinados esquemas de radioterapia pueden aumentar la supervivencia en estos modelos y ofrecer espacio de tiempo adecuado y suficiente para añadir tratamientos que activen al sistema inmunitario.

Combinaciones terapéuticas prometedoras

El equipo ha confirmado el interés de actuar sobre células las llamadas células mieloides del sistema inmunitario, que son muy abundantes en estos tumores, pero que muchas veces ayudan al tumor en lugar de atacarlo. Además, no se han explorado mucho en el tratamiento contra los tumores cerebrales infantiles.

El equipo consiguió mostrar que las estrategias inmunológicas pueden ser muy útiles: Probó en modelos de laboratorio la combinación de un **virus oncolítico** (un virus modificado para infectar solo a células tumorales) y un **anticuerpo anti-CD40**, una proteína que activa a un tipo de células del sistema inmune llamadas células dendríticas, muy implicadas en la respuesta frente a los tumores. Esta combinación se probó en modelos animales con muy buenos resultados (tanto en respuesta inmune como en supervivencia) y ha dado lugar a una publicación **en la revista** *Cell Reports Medicine*, lo que subraya su relevancia científica.

Este año, el equipo ha dado un paso más y ha probado la combinación de radioterapia con anti-CD40 en modelos de DMG más difíciles y realistas. Los resultados muestran que esta combinación aumenta la supervivencia frente a la radioterapia sola y, en algunos casos, consigue respuestas muy prolongadas. Aunque todavía hay que seguir estudiando por qué algunos animales responden mucho mejor que otros, estos datos apoyan que combinar la radioterapia con los efectos de activar al sistema inmunitario con CD40 (una manera poco habitual hasta ahora) puede ser una estrategia prometedora.

Además, el equipo está estudiando otra vía de inmunoterapia basada en bloquear una proteína que usan algunas células del sistema inmunitario para apagar a los linfocitos, las células que tendrían que eliminar al tumor. Esta proteína se llama PD-L1, y está presente en células que abundan mucho en los tumores como el DMG. Los datos del equipo sugieren que actuar sobre PD-L1 podría ayudar a controlar mejor el crecimiento del tumor, tanto solo como en combinación con radioterapia. Esta línea abre una posibilidad distinta a las inmunoterapias que se han probado hasta ahora en estos tumores.

Prevención del deterioro cognitivo

Uno de los aspectos más importantes del proyecto sigue siendo estudiar cómo tratar estos tumores sin aumentar el daño en el cerebro. La radioterapia es una herramienta fundamental, pero en niños puede tener efectos a largo plazo sobre el desarrollo y las funciones cognitivas.

Uno de los hallazgos más innovadores del proyecto ha sido el descubrimiento de un posible mecanismo para **prevenir el deterioro cognitivo asociado a la radioterapia cerebral**. Se ha observado que, si se activan y multiplican ciertas células, llamadas dendríticas, justo antes de irradiar, estas pueden **contener la inflamación cerebral** y evitar que se desencadene una respuesta inmunitaria excesiva y dañina en el cerebro. Sorprendentemente, los ratones tratados con esta estrategia no solo conservan sus funciones cognitivas tras la radioterapia, sino que incluso **resisten una segunda irradiación meses después sin sufrir daño neurológico**. Esta protección parece estar relacionada con una memoria que las dendríticas dejan sobre otras células del cerebro, como la microglía (células que dan soporte a las neuronas).

Estudios adicionales y colaboración multidisciplinar

El equipo está analizando en profundidad el perfil molecular de otras células, como los macrófagos y otras componentes del sistema inmunitario dentro de los tumores. También han establecido colaboraciones en el ámbito de la neuroinmunología y están conectando sus resultados con investigaciones en otras enfermedades neurológicas como el Alzheimer, donde podrían existir mecanismos inmunitarios comunes.

Además, el proyecto está contribuyendo a consolidar la trayectoria independiente de la Dra. Sara Labiano. En parte gracias al apoyo de CRIS, Sara ha sido reconocida como investigadora independiente y su equipo de investigación está creciendo. Esto refuerza la continuidad de una línea de trabajo centrada en buscar nuevas opciones para niños con tumores cerebrales muy agresivos.

En conjunto, el proyecto ha pasado de poner a punto modelos y estrategias a obtener resultados terapéuticos cada vez más sólidos. Los datos apoyan que combinar radioterapia con nuevas formas de inmunoterapia puede cambiar la respuesta de estos tumores y abre nuevas preguntas para seguir acercando estos tratamientos a los pacientes.