



# Unidad de Terapias Avanzadas para Cáncer Infantil.

**Investigador Principal:** Dr. Antonio Pérez  
**Centro:** Hospital Universitario La Paz, Madrid

## ¿En qué consiste?

La Unidad CRIS de Terapias Avanzadas se dedica a desarrollar tratamientos innovadores y personalizados para combatir los cánceres infantiles más agresivos. Esta unidad integra un equipo multidisciplinar que integra: Investigación de vanguardia, ensayos clínicos innovadores y terapias avanzadas y personalizadas. Todo ello, con el objetivo de: mejorar las terapias actuales contra cáncer infantil, desarrollar nuevos tratamientos y asegurar su disponibilidad al paciente (traslación) de la manera más ágil posible.

## ¿Por qué lo hacen?

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en niños en España, con 1.500 diagnósticos anuales y una tasa de mortalidad del 20%. Aunque se han llevado a cabo avances en ciertos cánceres (ej. la leucemia linfoblástica y los linfomas B, y algunos tumores sólidos localizados como el retinoblastoma), otros, más raros, siguen con baja supervivencia (como ciertos subtipos de leucemia mieloblástica leucemias/linfomas T, leucemia mielomonocítica juvenil y otros tumores sólidos). Además, es evidente la falta de tratamientos específicos: La investigación en cáncer infantil es aún escasa. El cáncer infantil es muy diferente del cáncer en adultos y los tratamientos para el mismo han estado muy estancados durante 30 años. De ahí, la necesidad de nuevas terapias más eficaces, personalizadas y con menos efectos secundarios. Es importante permitir el acceso a ensayos clínicos con terapias experimentales, sobre todo para los niños y las niñas, que tengan tumores recurrentes o no respondan a las terapias

## ¿Cómo lo hacen?

En la unidad tratan de mejorar las terapias actuales de los cánceres infantiles, desarrollan otras nuevas y asegurar su disponibilidad al paciente (traslación) de la manera más ágil posible. Esta Unidad CRIS permite la investigación in situ, el desarrollo de terapias innovadoras mediante ensayos clínicos, y una práctica clínica cada vez más personalizada y única para cada paciente.

**En la unidad se han caracterizado por desarrollar terapias celulares de última generación:** Una de las señas de identidad de los tratamientos que se están desarrollando en la Unidad CRIS de Terapias Avanzadas son las terapias celulares de última generación. Consisten suministrar al paciente tropas del sistema inmunitario fortalecidas y especializadas en destruir tumores. Estas terapias requieren de una manipulación de células muy precisa y delicada, que deben realizarse bajo unos altísimos estándares de calidad. Entre ellas, se incluyen:

- Inmunoterapia celular: Uso de linfocitos T y células NK modificadas (ej. CAR-T, CAR-NKG2D).
- Terapias personalizadas: Identificación de mutaciones en cada paciente para diseñar tratamientos específicos.
- Terapias epigenéticas: Uso de fármacos para hacer visibles las células tumorales y mejorar la eficacia de CAR-



T.

**Para poder realizar todas estas labores, disponen de Equipo de Especialistas:** Pediatras onco-hematólogos, genetistas, bioinformáticos, técnicos de laboratorio de sala blanca, técnicos de laboratorio de terapia celular, gestores de proyectos y ensayos clínicos, expertos en regulación, medical writers e investigadores pre y posdoctorales.

CRIS contra el Cáncer apoya en la financiación de estos especialistas para acelerar la transformación de descubrimientos en tratamientos. Desde su inicio, la Fundación ha apoyado a 23 investigadores y científicos en su investigación, dentro de esta Unidad.

## ¿Dónde?

La unidad está ubicada en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, acreditado como uno de los centros en España que administran terapias CAR-T pediátricas de manera regular. La fundación CRIS ha financiado la construcción de esta Unidad en la 8ª Planta del Hospital Materno-Infantil – Hospital Universitario La Paz. Su infraestructura incluye 10 habitaciones, 4 de aislamiento de última generación para trasplantes de progenitores hematopoyéticos, un área de ensayos clínicos, un área de preparación de tratamientos, un laboratorio especializado y una zona de trabajo para investigadores.

