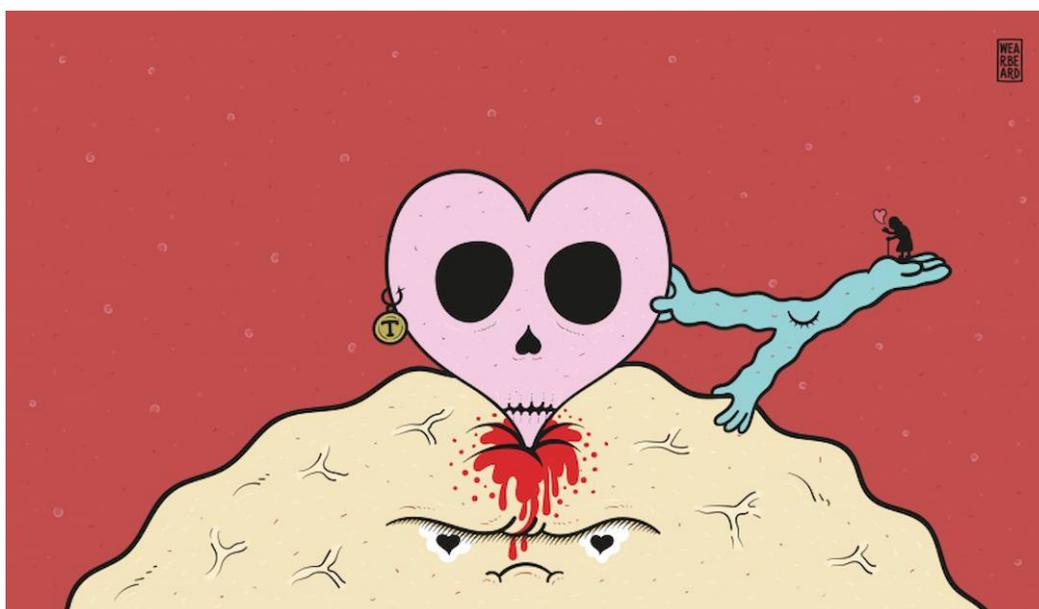


Anticuerpos celestina, la cuarta rama de la inmunoterapia contra el cáncer

No existen en la naturaleza. Se fabrican en el laboratorio para darles el poder de llevar a los linfocitos hasta un tumor y provocar un amor fatal. Aún existen obstáculos en su desarrollo, pero hay todo un escaparate de promesas y ensayos en marcha. Estudios iniciales con ellos abren la puerta a un viejo sueño de la investigación: ver y atacar el motor interior de una célula tumoral.

Jesús Méndez

11/12/2021 08:00 CEST



Los anticuerpos celestina llevan a un linfocito T asesino hacia el tumor y se lo presentan. / Wearbeard

El Premio Nobel de Medicina de 1984 fue a parar a tres investigadores de los **anticuerpos**, las proteínas más famosas de la pandemia. Dos de ellos, **Kohler y Milstein**, lo recibieron por desarrollar el **hibridoma**, una tecnología que permitía fabricarlos de forma generosa y específica. Esa técnica, que fusionaba un linfocito con una célula tumoral inmortal, revolucionó investigaciones, multiplicó las posibilidades de los diagnósticos y abrió la puerta a numerosos tratamientos, como los dirigidos a muchos tipos de **cáncer**.

Esos anticuerpos son naturales: vienen de seleccionar y amplificar

alguno ya existente. Pero ahora las técnicas permiten jugar cada vez más con las formas y, como un mecano de la naturaleza, inventar y añadirles funciones nuevas. Entre ellas, por ejemplo, unirse por su otro extremo a un **linfocito T asesino** y dirigirlo hacia una **diana** elegida para eliminarla. Por ejemplo, una **célula tumoral**. Son anticuerpos celestina porque los llevan al tumor y se lo presentan, provocando un amor fatal.

Son una nueva **inmunoterapia** en la que las investigaciones se acumulan y que muchos ven cerca de eclosionar.

