



# Unidad de Tumores Hematológicos.

**Investigador Principal:** Dr. Joaquín Martínez

**Centro:** Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

## ¿En qué consiste?

La Unidad de Tumores Hematológicos es un servicio multidisciplinar, dentro del servicio asistencial de tumores hematológicos del hospital H120, que integra: Investigación clínica (con pacientes) e investigación de laboratorio.

Su misión es: acelerar la llegada de nuevos tratamientos a los pacientes, desarrollar terapias innovadoras para tratar tumores hematológicos incurables y mantener la seguridad y efectividad de las nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, desde su inauguración en 2013, la Unidad HUNET-CRIS ha logrado los siguientes hitos:

- ✓ Más de 1.400 pacientes tratados.
- ✓ Más de 362 ensayos clínicos realizados.
- ✓ Acreditada por la Comunidad de Madrid para realizar ensayos de Fase I.
- ✓ 22 tratamientos innovadores desarrollados y testados con éxito.

## ¿Por qué lo hacen?

Los tumores hematológicos, o de las células de la sangre, representan cánceres en gran medida incurables hoy en día y afectan a miles de personas cada año en España, con 30.000 nuevos casos anuales. Entre ellos: linfomas (10.000 casos/año), leucemias (6.000 casos/año) o mielomas (3.000 casos/año).

Aunque algunos pueden controlarse, muchas veces los pacientes sufren recaídas impredecibles. La supervivencia media sigue rondando el 50%, lo que hace fundamental la investigación en este campo. Además, la falta de tratamientos personalizados y la resistencia a las terapias actuales limitan las opciones de curación.

## ¿Cómo lo hacen?

El trabajo en la Unidad se basa en el desarrollo de terapias avanzadas, para mejorar el pronóstico de los pacientes. Entre ellas, destacan:

- **Anticuerpos Monoclonales:** Una terapia teledirigida que busca una diana concreta (en el tumor o alguna célula de su entorno), se pega a ella, y produce toda una serie de efectos: que la célula tumoral muera, que no pueda alimentarse ni crecer y acabe muriendo, que deje de manipular a su entorno y al sistema inmunitario, etc. Algunos mejoran la supervivencia en más de un 30% y prolongan el tiempo hasta recaída hasta un 50%. Algunos ejemplos: Anticuerpos contra SLAMF7, CD38, BCMA o CD79
- **Anticuerpos Biespecíficos:** Con una doble acción: Se unen al tumor y a una célula del sistema inmunitario al mismo tiempo. Así, hacen que el linfocito T pueda detectar y destruir a la célula tumoral fácilmente. Ejemplo: Blinatumomab, usado en leucemias y linfomas con gran eficacia.



- Inmunomoduladores (IMiDs): Fármacos orales que eliminan a las células de mieloma que van apareciendo y favorecen una respuesta inmunitaria contra el tumor. Permiten tratamientos más cómodos, mejorando la calidad de vida para el paciente. Ejemplo: Pomalidomida en mieloma múltiple.
- Terapias Celulares: En esta Unidad son pioneros en España en el uso de células CAR-T para leucemias, linfomas y mielomas. Esta terapia, basada en linfocitos T a los que se les añade un detector para identificar y eliminar a las células tumorales, ha mostrado una eficacia de hasta el 80% en algunos tipos de cáncer hematológico. Además, promueven el uso innovador de células NK (Natural Killer) para detectar y destruir tumores.
- Terapias Dirigidas: fármacos personalizados que atacan las vulnerabilidades de cada tumor. Ejemplo: Ibrutinib, administrado por vía oral, eficaz en leucemia linfocítica crónica y linfomas.

## Proyectos destacados

### DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS CELULARES

- Células CAR-NK: Más seguras y eficaces que los CAR-T tradicionales. Modificadas para que expresen receptores/radares específicos: NKG2D (que reconoce células alteradas, infectadas y tumorales) o BCMA (una molécula que aparece frecuentemente en las células de mieloma).
- Modificación genética con CRISPR para hacerlas más resistentes y duraderas en la sangre de los pacientes. Con esta técnica se les añaden los radares contra células tumorales y se bloquean moléculas específicas que los tumores usan para 'apagar la respuesta inmune'. De esta forma, las CAR-NKs se mantienen activas frente al cáncer. Ensayos clínicos en preparación con estas nuevas células en mieloma múltiple.

