RESEARCH FOR
ANOTHER CHANCE

Proyecto CRIS de Inmunoterapia con Células CAR-T en Tumores Torácicos

Investigadora Principal: Dra. Astero Klampatsa
Centro: Institute of Cancer Research (ICR), Londres

Introducción

El mesotelioma es un tipo de tumor torácico que se desarrolla en las células que recubren varios de los órganos de la cavidad torácica, conocidas como mesotelio. Hoy sabemos que una de sus principales causas es la exposición al amianto (asbesto), un material que se utilizó ampliamente en la construcción y la industria durante décadas.

Aunque el amianto pueda parecer ya cosa del pasado, un gran número de personas de mediana edad y mayores estuvieron expuestas a estos minerales durante periodos prolongados a lo largo de su vida. De hecho, cada año se diagnostican alrededor de 3.500 casos de mesotelioma en el Reino Unido.

Además, la industria del amianto todavía tiene una presencia importante en los países en desarrollo, lo que significa que amplios grupos de población pueden seguir expuestos a estos materiales tan peligrosos. Por ello, el mesotelioma es un problema de salud pública creciente. Desde el punto de vista biológico, las fibras de amianto inhaladas no se eliminan del organismo: pueden permanecer en el cuerpo durante años, provocando inflamación crónica, daño progresivo en el ADN de las células y, con el tiempo, el desarrollo de tumores.

Última actualización: Junio 2026

La Dra. Klampatsa lleva años trabajando en nuevos tratamientos basados en la inmunoterapia para hacer frente a este tipo de tumor, con enfoques ambiciosos y muy innovadores.

El proyecto

El grupo de la Dra. Klampatsa trabaja en dos líneas principales de investigación.

Células CAR-T para combatir los tumores torácicos

Las células CAR-T son linfocitos T (un tipo de célula inmunitaria muy eficaz destruyendo células malignas) que han sido modificados genéticamente para portar un receptor que actúa como un radar. Este receptor está diseñado para reconocer una molécula que se sabe que está presente específicamente en las células tumorales. De este modo, los linfocitos T pueden detectar y destruir el cáncer.

A lo largo de los años se han desarrollado varias generaciones de células CAR-T, que han logrado muy buenos resultados en los cánceres de la sangre. Sin embargo, en los tumores sólidos como el mesotelioma, el entorno del tumor (las células y moléculas que rodean a las células tumorales) parece inactivar progresivamente las células CAR-T y limitar su eficacia.

Las células CAR-T de cuarta generación, también conocidas como TRUCK, van un paso más allá. Además de portar el receptor o radar que detecta el tumor, pueden liberar señales de alarma que atraen refuerzos de otras células inmunitarias, o moléculas que modifican el microambiente tumoral e impiden que se bloquee la actividad de las CAR-T. En resumen, más allá de su propia actividad antitumoral directa, ayudan a desencadenar una respuesta inmunitaria más amplia y eficaz frente al cáncer.

Este es el tipo de célula CAR-T en el que trabaja el grupo de la Dra. Klampatsa. Su objetivo es desarrollar TRUCK dirigidos contra las células del mesotelioma que, además, puedan remodelar el microambiente tumoral, lo que llevaría a un rechazo más intenso de las células tumorales. Una vez desarrolladas y validadas estas células, el objetivo es trasladarlas a los ensayos clínicos.

Inmunoterapia dirigida a los puntos de control inmunitario

La segunda línea de investigación se centra en otro tipo de inmunoterapia, basada en unos interruptores moleculares presentes en los linfocitos T conocidos como puntos de control inmunitario. Aunque los linfocitos T pueden ser muy eficaces frente a las células tumorales, a veces las células tumorales activan estos interruptores y desactivan la respuesta de los linfocitos T. Por suerte, las inmunoterapias basadas en anticuerpos pueden bloquear estos puntos de control y restaurar la actividad de los linfocitos T.

Sin embargo, este tipo de inmunoterapia no funciona en todos los pacientes. Se estima que solo alrededor del 40-50 % de los pacientes tratados de este modo responde a la

terapia. Por ello, es esencial encontrar formas de identificar y seleccionar a aquellos pacientes con más probabilidades de beneficiarse, de modo que la inmunoterapia se administre a las personas en las que es más probable que funcione.

