



## RESÚMEN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN INMUNOSILENCIAMIENTO: “Silenciamiento *in vitro* de genes implicados en tolerancia como estrategia de inmunoterapia antitumoral”

Queridos APUamigos, este proyecto consiste en dar el espaldarazo final a una investigación que lleva desarrollándose desde hace años. En ella se consiguió una vacuna efectiva al 100% en la prevención del desarrollo de melanoma en ratones: se observó que vacunando primero a los animales e implantándoles posteriormente el tumor, éste no llegaba a desarrollarse. Sin embargo, al vacunar a los animales cuando ya tenían el tumor, tal y como sucedería con los pacientes en la realidad, se observó que la eficacia del tratamiento se pierde y ningún animal sobrevivía.

Tras muchos estudios propios y de otros grupos, llegaron a la hipótesis de que el tumor implantado antes de poner la vacuna lograba que el sistema inmunitario del paciente no lo reconociese como algo extraño contra lo que luchar, sino como algo propio, de modo que lo toleraba y le permitía crecer. Así, había que desarrollar un producto que rompiera esa tolerancia y permitiera que la vacuna terapéutica fuese eficaz como lo era la preventiva. Y efectivamente, en ratones, han logrado diseñar una molécula muy sencilla, que rompe esa tolerancia y permite que la vacuna terapéutica sea eficaz en un 40-60% de los animales vacunados.

El objetivo global del proyecto es trasladar este éxito a humanos. Ese producto que han desarrollado es una pequeña cadena de ADN que impide el desarrollo del tumor. Cuando esas pequeñas moléculas entran en las células del sistema inmunitario, impiden que las células se transformen en células T reguladoras, que son las responsables de la tolerancia a que el tumor se desarrolle.

Trasladar el diseño que tenemos para bloquear los genes en ratón, al bloqueo en células humanas es bastante sencillo y factible. En el momento en que comprobemos que realmente bloquean la expresión en células humanas, solicitaríamos a la Agencia Española del Medicamento, poder considerar este producto como Medicamento de Experimentación en Humanos. Este procedimiento tampoco se presenta excesivamente complejo, puesto que ya existen oligonucleótidos antisentido comercializados como medicamentos de uso humano. Con esta autorización el producto estaría listo para entrar en Ensayo Clínico.

Este proyecto se enmarca dentro de la llamada Inmunoterapia del Cáncer. No es un concepto nuevo pensar que el sistema inmunitario nos puede ayudar a combatir un tumor, pero sí es cierto que en los últimos 3-5 años, estos estudios han ganado un enorme valor y protagonismo, y hoy en día todos los oncólogos saben lo que es la inmunoterapia. Su principal ventaja es que al trabajar con el Sistema Inmunitario y no con características específicas de un tipo concreto de tumor, los avances en este campo son aplicables a cualquier tipo de cáncer.



Esta investigación se encuentra totalmente parada por falta de recursos económicos, en un punto en el que el equipo está convencido de que un poco de trabajo más nos llevaría a buen puerto, con un producto no tóxico y económico, que democratizaría los tratamientos de inmunoterapia. Es a nivel científico totalmente factible y a nivel clínico contamos con el apoyo de un grupo importante de médicos que en sus diferentes campos ven necesaria una opción de este tipo.

Existen en el mercado otras moléculas de uso en inmunoterapia, para el bloqueo de esta respuesta de tolerancia al tumor: los anticuerpos monoclonales, por ejemplo contra CTLA4. Sin embargo los tratamientos con estos fármacos son costosísimos económicamente y no están exentos de efectos secundarios. Los oligonucleótidos antisentido tienen varias ventajas al respecto: no son tóxicos; son muy económicos; su diseño frente a nuevas dianas es de un desarrollo relativamente sencillo y corto en el tiempo; y por último al bloquear la expresión de los genes en el interior de las células se pueden dirigir frente a moléculas que queramos silenciar sin necesidad de que éstas se encuentren en la superficie de las células, requisito sin embargo indispensable para los anticuerpos, lo que limita sus aplicaciones.