### PRODUCCIÓN DE CAR-T DENTRO DEL PROPIO PACIENTE

- Sistema innovador donde el paciente recibe instrucciones genéticas para producir CAR-T sin necesidad de laboratorio.
- Revolución en el acceso a estas terapias: Menos coste y más rapidez. Este proceso podría revolucionar el tratamiento de las enfermedades de la sangre, ya que además de simplificar y abaratar el proceso, permitiría reaccionar rápidamente a medida que la enfermedad progresa
- Experimentos en modelos animales en marcha: Validación de un procedimiento que consigue hacer llegar las instrucciones a las células correctas, y que estas produzcan el CAR.

### CREACIÓN DE MODELOS ANIMALES AVANZADOS

- Ratones con mieloma múltiple humano y entorno inmunológico derivado de los propios pacientes para probar tratamientos en un entorno realista. Una vez se desarrolla una terapia, antes de que llegue a los pacientes debe probarse en modelos animales. Es importante contar con modelos que reproduzcan la enfermedad humana lo más fielmente posible, para que los tratamientos que se prueben den resultados extrapolables a la realidad
- Modelo en proceso de patentarse.

### IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN LOS TUMORES DE LA SANGRE

- La microbiota (los microorganismos beneficiosos que pueblan nuestro organismo) ha revelado tener un papel sorprendentemente relevante en la respuesta inmunitaria. Pacientes que poseen en su intestino determinadas poblaciones de microorganismos responden mejor a determinadas terapias, y que el trasplante de microbiota puede hacer que pacientes con tumores resistentes se vuelvan sensibles.
- Estudio en *Clinical Cancer Research*: Se ha identificado una relación entre la microbiota intestinal y el mieloma múltiple. La dieta y ciertos compuestos podrían influir en la progresión de la enfermedad. Estos compuestos están presentes en dietas ricas en fibra, y en varios alimentos habituales, así que estos resultados podrían contribuir a mejorar el tratamiento del mieloma múltiple no sólo a través de las terapias en sí, sino gracias a los hábitos de los pacientes.
- Estudio en *Hematologica*: La Dra. Linares ha demostrado que pacientes con mieloma múltiple han sufrido



infecciones previas por Hepatitis B o C. La presencia de esta infección de manera crónica pudo ser el desencadenante que hizo que estas personas desarrollasen el mieloma. Tratar la infección mejora la enfermedad en un 40% de los casos (incluso en algunos desaparece completamente).

#### DESCUBRIMIENTO DE UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA: HNRNPK

- El Dr. Gallardo ha constatado que una proteína llamada HNRNPK podría jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedades de la sangre como el mieloma.
- Modelos animales con gran producción de esta proteína envejecen muy rápidamente.
- Los pacientes que tienen altos niveles de HNRNPK no responden bien a los tratamientos. Parece ser que es porque las células con mucho HNRNPK detienen en seco su ciclo vital, se atrincheran e ignoran las señales externas como son los tratamientos  
Estrategias en desarrollo para contrarrestar este envejecimiento y los efectos de HNRNPK, en busca de avances para los cánceres hematológicos.
- Posible diana también en otras enfermedades, como el fallo medular (colaboración con el Hospital Universitario Niño Jesús)

## IMPACTOS

### Resultados y reconocimientos

Publicaciones científicas de alto impacto: Estudio en *Journal of Hematology & Oncology*:

- La supervivencia del mieloma múltiple ha pasado del 28% al 48% desde 1999.
- En pacientes menores de 65 años, la supervivencia ha pasado del 42% al 94% en 2020.
- Basado en datos de más de 60.000 pacientes de Europa y EE.UU.

Participación en ensayos clínicos internacionales:

- Publicación en *New England Journal of Medicine* sobre mieloma avanzado.
- Teclistamab: Anticuerpo innovador con un 70% de respuesta positiva en pacientes graves.
- Aprobación de nuevos tratamientos basados en estos ensayos clínicos.

Cambio en los criterios de evaluación de ensayos clínicos:

- La FDA ha reconocido el concepto de "Enfermedad Mínima Residual" como indicador temprano de eficacia en ensayos clínicos.
- Se agilizará la llegada de nuevas terapias a los pacientes.

### Impacto esperado

La Unidad CRIS tiene el potencial de revolucionar la lucha contra el cáncer de la sangre, mediante el desarrollo de nuevas terapias celulares (CAR-NK) más seguras y accesibles, la promoción de una mayor rapidez en la evaluación de tratamientos gracias a los avances en ensayos clínicos, la exploración del papel de la microbiota en el tratamiento del cáncer, el desarrollo de modelos animales innovadores para mejorar la investigación y la transformación del tratamiento de los tumores hematológicos en España y el mundo.