Para identificar posibles señales moleculares (biomarcadores) que ayuden a predecir la respuesta, el grupo de la Dra. Klampatsa llevará a cabo un estudio en profundidad de muestras de un gran número de pacientes con mesotelioma tratados en varios hospitales. Estas muestras se recogerán en el momento del diagnóstico y después de que los pacientes reciban inmunoterapia basada en puntos de control inmunitario.

Este enfoque permitirá al equipo comparar cómo cambian los tejidos, el sistema inmunitario y el microambiente tumoral en los pacientes que responden bien al tratamiento y en los que no. Estos datos serán esenciales para entender qué ocurre en cada grupo de pacientes y para desarrollar herramientas diagnósticas capaces de predecir qué pacientes tienen más probabilidades de responder a las terapias basadas en puntos de control inmunitario.

Avances recientes

Células CAR-T para combatir los tumores torácicos

El equipo de la Dra. Klampatsa está avanzando en uno de los grandes retos de la inmunoterapia frente a los tumores sólidos: cómo hacer que las terapias con células CAR-T sean eficaces en un entorno tumoral muy complejo e inmunosupresor como el del mesotelioma.

Con este objetivo, el grupo de la Dra. Klampatsa está siguiendo una estrategia innovadora que busca no solo atacar directamente las células tumorales, sino también remodelar el microambiente tumoral que las protege.

Uno de los programas de investigación más avanzados del equipo se centra en una terapia CAR-T dirigida contra una proteína expresada por las células del entorno tumoral. Esta molécula en particular se expresa en gran medida en los fibroblastos asociados al cáncer, que no son malignos en sí mismos, pero constituyen un componente estructural y funcional clave del microambiente tumoral. Estas células contribuyen a la fibrosis, la acumulación excesiva de tejido conectivo similar a una cicatriz alrededor del tumor, lo que crea una densa barrera física que dificulta la infiltración de las células inmunitarias y, al mismo tiempo, favorece un nicho inmunosupresor que apoya la progresión del tumor.

A partir de estas observaciones, el equipo está desarrollando una estrategia de combinación basada en células CAR-T junto con la inhibición de una molécula inmunosupresora específica producida por el entorno tumoral. En lugar de limitarse a dirigir las células inmunitarias hacia el tumor, este enfoque busca eliminar las barreras biológicas que les impiden funcionar de forma eficaz.

Los resultados obtenidos hasta ahora son muy alentadores. In vitro, las células CAR-T diseñadas muestran una funcionalidad robusta junto con un perfil de citocinas

favorable. En modelos preclínicos de mesotelioma en ratón, el tratamiento reduce significativamente la carga tumoral al tiempo que remodela el microambiente tumoral. Uno de los hallazgos más destacados ha sido la reducción de los linfocitos T reguladores (Treg), células inmunitarias que normalmente suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales. Su eliminación dentro del tumor podría favorecer un ataque inmunitario más fuerte y sostenido. Los investigadores también han observado cambios en las poblaciones de neutrófilos, lo que refuerza aún más la idea de que esta estrategia terapéutica actúa no solo sobre las propias células tumorales, sino sobre el ecosistema inmunitario más amplio que las rodea.

En paralelo, el equipo colabora con un grupo de investigación de Pamplona (España) para optimizar esta estrategia de células CAR-T y, mientras tanto, están evaluando aspectos clave del producto CAR-T, como su persistencia, su perfil de seguridad y sus posibles toxicidades. Algunos de estos estudios se están realizando actualmente en modelos de ratón que carecen de un sistema inmunitario plenamente funcional, y la siguiente etapa incluirá la validación en modelos más representativos desde el punto de vista fisiológico.

Más allá de esta línea de investigación central, el equipo también está explorando varias nuevas vías de investigación muy prometedoras. Una de ellas se centra en una molécula que suprime la función de los linfocitos T y contribuye a la evasión inmunitaria del tumor. El objetivo del equipo es desarrollar estrategias de células CAR-T capaces de superar este mecanismo inhibidor, de modo que las células inmunitarias diseñadas puedan seguir siendo funcionales incluso dentro de un microambiente tumoral muy inmunosupresor.

