Unidad de Inmuno-Oncología.

Investigador Principal: Dr. Luis Paz-Ares, Dr. Luis Álvarez-Vallina, Dr. Joaquín Martínez
Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

¿En qué consiste?

La Unidad CRIS de Inmuno-Oncología es un centro de referencia internacional en inmunoterapia del cáncer.

¿Por qué lo hacen?

El cáncer ha dejado de ser visto como un problema únicamente genético. Durante los últimos años, la investigación ha demostrado que los tumores no crecen aislados, sino que están en constante interacción con su entorno, especialmente con el sistema inmunológico.

Nuestro sistema inmune es capaz de reconocer y eliminar células cancerosas, pero muchos tumores han desarrollado estrategias para bloquear esta respuesta y apagar, confundir o eludir la vigilancia inmunológica.

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer, activando el sistema inmune para que reconozca y ataque las células tumorales. Esto permite no sólo eliminar a los tumores, sino desarrollar una respuesta duradera y prevenir futuras recaídas. Sin embargo, no funciona en todos los pacientes y aún hay muchos retos por superar.

Para avanzar en este campo, es crucial: desarrollar métodos para predecir qué pacientes responderán correctamente a las terapias inmunológicas actuales; diseñar nuevos tratamientos que amplíen la efectividad de la inmunoterapia a más tipos de cáncer; y personalizar las terapias inmunológicas según las características de cada paciente.

Con estos objetivos nace la Unidad CRIS de Inmuno-Oncología, un centro pionero que lidera la investigación y el desarrollo de nuevas inmunoterapias en España

¿Cómo lo hacen?

En la unidad tratan de desarrollar innovadores tratamientos de inmunoterapia, trabajando en tres grandes áreas:

- **Inmunoterapia en cáncer de pulmón y tumores sólidos**, liderada por el Dr. Luis Paz-Ares, Jefe de Oncología Médica del Hospital 12 de Octubre, que además dirige la Unidad CRIS de Inmunoterapia.
- **Inmunoingeniería para el desarrollo de nuevas terapias celulares**, dirigida por el Dr. Luis Álvarez-Vallina, Jefe de la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA) del Hospital 12 de Octubre y del laboratorio de Inmunoterapia e Ingeniería Celular de la Aarhus University de Dinamarca.
- **Inmunohematología y terapia celular para tumores hematológicos**, a cargo del Dr. Joaquín Martínez, Jefe de Hematología del Hospital 12 de Octubre y Director Científico de CRIS.

¿Dónde?

La unidad está ubicada en el Hospital Universitario 12 de Octubre y CNIO, Madrid. Cuenta con laboratorios especializados en: Desarrollo de nuevos biomarcadores inmunológicos para personalizar la inmunoterapia; Ingeniería genética aplicada a linfocitos T y anticuerpos biespecíficos para aumentar la eficacia de los

tratamientos; Investigación traslacional, llevando los descubrimientos del laboratorio a ensayos clínicos con pacientes.

¿Quiénes?

El equipo está liderado por los Drs. Joaquín Martínez, Luis Paz-Ares y Luis Álvarez-Vallina, referentes en inmuno-oncología.

Proyectos destacados

- **INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN Y TUMORES SÓLIDOS**
  El cáncer de pulmón es considerado el reto de la inmunoterapia. Cada año se diagnostican 30.000 casos de cáncer de pulmón en España, siendo la principal causa de muerte por cáncer. La inmunoterapia ha mejorado el pronóstico en muchos pacientes, pero no todos responden a estos tratamientos. El objetivo de esta área es identificar qué pacientes se benefician de la inmunoterapia y diseñar estrategias para mejorar su eficacia.