Fuerza y sensibilidad

En realidad, a estos anticuerpos artificiales se les llama **biespecíficos**, porque se unen a dos objetivos en lugar de a uno solo, como hacen los naturales. Y, como estimulan a nuestras propias defensas, "se pueden considerar sin ninguna duda una forma de inmunoterapia", asegura **Luis Álvarez Vallina**, jefe de la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer del Hospital 12 de Octubre, en Madrid.

Los anticuerpos celestina aúnan la sensibilidad de los anticuerpos con la fuerza de los linfocitos T, pero aún existen una serie de obstáculos que hay que superar

Las tres ramas clásicas de la inmunoterapia contra el cáncer son los medicamentos que liberan los frenos de las defensas, las vacunas y las células CAR-T, que se modifican en el laboratorio para atacar al tumor. Los anticuerpos tradicionales actúan muchas veces sin relacionarse con nuestras defensas, por lo que no siempre pueden considerarse como tal. Como los celestina sí lo hacen, se les puede asignar la cuarta rama.

"El concepto es buenísimo", afirma Josep Tabernero, jefe del Departamento de Oncología del Hospital Vall d'Hebron, en Barcelona, y expresidente de la Sociedad Europea de Oncología Médica. Aúna la sensibilidad de los anticuerpos con la fuerza de los linfocitos T, "pero existen una serie de obstáculos que hay que superar".

Si atendemos al número de ensayos clínicos en marcha y a las previsiones de los mercados, se diría que hay confianza en conseguirlo.

Las grandes farmacéuticas están en ello

El concepto puede ser bueno, pero no es del todo nuevo, y muchos ensayos han fracasado por el camino. Ahora mismo apenas hay tres productos de este tipo aprobados, y solo uno es exactamente un **anticuerpo celestina** contra el cáncer, concretamente contra un tipo de **leucemia** que no responde o que ha dejado de responder a otros tratamientos. Los otros dos sirven contra un subtipo muy particular de **cáncer de pulmón** y para tratar la **hemofilia A**, pero no se unen a otras células de defensa, sino que aprovechan su capacidad de unirse a dos dianas diferentes para bloquear el tumor o para enlazar dos factores de la coagulación.

“El principal problema que hemos encontrado ha sido la toxicidad”, reconoce Taberner. “De alguna manera funcionan echando gasolina a un fuego que en principio es pequeño”, visualiza Vallina, “pero la respuesta puede ser demasiado potente”. Si se despierta pero no se controla a ese león dormido puede terminar originando una tormenta de citoquinas muy similar a la que se produce en los casos más graves de covid y que en ocasiones es difícil de controlar.

“ *El principal problema es la toxicidad. De alguna manera funcionan echando gasolina a un fuego que en principio es pequeño, pero la respuesta puede ser demasiado potente* ”
 Luis Álvarez Vallina, jefe de la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer del Hospital 12 de Octubre

A pesar de ello, en este momento hay unos 150 ensayos clínicos en curso para probar más de 100 tipos diferentes de estos anticuerpos — muchos de tipo celestina— contra los más variados tipos de tumores. Y una búsqueda rápida en las noticias de Google da como resultado todo un escaparate de promesas de mercado, inversiones millonarias y ganancias esperadas. Las terapias se mezclan en las páginas salmón y, si las apuestas orientan sobre los resultados, llama la atención que “todas las grandes farmacéuticas están en ello”, afirma Vallina. “El conocimiento

de la biología ha ido mejorando y, con ello, las expectativas”.

Funcionan mejor en tumores líquidos

Los anticuerpos celestina tienen varias ventajas respecto a los tratamientos con **células CAR-T**, con los que se les suele comparar, ya que ambos tratan de poner a trabajar a los linfocitos T. En general, las CAR-T deben ser fabricadas a partir de células del paciente, lo que obliga a esperar un tiempo y a disponer de infraestructuras especiales. Estos anticuerpos, sin embargo, podrían estar disponibles desde el primer momento en *stock*.

Aunque podría tratarse de tratamientos más o menos crónicos, eso permitiría adaptarse mejor a los efectos secundarios. Y, aunque no serán baratos, sus precios no se prevé que alcancen los 300.000 euros que suele costar un tratamiento con células CAR-T cuando este no se ha desarrollado desde lo público.

