Proyecto CRIS de Radioinmunoterapia en cáncer de pulmón: Programa CRIS de Talento Clínico 2020

Investigadora: Dra. María Esperanza Rodríguez Ruiz
Centro: Clínica Universidad de Navarra

Introducción

Cada año, el cáncer de pulmón provoca 23.000 muertos en España. Por su parte, anualmente, más de 32.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama, y mueren más de 6000; por tanto, pese a los avances en los tratamientos de estos tumores, siguen representando un reto médico y social.

El uso de inmunoterapia se está abriendo camino para tratar los casos complicados de muchos tipos de cáncer, pero estas terapias en solitario no funcionan en todo el mundo y son costosas. En este contexto la radioterapia puede jugar un papel clave, ya que se ha demostrado que facilita la función de los linfocitos T, las células especializadas en encontrar y destruir a las células tumorales. Esto podría potenciar el efecto de la inmunoterapia, sin embargo hay muy pocos estudios especializados en estudiar en profundidad los beneficios de la combinación de inmunoterapia y radioterapia.

El proyecto

La Dra. Rodríguez Ruiz está desarrollando un proyecto completamente original, en el que estudia la combinación de un nuevo tipo de tratamientos de inmunoterapia (desarrollada en España) inyectado dentro del tumor y radioterapia, a partir de un profundo estudio que combina modelos de laboratorio con un ensayo clínico. Gracias a sus resultados se podrán diseñar y probar nuevas terapias contra estos tumores de pulmón (y en el futuro, de mama) aprovechando esta novedosa combinación, y abrir una nueva puerta a la inmunoterapia en unos tipos de cáncer que tienen difícil tratamiento.

Antes del Programa de Talento Clínico, la Dra. María Esperanza Rodríguez había recibido durante dos años consecutivos las becas CRIS-SEOR, que le permitieron realizar una productiva estancia en Estados Unidos. La Dra. Rodríguez ejemplifica a la perfección la filosofía de CRIS, que busca acompañar a investigadores brillantes a lo largo de las diferentes etapas de su carrera.

El proyecto tiene dos componentes principales. Una parte consiste en continuar con el estudio del papel de la combinación de radioterapia con inmunoterapia en modelos de laboratorio (lo que se denomina parte preclínica). La otra consiste en un ensayo clínico con pacientes reales que combina las dos disciplinas.

- **Estudio preclínico de la combinación de inmunoterapia y radioterapia:**

El laboratorio de la Dra. María Rodríguez trabaja con un compuesto denominado BO-112. Su curioso mecanismo de acción consiste en que hace creer al sistema inmunitario que hay un virus en la zona donde se inyecta. La respuesta inmunitaria contra los virus es muy parecida a la respuesta contra los tumores, así que las células atraídas por este compuesto acaban desarrollando una respuesta antitumoral.

El trabajo de este equipo consiste en demostrar que esos efectos antitumorales pueden multiplicar el efecto de la radioterapia.

Estos resultados son excelentes y abren la puerta a un tratamiento efectivo contra pacientes con algunas metástasis: Se podría dar radioterapia a todos los focos tumorales posible, y luego administrar BO-112 en un solo tumor; los efectos de BO-112 serían capaces de atacar las células tumorales en el resto de focos tumorales.

- **Ensayo clínico con combinación de inmunoterapia y radioterapia:**

En paralelo, la Dra. María Rodríguez ha recibido la aprobación para desarrollar un ensayo clínico para pacientes de cáncer de pulmón que resiste a otras inmunoterapias convencionales (como el anticuerpo llamado nivolumab). El ensayo consiste, primero, en administar BO-112 y radioterapia. El objetivo de esta primera parte consiste en combatir al tumor, sí, pero también desarrollar una respuesta inmunitaria firme. A continuación, se administra de nuevo el tratamiento de inmunoterapia nivolumab. De esta manera se potencia todavía más la respuesta inmunitaria frente al tumor. Este ensayo clínico se centra en pacientes de pulmón no microcítico, un tipo de cáncer de cáncer de pulmón con mal pronóstico, especialmente si ya es resistente a otros tratamientos.

Aunque es importante tener en cuenta que el objetivo de este ensayo es evaluar las dosis adecuadas y la seguridad de este tratamiento, una vez concluya también se podrán extraer algunas conclusiones preliminares sobre si esta combinación de tratamientos es efectiva o no.

Avances recientes

- **Estudio preclínico de la combinación de inmunoterapia y radioterapia:**

Los resultados de esta parte del proyecto están siendo excelentes, y muestran que en modelos de laboratorio si combinamos radioterapia y la inyección del compuesto BO-112 en el tumor, se frena el crecimiento de células tumorales de melanoma, mama y colon. Pero además los resultados muestran que no hace falta inocular BO-112 en todos los tumores. La respuesta inmunitaria que provoca hace que los linfocitos T (células encargadas de destruir a los tumores) viajen a los otros tumores y combatan allí a las células malignas.

Estos resultados han sido publicados en la prestigiosa *Journal for Immunotherapy of Cancer.*

- **Ensayo clínico con combinación de inmunoterapia y radioterapia:**

En cuanto al ensayo clínico, a pesar de las dificultades de iniciar los trámites para un ensayo clínico durante la pandemia de COVID-19, la Dra. Rodríguez ha conseguido no sólo lanzar el ensayo clínico, sino que ya se hayan incorporado a él 7 de los 20 pacientes planeados. Por lo tanto, el ensayo avanza adecuadamente.

Los pacientes que participan en este ensayo facilitan muestras de tejidos y de sangre en diferentes momentos del tratamiento: Antes de iniciarlo, tras recibir el BO-112, tras la radioterapia y tras recibir el tratamiento de inmunoterapia nivolumab. Esto permite que, cuando se analicen las muestras, se pueda ver una película muy detallada de cómo ha ido cambiando el tumor y el sistema inmunitario a lo largo de todo el tratamiento.

Gracias a CRIS se pueden analizar estas muestras con una enorme profundidad. Por un lado, se estudia la composición y la estructura de los tejidos tumorales, qué células (sobre todo del sistema inmunitario) están presentes en cada momento, cómo se están comportando (gracias a estudios de qué elementos del DNA se están leyendo) y qué moléculas están presentes en la muestra.