  Entre los descubrimientos recientes destaca el análisis del sistema inmunitario y del ADN de más de 200 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, con el fin de crear un exhaustivo perfil inmunitario (identificar biomarcadores inmunitarios) y establecer unos parámetros para predecir sobre cuáles de estos pacientes podría funcionar la inmunoterapia. Además, se ha observado que los tumores que presentan ciertas mutaciones en el ADN, tienen menos linfocitos T en sus tumores, así que no sólo combaten peor a las células tumorales, sino que la inmunoterapia tiene menos efecto.

  Los investigadores están inmersos en el desarrollo de firmas genéticas (códigos de barras inmunológicos) que permitirán anticipar qué pacientes responderán a los tratamientos. Se estudian los patrones de otro tipo de material genético, el ARN (Si el ADN es una gran biblioteca en la célula, los ARN serían los libritos de instrucciones para realizar acciones concretas). El objetivo es intentar identificar patrones de ARN, una especie de firma o código de barras, que ayuden a distinguir qué pacientes responderán mejor a inmunoterapia. Los primeros datos al respecto en cáncer de pulmón de células grandes se han publicado en *The Journal of Clinical Medicine*.

  Igualmente, se está llevando a cabo la validación de 'firmas' diferentes en los pacientes con enfermedad avanzada y enfermedad temprana, algo muy oportuno ya que estas terapias se emplean cada vez más en etapas tempranas de la enfermedad. También se validan firmas 'diferentes' según el tipo de célula que origina el tumor.
  Globalmente, estos estudios están refinando cada vez más las maneras de responder a una de las preguntas más importantes de nuestra época: ¿Qué pacientes responderán a la inmunoterapia y por qué?

  Por otro lado, se están desarrollando tratamientos personalizados en cáncer de pulmón de células pequeñas (microcítico).
  Este es el tipo de cáncer de pulmón más agresivo, genera metástasis muy rápidamente y presenta una supervivencia media de poco más de un año, con escasas opciones terapéuticas. Estos tumores pueden ser muy diferentes entre pacientes, por lo que no se encuentran apenas terapias personalizadas efectivas. En este aspecto, la Unidad está llevando a cabo diversos avances:

  • Se han desarrollado modelos experimentales únicos, incluyendo organoides y 12 ratones humanizados, para probar nuevos tratamientos. De esta forma, se estudia en profundidad la diversidad de estos tumores. Se analizan las diferentes variantes en las alteraciones de genes o moléculas, pero también se estudia cómo las diferentes células tumorales interaccionan con su entorno, las otras células y el sistema inmunitario. Las muestras para la generación de estos modelos no solamente provienen de pacientes con tumores muy diversos, sino que esos pacientes han sido tratados con diferentes terapias. Por lo tanto, podrán simular muy bien en estos modelos animales qué ocurre cuando tratamos a pacientes que son resistentes ya a varias terapias.
  • Estudio de la combinación de dos tipos de fármaco que atacan el ADN de las células tumorales, con buenos resultados. También se ha probado la combinación un fármaco que ataca el ADN de las células tumorales con un

tratamiento de inmunoterapia. En los modelos de cultivos, se han obtenido unos excelentes resultados.
• Desarrollo de modelos animales con sistema inmunitario humano: Esto permite que los tumores puedan desarrollarse como en un paciente normal y que se puedan ensayar los tratamientos de inmunoterapia. Es importante indicar que estos experimentos entrañan una enorme complejidad y coste.
• A partir de más de 700 muestras, se han identificado dos grupos de pacientes: "fríos" (con poca respuesta inmune) y "calientes" (con mayor respuesta inmunitaria y mejor pronóstico).
• Se han descubierto nuevas estructuras inmunitarias dentro de los tumores, llamadas Órganos Linfoides Terciarios, que podrían estimularse para luchas contra el cáncer y ser clave para potenciar la inmunoterapia.
• Validación de 'firmas' genéticas (igual que en el caso de los tumores no microcíticos), para pronosticar si la evolución del paciente va a ser favorable o no o si va a responder adecuadamente a los diferentes tipos de terapias.