En lo que sí se parecen es que es más fácil hacerlos trabajar contra **tumores de la sangre** que contra el resto, los llamados sólidos. No solo es más fácil hacerlos llegar hasta ellos, sino que “las dianas a las que podemos dirigirnos son mucho más limpias”, explica Tabernero. Es decir, son exclusivas de esas células, lo que limita que actúen contra otras y, por tanto, los efectos secundarios.

No por casualidad, una de las enfermedades donde más ensayos hay es el **mieloma múltiple**, un tumor de las células productoras de anticuerpos. No es casualidad porque, además de la limpieza de las dianas, es más fácil vivir sin anticuerpos que sin linfocitos T, aunque los primeros hayan copado los titulares en la pandemia. Hasta siete anticuerpos de diferentes empresas están ahora en pruebas: una carrera que promete ganancias millonarias a quien primero logre aprobar el suyo —al no esperarse grandes diferencias de eficacia, se dispara la ventaja de la posición—.

Los anticuerpos celestina trabajan mejor contra tumores de la sangre que contra el resto. Esto se debe a que las dianas contra las que se dirigen son exclusivas de esas

células, lo que evita efectos secundarios

Los tumores llamados sólidos presentan más problemas. El acceso es más difícil y además pueden labrarse un entorno en el que se esconden, en el que ponen frenos a las defensas. Incluso las inmunoterapias que buscan soltar esos frenos muchas veces no son eficaces, porque ya sea por el entorno o porque no hay demasiadas **mutaciones** o por una combinación de todo ello, no llegan suficientes células de defensa. "Son tumores que llamamos fríos", explica Tabernero. Los anticuerpos celestina buscan "que surja la llama", que acudan los linfocitos T y que el frío se torne en calor.

El problema para ello es el hecho de que tengan menos **dianas específicas** y que estas puedan estar también en células normales. "Aunque se encuentren en menor cantidad, esto puede disparar los efectos secundarios", explica Tabernero. Es lo que sucedió con el proyecto en el que participaba su propio equipo contra el **cáncer de colon**. Se presentó como muy prometedor en un gran congreso internacional en 2017, justo cuando empezó a darse a conocer el nombre de "celestina". Pero al cabo de un tiempo tuvo que detenerse. "Era muy eficaz, pero demasiado tóxico", reconoce.

El reto es ajustar los diseños para salvar los problemas. A pesar de los obstáculos, para Tabernero "el concepto general sigue siendo válido". Prueba del optimismo es que se siguen poniendo en marcha numerosos ensayos contra tumores sólidos de muchos tipos, no solo de colon sino también de pulmón, próstata, cerebrales o de piel.

Celestinas enmascaradas

Si empiezan a aprobarse más anticuerpos celestina serán muy probablemente primero contra tumores de la sangre. Si demuestran eficacia y seguridad se administrarían primero a las formas más avanzadas de la enfermedad, las que ya no responden a otros tratamientos. Pero los precios de los ya aprobados "rondan los 100.000 euros, lo que puede dar lugar a situaciones de injusticia según los recursos", afirma Vallina.

El precio de los tratamientos con anticuerpos celestina ya aprobados rondan los 100.000 euros, lo que puede dar lugar a situaciones de injusticia según los recursos

Como con otras terapias, lo lógico es que en bastantes casos den lugar a respuestas parciales y que luego el tumor aprenda a resistirlas. "Eso es algo que veremos con el tiempo", afirma Vallina. La buena noticia es que hay formas teóricas de mejorarlas, como a través de "combinaciones de fármacos", añade. Por ejemplo, con aquellos que liberan los frenos: si se controlan los **efectos secundarios**, es tentador soltarlos mientras a la vez una celestina pisa el acelerador.

En el medio plazo existen también muchas ideas para mejorar a estas celestinas: una idea en la que se trabaja es en "llevarlas enmascaradas y que solo sean liberadas cuando encuentren al tumor", explica Tabernero. Otra, según Vallina, "es conseguir regularlas, incorporar una especie de interruptor". Y el equipo del propio Vallina trabaja en modificar células para que sean ellas mismas las que produzcan las celestinas. Son las células STAb ("puñalada").

