RESEARCH FOR
ANOTHER CHANCE

Proyecto CRIS de Rabdomiosarcoma

Investigadoras Principales: Dra. Janet Shipley, Dra. Zoe Walters
Centro: Institute of Cancer Research (ICR), Londres - University of Southampton.

Introducción

El rabdomiosarcoma es un tumor poco frecuente que aparece sobre todo en niños y adolescentes y se desarrolla en los tejidos implicados en la formación de los músculos. Cada año se diagnostican alrededor de 70 casos en el Reino Unido. Aunque existen tratamientos eficaces para muchos pacientes con enfermedad localizada, los resultados son considerablemente peores cuando el tumor se ha extendido, reaparece tras el tratamiento o presenta ciertas alteraciones moleculares asociadas a una enfermedad más agresiva. En estas situaciones, la supervivencia a cinco años se sitúa en torno al 20-30 % y puede ser aún menor tras una recaída.

Uno de los principales retos es que la inmunoterapia, que ha transformado el tratamiento de otros cánceres, ha mostrado hasta ahora una eficacia limitada en el rabdomiosarcoma. Estos tumores se consideran, por lo general, inmunológicamente fríos, lo que significa que contienen pocas células inmunitarias y tienen niveles bajos de las moléculas necesarias para que el sistema inmunitario los reconozca. En cierto modo, son capaces de permanecer ocultos frente a las defensas del organismo. Por ello, existe una necesidad urgente de desarrollar estrategias que hagan estos tumores más visibles y ayuden a las células inmunitarias a llegar hasta ellos y destruirlos.

Última actualización: Junio 2026

El proyecto

Janet Shipley, del Institute of Cancer Research de Londres, y Zoe Walters, de la Universidad de Southampton, investigan cómo convertir estos tumores fríos en tumores capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria más fuerte.

Para lograrlo, analizarán con gran detalle el microambiente tumoral: qué células están presentes, cómo se distribuyen, qué señales utilizan para comunicarse y qué mecanismos impiden que el sistema inmunitario actúe de forma eficaz. También pondrán a prueba dos estrategias capaces de cambiar la forma en que las células tumorales utilizan la información almacenada en su ADN: inhibir EZH2, una proteína que puede ayudar al tumor a evadir el reconocimiento inmunitario, y el ácido retinoico, que ya se utiliza en otros cánceres infantiles para favorecer que las células tumorales adopten un estado menos agresivo.

El proyecto combina el estudio de muestras de pacientes con modelos avanzados de laboratorio. Su objetivo es determinar si estas intervenciones pueden aumentar las señales que permiten reconocer el tumor y mejorar la actividad de células inmunitarias como los linfocitos T y, en particular, las células natural killer, o células NK. Estas células forman parte de la primera línea de defensa del organismo y tienen una capacidad natural para detectar y destruir células anómalas.

Avances recientes

Un mapa detallado del microambiente tumoral

El primer paso es entender qué ocurre dentro del rabdomiosarcoma y en las células que lo rodean. Para ello, el equipo utiliza tecnologías como la secuenciación y la transcriptómica espacial, que permiten identificar qué genes están activos y localizar esa actividad en distintas regiones del tejido. Comprender no solo qué señales están presentes, sino también dónde aparecen, puede revelar qué zonas favorecen o suprimen la respuesta inmunitaria.

Los investigadores ya han analizado muestras emparejadas de seis pacientes, comparando el tumor original con muestras recogidas tras la recaída. Estas muestras proceden de pacientes incluidos en un ensayo clínico y permiten al equipo observar cómo cambia el microambiente inmunitario a medida que evoluciona la enfermedad. Su objetivo es ampliar este análisis a más de 80 muestras mediante la colaboración entre patólogos, biólogos computacionales e investigadores clínicos.

Una combinación de marcadores para entender el tumor

Dado que las biopsias de rabdomiosarcoma suelen ser muy pequeñas, el equipo necesita obtener la mayor cantidad posible de información de cada muestra. Para lograrlo, han desarrollado un enfoque que utiliza aproximadamente 40 anticuerpos capaces de detectar muchas proteínas diferentes al mismo tiempo.