- **INMUNOINGENIERÍA Y DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS CELULARES**
  Creación de un nuevo laboratorio en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid), donde trabajan 17 investigadores e innovación en inmunoterapia con anticuerpos biespecíficos y células STAb:

  • Anticuerpos biespecíficos: funcionan como misiles teledirigidos, diseñados para unirse y atraer entre sí a las células tumorales y a los linfocitos T, haciendo mucho más efectiva la respuesta inmunológica contra el tumor. Terapia mucho más sencilla y segura que las tradicionales CAR-T, basadas en introducir un receptor en linfocitos T de un paciente. Tienen la capacidad de actuar sobre muchos linfocitos T y, además, son capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria más completa. No obstante, se está intentando mejorar su baja estabilidad en el organismo.
  • Células STAb (Synthetic T-cell Antibody-secreting Binders): una innovación revolucionaria que combina lo mejor de las células CAR-T y los anticuerpos biespecíficos. Consiste en extraer linfocitos T del paciente y modificarlos para que sean capaces de producir y liberar estos anticuerpos biespecíficos. Entre las ventajas de las células STAb, destacan la mayor durabilidad y estabilidad en el cuerpo del paciente, una mejor capacidad de respuesta inmune sostenida contra el tumor en modelos experimentales, capaces incluso de evitar recaídas y una eficacia superior a las células CAR-T en estos modelos. Los resultados han sido publicados en Internacional *Cancer Immunology Research*.

  Gracias a estos avances, existe un ensayo clínico para evaluar las células STAb en leucemia y linfoma. En este ensayo participarán 10 pacientes con leucemias y linfomas en recaída, incluso tras recibir CAR-T.

  Igualmente, en esta Unidad, se están desarrollando terapias avanzadas para el mieloma múltiple, usando nuevas células STAb dirigidas contra BCMA, una proteína clave en el mieloma múltiple. Co esta técnica, se han logrado resultados preclínicos excepcionales, con mejor respuesta que las terapias CAR-T actuales. Parece que las células STAb son capaces de prevenir mejor que los mielomas se vuelvan resistentes. La *revista Science Translational* Medicine se ha hecho eco de estos resultados. El siguiente paso es el inicio de un ensayo clínico en para probar esta terapia en pacientes con mieloma. Adicionalmente, se ha generado una Spin Off para continuar con el desarrollo de estas tecnologías.

  Otro de los campos de trabajo de esta Unidad consiste en disminuir las limitaciones de las terapias CAR-T. Para ello, están desarrollando CAR-T duales, con dos detectores en lugar de uno: se detectan las moléculas CD19 y CD22, presentes en células tumorales. También se trabaja en introducir un solo detector, pero que sea doble y reconozca las dos moléculas. Asimismo, están trabajando en el diseño de una terapia combinando células CAR-T con células STAb que ataquen dos moléculas diferentes del tumor.

  Finalmente, se está investigando el desarrollo de nuevas terapias celulares, como la denominada terapia mejorada con linfocitos TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes), que se basa en los siguientes pasos:
    - Extracción y reactivación de linfocitos T del tumor del propio paciente.
    - Combinación con anticuerpos biespecíficos, evitando que los tumores inactiven estos linfocitos.
    - Reinfusión para atacar las células tumorales.

IMPACTOS

Resultados y reconocimientos

- Más de 700 pacientes analizados en estudios inmunológicos.
- Nuevas estrategias de inmunoterapia combinada en tumores de pulmón y mieloma múltiple.
- Desarrollo de células STAb con resultados prometedores en leucemias y linfomas.
- Ensayos clínicos en preparación para validar nuevos biomarcadores de respuesta a inmunoterapia.
- Primeros tratamientos de ingeniería genética en marcha para potenciar la inmunoterapia.

Impacto esperado

La Unidad CRIS de Inmuno-Oncología lidera la innovación en inmunoterapia en España, acercando los tratamientos del futuro a los pacientes de hoy. El desarrollo de todas estas terapias tiene el potencial de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.