## ¿Quiénes?

El equipo está liderado por el Dr. Antonio Pérez, especialista en hemato-oncología pediátrica, y cuenta con expertos en oncología, inmunología, genética, bioinformática y gestión de calidad.

## Proyectos destacados y avances recientes

### • DESARROLLO DE LA UNIDAD CRIS DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

La utilización de terapias celulares requiere toda una serie de procedimientos muy regulados y unas instalaciones que deben estar controladas al milímetro. Entre estas instalaciones, la Unidad cuenta con un espacio esencial para desarrollar las terapias avanzadas: "**Sala Blanca**", de alta limpieza, aislamiento y seguridad, certificada por la Agencia Española del Medicamento para fabricar: Células NKAE (natural killer activadas y expandidas) → Para ensayos clínicos en sarcomas infantiles; y Células CAR-T duales → De última generación, para leucemias en recaída tras CAR-T estándar.

Esta 'Sala Blanca' ha permitido el tratamiento de 33 pacientes pediátricos y adolescentes. Sin embargo, no permite fabricar más de una terapia a la vez y existen limitaciones para ciertas terapias avanzadas. Por ello, el próximo reto es la construcción de una nueva sala blanca más grande y versátil.

Todas las terapias celulares que se describen a continuación, se llevan a cabo en Sala Blanca.

### • PROYECTO GABI

Nuestro organismo cuenta con un eficiente ejército especializado en rechazar a los tumores. Hay diversos tipos de células que colaboran en nuestras defensas contra el cáncer, pero podríamos hablar de dos principales:

-Las células Natural Killer, que patrullan por el cuerpo y eliminan cualquier célula en mal estado o sospechosa de ser tumoral, y los Linfocitos T, células de élite del sistema inmunitario. La mayoría de células NK tienen un receptor su superficie (NKG2D) que identifica una molécula que aparece en la superficie de las células cuando se encuentran en mal estado, incluyendo cuando se transforman en tumorales. Cuando ese receptor identifica una célula en mal estado, la NK la elimina.

-Los Linfocitos T, células de élite del sistema inmunológico. Hay millones diferentes, y cada uno se especializa en un tipo de amenaza o enemigo. Son muy efectivas pero muy selectivas, a diferencia de las NKs que atacan a un mayor número de amenazas, pero con menor efectividad que las células T.

En el proyecto Gabi se intentará unificar lo mejor de las células NK y los linfocitos T gracias a la tecnología CAR:



Se extraerán células T de memoria de un donante y se construirá un receptor especial (CAR) especial que añada el detector NKG2D típico de las células NK a los linfocitos T de memoria. De esta manera tendremos células T de memoria que:

Como buenas células T de memoria, serán de larga duración y gran efectividad y capacidad destructiva de tumores. Además, contarán con la capacidad de reconocer un amplio espectro de células tumorales, como hacen las células NK.

Esencialmente consiste en hacer una células-fusión NK-Célula T con lo mejor de cada una. La introducción de estas células supondrá unos refuerzos que permanecerán en el cuerpo durante largo tiempo, serán muy efectivos contra los tumores y además reconocerán un enorme espectro de células tumorales.

- **PROYECTO FAST-TRACK: Diagnóstico molecular rápido**

Liderado por la Dra. Adela Escudero, se basa en el uso de secuenciación masiva para analizar mutaciones tumorales en pacientes infantiles en menos de 3 semanas. Es esencial identificar con exactitud las alteraciones presentes en las células tumorales de cada paciente para llegar a un diagnóstico concreto y buscar el tratamiento más efectivo. La secuenciación masiva es un sistema de análisis del material genético que tiene el potencial de detectar un enorme número de mutaciones en una única prueba. Este enfoque permite afinar el diagnóstico de cada paciente, identificar mejor las células tumorales, diseñar herramientas para hacer un mejor seguimiento de la progresión de cada paciente, y reaccionar más rápidamente en caso de recaídas.

Gracias a este proyecto, se podrán diseñar rápidamente nuevas estrategias de tratamiento y buscar fármacos que ataquen específicamente las alteraciones del tumor de ese paciente. Esto será especialmente importante en aquellos niños que no respondan a los tratamientos convencionales o se encuentren en recaída. Además, han desarrollado un sistema propio para la búsqueda de mutaciones (Mut4Child), más adaptado y ajustado a las leucemias y tumores sólidos infantiles.