El futuro más lejano quizás se ha empezado también a vislumbrar. Este año, dos artículos en la revista *Science* han dado un paso para conseguir un viejo sueño de la **lucha antitumoral**.

Un escaparate al interior del tumor

Los anticuerpos de Kohler y Milstein supusieron una revolución y permitieron desarrollar muchos tratamientos contra diversos tumores. Pero esos anticuerpos actúan por sí mismos, no llaman a los linfocitos T y, en general, necesitan que su diana esté muy presente en la superficie celular. Eso limita las posibilidades.

La fantasía de muchos investigadores es lograr atacar el corazón de muchos tipos de cáncer, las **proteínas alteradas** que les suelen servir de motor. Dos de ellas son **p53**, el llamado "guardián del genoma" y **RAS**, a

quien oficiosamente se podría apodarar el “asesino del genoma”. Cuando sus genes mutan, una deja de proteger a la célula y otra la vuelve incontrolable. Los anticuerpos no sirven contra ellas, porque no salen al exterior. Mejor dicho, casi no salen.

La fantasía de muchos investigadores es lograr atacar las proteínas alteradas que les suelen servir de motor al cáncer, como las proteínas p53 y RAS

El llamado **HLA** es un escaparate que las células tienen para mostrar lo que esconden. Si hay algo extraño, los linfocitos T —y no los anticuerpos— pueden reconocerlo y atacar. Así funcionan contra las infecciones. Pero las alteraciones de p53 o RAS son muy pequeñas para unos linfocitos T que no son tan sensibles. Y cada célula apenas muestra un par de copias. Es como si estuvieran en una esquina casi invisible del escaparate.

Este año, dos investigaciones capitaneadas por **Shibin Zhou**, de la Universidad Johns Hopkins, han logrado un gran paso conceptual. Han desarrollado anticuerpos celestina que hacen dos cosas imposibles para los naturales: reconocen el escaparate por un lado y atraen a un linfocito T a la tienda por el otro. Un trabajo está dirigido al guardián y lo publican en la revista *Science*, el otro tiene como objetivo al asesino, y se puede leer en *Science Immunology*. Los estudios son solo **en ratones** y los resultados son notablemente mejores en el caso del primero, pero su importancia está en el cambio de paradigma.

“Por primera vez una terapia de este tipo estaría viendo el interior celular”, explica Vallina. “El diseño es impresionante”, añade Tabernero, porque “permitiría atacar dianas que en este caso sí son completamente específicas del tumor y no de las células normales”. La letra pequeña incluye que los escaparates no son iguales en todas las personas, que habría que probar la eficacia en humanos y que los tumores a veces también se defienden dejando de expresar HLA, bajando la persiana al escaparate. Y que “habría que hilar fino para garantizar la seguridad”,

asegura Tabernero.

Un equipo investigador ha desarrollado anticuerpos celestina que reconocen el escaparate que las células tienen para mostrar lo que esconden por un lado y atraen a un linfocito T a la tienda por el otro

Así lo piensa el propio Zhou, para quien “va a llevar varios años traducir todo este desarrollo a ensayos clínicos porque necesitamos optimizar los anticuerpos y asegurarnos de que son seguros en humanos”.

En un comentario a raíz de estos trabajos, los investigadores **Ivano Amelio**, **Gerry Melino** y **Arnold J. Levine** acababan de una forma que parece apropiada para todo este artículo en general: “Debemos aprender a armar el sistema inmunitario para que realmente elimine los tumores o, mejor aún, evite su aparición. (...) A pesar de la larga lista de dificultades, debemos continuar para lograr una comprensión más profunda de las complejidades de nuestro sistema de defensa”.

El título era algo más optimista. Decía: “Los anticuerpos específicos vienen en ayuda de la inmunoterapia contra el cáncer”.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

ANTICUERPOS-CELESTINA | ANTICUERPOS | INMUNOTERAPIA | CÁNCER |
LINFOCITOS T |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

