



# Proyecto CRIS De CAR-T En Cáncer De Ovario: Programa CRIS Out-Back 2021

**Investigador:** Dr. Diego Salas Benito

**Centro:** Massachusetts General Hospital Cancer Center/Universidad de Navarra

## Introducción

El cáncer de Ovario tiene unas tasas de supervivencia a los 5 años de apenas un 40%, por su diagnóstico tardío y por su agresividad. Aunque en otros tipos de tumor la inmunoterapia está mostrando buenos resultados, en cáncer de ovario los resultados todavía no son satisfactorios.

Un tipo de inmunoterapia con mucho potencial son las terapias celulares con CAR-T (linfocitos modificados por ingeniería genética con un detector que les ayuda a identificar y destruir a las células tumorales). Pero, aunque se han mostrado muy efectivos en tumores de la sangre, en tumores sólidos como el de ovario todavía no se han conseguido buenos resultados.

## El proyecto

En este proyecto el Dr. Diego Salas Benito trabajará en la mejora de estas terapias CAR-T, trabajando en un CAR-T dirigido contra una molécula característica de los tumores de ovario (CAR-T). Para ello realizará modificaciones que le ayuden a penetrar mejor en el tumor, y lo combinará con otros tratamientos para optimizar su actividad antitumoral. Estos experimentos se realizarán en modelos animales, pero pueden abrir la puerta a futuras terapias efectivas contra el cáncer de ovario con tecnología de última generación.

## Avances recientes

El diseño de un CAR-T que se pueda utilizar en pacientes no es una tarea sencilla. Requiere toda una serie de pasos previos, y en cada uno de ellos pueden surgir dificultades que tengan que ser solucionadas.

En primer lugar, se debe diseñar una molécula de ADN que funcione como unas instrucciones para construir el detector (lo que llamamos CAR) para encontrar y destruir células tumorales. A continuación, hay que comprobar que las células del sistema inmunitario, los linfocitos T son capaces de producir correctamente este detector. Después se debe comprobar en modelos de laboratorio que estas células funcionan bien, se multiplican bien y son capaces de eliminar correctamente las células tumorales. Primero se comprueba en cultivos de células y si todo va bien, se comprueba en modelos animales.

Durante este primer año, el Dr. Salas ha estado inmerso en el diseño y prueba de varias posibilidades para desarrollar estas células CAR-T.

En los tumores sólidos las células tumorales suelen alterar su entorno para dificultar la acción del sistema



inmunitario. El primer y el segundo diseño que crearon tenía como objetivo, además de eliminar células tumorales, modificar el entorno de las células tumorales. Aunque se trata de una buena idea, se han topado con dificultades técnicas que les han llevado a cambiar de estrategia.

No obstante, la tercera opción de diseño que están desarrollando parece ser mucho más prometedora. Están construyendo un detector doble (un CAR en tándem) para los linfocitos que es capaz de dirigirse a dos moléculas que suelen aparecer en grandes cantidades en los tumores de ovario. Se trata de un enfoque muy práctico, ya que, si en algún momento las células del tumor ocultan o pierden alguna de estas dos moléculas, los linfocitos con el detector serán aún capaces de detectar la otra, y seguir eliminando el tumor. Esto ayuda a que la terapia sea más efectiva y evita en gran parte las resistencias.

En estos momentos están trabajando en esta tercera opción, y realizando las pruebas en modelos de laboratorio.