Se ha llevado a cabo la incorporación de esta técnica para tumores sólidos (por la Dr. Elisa Izquierdo) y tenemos el objetivo de conseguir que se convierta en una práctica hospitalaria rutinaria. Además, se están desarrollando proyectos nacionales colaborativos (PENCIL y REALLNET) que buscan proporcionar diagnósticos de precisión en tumores sólidos y de la sangre a hospitales de toda la geografía española, contribuyendo a una mayor equidad.

Entre los resultados a destacar, encontramos: 83 pacientes analizados (44 tumores sólidos, 39 leucemias) de los cuales 31 se encontraban en recaída o eran refractarios (resistentes) a los tratamientos. 21 niños tratados con fármacos personalizados según su mutación.

Ejemplos de éxito:

- Fibrosarcoma en una recién nacida → Identificación de mutación TRK → Tratamiento con larotrectinib → Curada con excelente calidad de vida.
- Niña con una leucemia mieloide aguda que no respondía a ningún tratamiento → Identificación de mutación FLT3 → Tratamiento dirigido y trasplante → Curada con éxito.
- Niña con tumor cerebral extremadamente raro, agresivo y con resistencia a quimioterapia → Identificación de mutación FUS::TFCP2 → Tratamiento dirigido y protonterapia → Respuesta favorable de forma casi inmediata (Caso muy reciente, en seguimiento)

- **PROYECTO HERCANIN: Predisposición genética al cáncer infantil**

Estudio de alteraciones genéticas hereditarias en niños con cáncer y sus familias. A partir del análisis genético de los pacientes infantiles se descubren alteraciones que podrían causar tumores en otros miembros de su familia

Hasta ahora, ya hay 42 familias analizadas (11 con mutaciones de predisposición) y muestras analizadas de más de 270 niños con leucemia (Detección de mutaciones que conlleven cierta predisposición).

Este proyecto, permitirá: el seguimiento preventivo personalizado para pacientes y familiares, la identificación



de nuevas mutaciones nunca descritas antes y la mejora en la toma de decisiones sobre tratamientos.

Ejemplo de éxito:

- Adolescente con un tumor cerebral → Estudio genético confirma la decisión de proporcionarle inmunoterapia y la diagnóstica con síndrome de Lynch (hereditario y aumenta el riesgo de tener tumores futuros) → Seguimiento más exhaustivo a esta chica y a su familia.

- **PROYECTO NEUROBLASTOMA: Terapias celulares avanzadas**

Desarrollo de terapias CAR-T específicas para combatir células tumorales de neuroblastoma, incluyendo estrategias epigenéticas para hacer visibles las células tumorales a los linfocitos T. Específicamente, se está llevando a cabo el desarrollo de células GABI (NK-Linfocito T con receptor NKG2D): células del sistema inmune armadas con un receptor especial que les permite reconocer a las células anormales. Así, se pretende conseguir una terapia eficaz contra el neuroblastoma, que representa casi un 9% de todos los casos de cáncer infantil en España, y sus metástasis, con porcentajes de supervivencia actuales inferiores al 30%.

Además, se pretende añadir una 'estrategia epigenética': La epigenética se refiere a cómo y cuándo las células van leyendo las instrucciones del ADN. Existen fármacos epigenéticos que pueden modificar qué genes se leen, y qué moléculas produce la célula (por ejemplo, las que se unen al receptor NKG2D). Este enfoque pretende usar fármacos que "hagan visibles" las células tumorales, cuando estas camuflan los receptores de interés y las células GABI no pueden reconocerlas. De esta manera, favorecemos que funcione la terapia celular contra estos tumores. De hecho, los resultados recientes han mostrado que las CAR-T ahora eliminan eficazmente células de neuroblastoma tras tratamiento epigenético en modelos animales.