Estos anticuerpos reconocen moléculas implicadas en la presentación de antígenos (el proceso por el cual una célula muestra señales que permiten al sistema inmunitario

reconocerla), así como marcadores asociados tanto a las respuestas antitumorales como a los mecanismos que protegen al cáncer. El panel también incluye proteínas presentes en los vasos sanguíneos y en las células endoteliales.
Con estos datos, los investigadores buscan patrones que puedan explicar por qué algunos tumores contienen más células inmunitarias que otros. También examinarán cómo se relacionan estos patrones con la actividad de EZH2 y con la evolución de los pacientes.

Hacer el tumor más visible
Los primeros experimentos sugieren que bloquear la proteína EZH2 puede alterar las señales de reconocimiento inmunitario presentes en las células del rabdomiosarcoma. En concreto, el equipo ha observado un aumento de HLA-E alrededor de 24 horas después del tratamiento.

HLA-E es una molécula que puede activar o suprimir determinadas respuestas inmunitarias. Por este motivo, el equipo no se limita a medir si sus niveles aumentan, sino que también investiga cómo afecta este cambio al comportamiento de las distintas células inmunitarias.

Los resultados iniciales sugieren que, tras la inhibición de EZH2, la respuesta de las células NK puede aumentar con más fuerza que la de los linfocitos T. Esto convierte a las células NK en una vía especialmente interesante de explorar. Estas células pueden obtenerse de donantes y utilizarse para fabricar terapias celulares y, en general, se asocian a un menor riesgo de algunas de las complicaciones inmunitarias graves que se observan con otros tratamientos celulares.
Las células NK pueden destruir el tumor, pero les cuesta penetrar en él

En los modelos de laboratorio, las células NK son capaces de destruir las células del rabdomiosarcoma. El contacto con las células NK también parece aumentar algunas de las señales de reconocimiento inmunitario que muestran las células tumorales. Sin embargo, cuando los investigadores utilizan esferoides (cultivos tridimensionales que reproducen con mayor fidelidad la organización de un tumor) se encuentran con una barrera importante. Las células NK atacan principalmente las células de la parte exterior, pero apenas consiguen penetrar en las regiones internas del tumor.

Para estudiar este problema, el equipo está desarrollando modelos que incluyen no solo células tumorales, sino también elementos del microambiente que las rodea. Uno de los enfoques emplea sistemas microfluídicos, pequeños dispositivos capaces de reproducir de forma controlada el movimiento de las células y algunas de las condiciones físicas que se dan dentro de un tumor.

Los primeros resultados indican que estos sistemas son reproducibles, permiten realizar múltiples análisis y requieren solo un pequeño número de células, algo especialmente valioso cuando se trabaja con muestras de tejido limitadas. Los experimentos también sugieren que el propio tumor puede liberar señales que inhiben la migración de las células inmunitarias.

Estos modelos permitirán a los investigadores estudiar por qué las células NK no logran llegar a determinadas zonas y probar estrategias que puedan mejorar su infiltración antes de pasar a estudios más complejos.

Próximos pasos

Los investigadores seguirán optimizando estos modelos e investigando si añadir moléculas específicas puede mejorar la supervivencia, la migración y la actividad de las células NK. También estudiarán otras moléculas implicadas en el reconocimiento inmunitario, entre ellas HLA-A, HLA-B y HLA-C, para comprender de forma más completa cómo cambia la visibilidad del tumor tras la inhibición de EZH2.

El equipo también incorporará a sus modelos otros componentes esenciales del microambiente tumoral, como los macrófagos —otro tipo de célula inmunitaria—, los vasos sanguíneos y la matriz extracelular, la red de proteínas que rodea a las células y que puede actuar como barrera física. El objetivo es construir modelos que reproduzcan cada vez con más fidelidad la complejidad del rabdomiosarcoma y ayuden a identificar combinaciones capaces de activar la respuesta inmunitaria y, al mismo tiempo, permitir que las células inmunitarias penetren en el tumor.

Cada resultado ofrece una imagen más clara de dónde falla la respuesta inmunitaria en estos tumores y qué elementos podría ser necesario combinar. Aunque queda trabajo por hacer antes de que estas estrategias puedan probarse en pacientes, el proyecto está construyendo una base esencial para desarrollar inmunoterapias adaptadas a las características del rabdomiosarcoma y crear nuevas oportunidades de tratamiento para los niños y adolescentes con las formas más agresivas de la enfermedad.