De cara al futuro, una de las preguntas centrales que guían la investigación del grupo es cómo remodelar el microambiente tumoral para maximizar la eficacia de las terapias con células CAR-T. Para lograrlo, los investigadores planean explorar sistemas alternativos de expresión del CAR y desarrollar estrategias terapéuticas cada vez más personalizadas, incluida la posibilidad de generar células CAR-T a partir de las propias células inmunitarias de los pacientes.

En paralelo, una de las investigadoras predoctorales del laboratorio está desarrollando una nueva terapia CAR-T para el cáncer de pulmón, que ya ha mostrado resultados alentadores en modelos preclínicos de ratón. Curiosamente, la proteína diana reconocida por esta construcción CAR-T también se ha identificado en ciertos sarcomas, lo que podría abrir nuevas oportunidades para extender este enfoque terapéutico a otros tumores sólidos.

Inmunoterapia dirigida a los puntos de control inmunitario

Junto a su trabajo sobre las terapias con células CAR-T, el equipo de la Dra. Klampatsa está logrando avances importantes en la identificación de biomarcadores que puedan explicar por qué algunos pacientes con mesotelioma responden a la inmunoterapia mientras que otros no.

Este es un objetivo especialmente importante porque el mesotelioma sigue siendo una enfermedad difícil de estudiar. Las intervenciones quirúrgicas son relativamente poco frecuentes, la disponibilidad de tejido es limitada y las muestras tumorales suelen ser muy pequeñas. A pesar de estos retos, el equipo ha conseguido reunir una valiosa colección de muestras de sangre y de tumor de pacientes con mesotelioma gracias a la colaboración con varios centros, entre ellos un grupo de investigación de Italia. Este logro representa en sí mismo un hito importante, ya que el acceso a muestras de pacientes bien caracterizadas es esencial para avanzar en la medicina de precisión y mejorar nuestra comprensión de esta enfermedad. Utilizando estas muestras, los investigadores ya han identificado 22 biomarcadores candidatos en pacientes con mesotelioma.

Ahora están realizando una caracterización más detallada de los receptores activadores e inhibidores expresados en las células inmunitarias, con especial atención a las células natural killer (NK). Como componentes clave del sistema inmunitario innato, las células NK desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento y la eliminación de las células tumorales. Sin embargo, dentro de muchos tumores sólidos quedan funcionalmente deterioradas o suprimidas por el microambiente tumoral. Al estudiar el equilibrio entre receptores activadores e inhibidores, el equipo pretende determinar si el sistema inmunitario sigue siendo capaz de montar una respuesta antitumoral o si, por el contrario, está siendo frenado por señales inmunosupresoras.

El siguiente paso será determinar si estos biomarcadores inmunitarios se relacionan con la respuesta de los pacientes al tratamiento. Si se validan, podrían ayudar a identificar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia y cuáles pueden necesitar enfoques terapéuticos alternativos o combinados. Estos biomarcadores supondrían un paso importante hacia estrategias de tratamiento más personalizadas en el mesotelioma, donde todavía faltan herramientas fiables para orientar la toma de decisiones clínicas.

Al mismo tiempo, la Dra. Klampatsa está ampliando su programa de investigación de biomarcadores en el cáncer de pulmón para identificar predictores de respuesta a la inmunoterapia, con el objetivo a largo plazo de trasladar este enfoque al mesotelioma. Otro objetivo importante es la creación de un biobanco de tejido específico de mesotelioma que facilite la investigación futura y acelere los avances en este campo.

Con este objetivo, el grupo mantiene una estrecha colaboración con los equipos clínicos, en particular a través de reuniones conjuntas periódicas entre The Royal Marsden NHS Foundation Trust y el Institute of Cancer Research (ICR). Esta estrecha interacción entre los científicos de laboratorio y los clínicos garantiza que el programa de investigación se mantenga bien alineado con los retos clínicos más urgentes a los que se enfrentan los pacientes, al tiempo que facilita la recogida de muestras de pacientes para la investigación.

En conjunto, los avances logrados durante el último año reflejan un programa de investigación dinámico, con una dirección estratégica clara y un considerable potencial traslacional. Más allá de desarrollar nuevas terapias con células CAR-T, el equipo está adquiriendo una comprensión más profunda (y aprendiendo a manipular) del microambiente tumoral que subyace a la notable resistencia del mesotelioma al tratamiento. Este enfoque integrado tiene el potencial de transformar tumores muy resistentes en enfermedades bastante más sensibles al ataque mediado por el sistema inmunitario.