Igualmente, se han abierto nuevas líneas de investigación en el marco de este proyecto:

- Uso de CAR-T combinados con anticuerpos anti-GD2. Esta molécula se encuentra en la superficie de las células tumorales y también puede servir para hacer más efectiva esta terapia celular.
- Desarrollo de modelos de tumores en 3D, y en animales, derivados de pacientes que recapitulan muy bien la enfermedad de los pacientes y son una plataforma ideal para probar nuevas terapias.
- Ferroptosis: El hierro es fundamental en la multiplicación de las células, pero es muy tóxico si se acumula en ellas. La Dra. Mañas ha demostrado que las células de Neuroblastoma acumulan mucho hierro; por tanto, quiere llevar al límite esta situación, forzando mediante fármacos a que la acumulación de hierro sea mayor de la que puedan manejar y mueran, en un fenómeno llamado ferroptosis. Además, cuando las células mueren por ferroptosis, llaman mucho la atención de las células NK, que ayudarían a acabar de terminar con el tumor

- **PROYECTO CAR4SAR PARA SARCOMAS INFANTILES**

Ensayo clínico en fase I CAR-T-NKG2D (células GABI) en sarcomas pediátricos: Los sarcomas infantiles no tienen actualmente estrategias terapéuticas efectivas y, una vez se extienden, presentan posibilidades de supervivencia muy bajas, de un 30%. La terapia celular usada, además, fue diseñada y elaborada por el propio equipo del Dr. Pérez → CAR-T académico.

Esta terapia se basa en emplear linfocitos T de un donante, en lugar de usar los del propio niño cuyo sistema inmunitario puede no funcionar correctamente. Es lo que se conoce como CAR-T alogénico. En este ensayo participarán 18 niños con sarcomas avanzados, habiéndose reclutado ya a los 2 primeros.

Con este enfoque, se está llevando a cabo una importante innovación, al tratarse del primer CAR-T alogénico y académico en tumores sólidos infantiles. El ensayo en marcha y reclutando pacientes.

Además, se están abriendo nuevas líneas de investigación, como la versión mejorada del CAR NKG2D llamado TRUCK, con mucho futuro en tumores sólidos. Se trata de unos linfocitos T a los que no solamente se les añade un receptor para atacar al tumor, sino que se les dota de un sistema para reclutar a otras células del sistema inmunitario contra el tumor.

- **PROYECTO DE CÁNCER CEREBRAL (Glioblastoma, Meduloblastoma y otros)**

Investigación y ensayos clínicos para tratar tumores cerebrales en recaída con terapias celulares avanzadas.



Existe un ensayo clínico Fase I en preparación para probar células GABI en meduloblastoma en recaída. El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común en niños. A pesar de las modernas técnicas de tratamiento, un 30-40% de ellos puede presentar recaídas o metástasis, ante lo cual los tratamientos efectivos son escasos. Se espera que esta terapia celular dé buenos resultados y pueda ser efectiva para estos pacientes, con pocas opciones actualmente.

Además, en el marco de este proyecto, se están desarrollando y mejorando nuevos CAR-T NK (Dra. Lucía Fernández):

- CAR-T NKG2D → Ataca células tumorales cerebrales, con la tecnología de las células GABI
- CAR con el receptor CD16 → Este receptor permite marcar a las células tumorales con un anticuerpo (Gracias a una colaboración con el prestigioso hospital St. Jude) y hacer que las células con el CAR se abalancen sobre ellas.
- CAR-T Doble NKG2D-CD16 → CAR doble, que aumenta la eficacia combinando receptores celulares y anticuerpos específicos.
- Estudio de posibles vías de administración de los CAR: inoculando las células CAR-T en el tumor, o inyectando las células por vía intravenosa

Una novedad en este proyecto es el uso de exosomas de CAR-T para mejorar eficacia y seguridad. Los exosomas son vesiculitas, estructuras diminutas en forma de bolsa, que pueden eliminar eficazmente a células tumorales, pero causando efectos secundarios mucho menores. Además, en el caso de los tumores cerebrales, estas vesículas son más eficientes llegando al tumor cerebral que las células CAR-T, mucho más grandes.

Finalmente, se ha establecido una colaboración con Dr. Manuel Valiente (CNIO) para extender estas terapias celulares a metástasis de cáncer de mama

#### • **PROYECTO MATEO-CRIS CONTRA EL CÁNCER PARA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMMJ)**

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es un tipo de cáncer de la sangre de muy baja prevalencia y que en la mayoría de los casos presenta un pronóstico muy grave. Además, los tratamientos como la quimioterapia no funcionan bien, y aunque el trasplante de médula suele ser efectivo, las recaídas en estos niños son frecuentes.

Por ello, surge este proyecto, que se resume en:

- Creación de un nuevo equipo especializado liderado por el Dr. Jordi Minguillón, con el objetivo de identificar nuevas dianas terapéuticas contra las que desarrollar una terapia CAR-T. Para ello, se están estudiando muestras de pacientes con LMMJ y ya se han detectado 15 posibles dianas.
- Uso de técnicas complejas, como la citometría espectral, para estudiar con mucho detalle las posibles dianas en un solo experimento
- Desarrollo de CAR-T contra CD7 en LMMJ. CD7 es una molécula es muy abundante en otros tipos de leucemias y linfomas, y ya se han realizado ensayos clínicos con células CAR-T contra ella con resultados muy prometedores. Por ello, se cree que esta terapia puede ser eficaz también en LMMJ.
- Colaboración internacional con Texas Children's Hospital y St. Jude Research Hospital → Preparación de un ensayo clínico internacional multicéntrico de CAR-T contra CD7.

#### • **PROYECTO MANUEL- CRIS CONTRA EL CÁNCER PARA TUMORES RABDOIDES**

Los tumores rabdoides son un tipo de tumor muy poco frecuente, que ocurre en niños muy pequeños, generalmente de menos de 2 años. Hoy día, no contamos con tratamientos especializados en este tipo de tumores, y con las terapias actuales sólo el 20% de los niños con estos tumores sobreviven más de 5 años

Este proyecto se basa en el estudio de alteraciones genéticas y epigenéticas en tumores rabdoides: Se está reuniendo un conjunto de muestras de tumores rabdoides para analizar las alteraciones genéticas (en el ADN) y epigenéticas (en la manera en la que se lee el ADN) de estos tumores, y determinar por qué ocurren y cómo podrían ser tratados. A continuación, se realizarán estudios en modelos de laboratorio que simulan la enfermedad, en los que se buscará la mejor manera de atacar los puntos débiles identificados en los tumores.

Además, se está desarrollando un CAR-T contra B7-H3, molécula presente en estos tumores. Los investigadores están creando la 'pieza' del radar/detector molecular que permite a los CAR reconocer B7-H3 y atacar las células tumorales



## IMPACTOS

### Resultados y reconocimientos

- **1031 niños tratados desde 2018** con diversos tipos de enfermedades y tumores sanguíneos (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda...) así como tumores sólidos (Sarcoma de Ewing, Osteosarcoma, Meduloblastoma...). Para ello, se aplican terapias celulares e inmunoterapia de manera habitual, incluyendo células CAR-T.
- **Más de 780 trasplantes** hematopoyéticos realizados: Se trata de trasplantes de las células que dan lugar a las células de la sangre y del sistema inmunitario, siendo un tratamiento habitual en cáncer y otras enfermedades
- **67 ensayos clínicos** abiertos hasta ahora y 21 nuevos tratamientos desarrollados.
- La Paz se constituye como uno de los 4 centros hospitalarios de Madrid **acreditados para administrar los CAR-T** a pacientes infantiles de manera regular (no sólo en ensayos clínicos). Además, La Paz es actualmente el único centro hospitalario de la Comunidad de Madrid la acreditación internacional JACIE, para todos los tipos de trasplante de células madre de la sangre y células del sistema inmunitario.
- **Premios y reconocimientos:** *European Journal of Haematology 2023* - Artículo más citado; *Beca APSATUR-GIRASOLES PARA IZARBE 2022*; *Healthstart Madrid 2021* (Proyecto Mut4Child); *ISCT 2021* - Top Scoring Abstract Award; *Best in Class 2020* - Mejor Unidad de Referencia en Terapias Celulares Avanzadas; *Excellence Prizes 2019 by IdiPAZ* por Mejor Proyecto Nacional; *Healthstart madrid 2020* (Proyecto de COVID-19); Finalista en *Hackathon virtual "VenceAlVirus" 2020* (Proyecto de COVID-19).

### Impacto esperado

La Unidad CRIS tiene el potencial de marcar un antes y un después en la lucha contra el cáncer infantil mediante terapias personalizadas y avanzadas. Esta Unidad pretende transformar el tratamiento del cáncer infantil con terapias de precisión, ampliar la oferta de ensayos clínicos innovadores, crear una nueva Sala Blanca para expandir la producción de terapias avanzadas y aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los niños y sus familias.