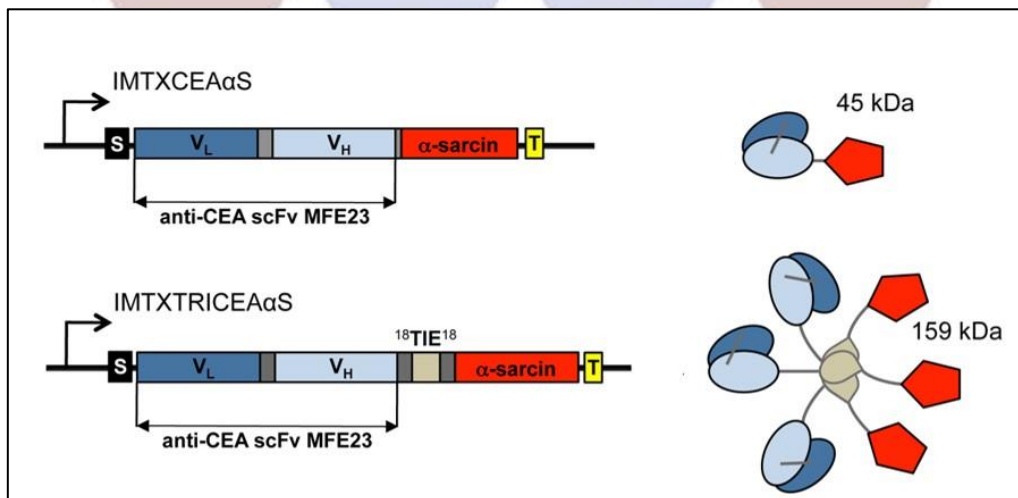


Un nuevo diseño de inmunotoxina aumenta su eficacia contra el cáncer de colon

Una vez demostrado que las inmunotoxinas tienen aplicaciones terapéuticas en el cáncer de colon, el siguiente objetivo es buscar su mejor versión. Un equipo de investigación liderado por la Universidad Complutense de Madrid ha desarrollado un diseño estructural novedoso de una inmunotoxina que, a igualdad de concentración que su versión clásica, presenta una mayor eficacia antitumoral, evitando, con una dosis menor, el crecimiento del tumor durante un mayor periodo de tiempo.



Representación esquemática de la estructura de las dos nuevas inmunotoxinas

UCC-UCM, 10 de diciembre. – Un equipo de investigación liderado por la Universidad Complutense de Madrid, en colaboración con la Unidad de Inmunología Molecular del Hospital Universitario Puerta de Hierro y el Laboratorio de Ingeniería celular e Inmunoterapia de la Universidad de Aarhus (Dinamarca), ha revolucionado el diseño clásico de inmunotoxinas con aplicaciones antitumorales, produciendo y caracterizando una de ellas con formato trimérico –una única molécula, pero el triple de actividad– y demostrando, en las pruebas con ratones, que su eficacia frente al cáncer de colon aumenta.

Las inmunotoxinas son moléculas creadas artificialmente, formadas por un dominio marcador, basado en anticuerpos, que reconoce la célula tumoral y otro dominio, conteniendo una toxina, que la mata. Se enmarcan dentro de la inmunoterapia molecular, una de las estrategias más prometedoras en la actualidad frente al cáncer.

En este trabajo, publicado en *Scientific Reports*, los investigadores han desarrollado una inmunotoxina (IMTXTRICEA α S), que presenta en una única molécula el potencial de tres (de ahí que se denomine *trimérica*) y que, precisamente por ello, muestra una mayor eficacia y especificidad tumoral que su equivalente original (IMTXCEA α S), que sólo es monovalente a nivel funcional (es *monomérica*).

Este efecto se ha probado tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, con ratones inmunodeprimidos. Es decir, en igualdad de concentraciones, la trimérica evita mejor el crecimiento del tumor, con un efecto que perdura más en el tiempo, a la vez que inhibe su proliferación.

“Esto es debido a una mayor avidéz en el reconocimiento y unión del dominio marcador al antígeno tumoral, que junto con una mayor carga tóxica en las células diana, aumenta significativamente su eficacia antitumoral”, explica Javier Lacadena, investigador del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM.

Dominio tóxico frente al CEA

En la investigación, los expertos han desarrollado dos inmunotoxinas –la trimérica arriba descrita y otra con un diseño monomérico clásico - ambas basadas en la ribotoxina α -sarcina.

“Otra de las conclusiones de este trabajo, apoyado en [otra publicación](#) del grupo con una inmunotoxina optimizada frente a otro marcador tumoral, es la constatación del potencial terapéutico de esta ribotoxina como dominio tóxico de inmunotoxinas, en este caso dirigidas frente a un marcador tumoral ampliamente utilizado en clínica, el antígeno de carcinoma embrionario (CEA)”, destaca Lacadena.

CEA está presente en diferentes tipos de cáncer, entre los que destaca el de colon; por eso esta terapia sería efectiva en ese tipo de enfermedad. Las inmunotoxinas utilizadas en este trabajo están dirigidas para reconocer este marcador en concreto, pero, según el bioquímico de la UCM, “la ventaja que presenta la estructura modular de las inmunotoxinas es que permite cambiar de forma sencilla su dominio marcador, y por tanto dirigir la acción de la toxina hacia otros tipos de células cancerosas”, dejando la puerta abierta al tratamiento de otras enfermedades.

Aunque los resultados obtenidos son muy positivos y podrían suponer una revolución, trasladando este formato trimérico a otros diseños de inmunotoxinas, “estamos ante resultados preliminares, obtenidos en modelos de ratón y por tanto aún lejos de su posible traslación a clínica”, aclara el bioquímico de la UCM.

“Las inmunotoxinas suponen un importante avance, ya que en la misma molécula se combina la capacidad de reconocimiento y la de eliminación de las células diana, mientras que el tratamiento sólo con un anticuerpo

monoclonal, más habitual, requiere de la activación del sistema inmune del paciente para ser efectivo”, recuerda Lacadena.



Referencia bibliográfica: R. Lázaro-Gorines, J. Ruiz-de-la-Herrán, R. Navarro, L. Sanz, L.Álvarez-Vallina, A. Martínez-del-Pozo , J.G.Gavilanes y J. Lacadena. “A novel Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Targeted Trimeric Immunotoxin shows significantly enhanced Antitumor Activity in Human Colorectal Cancer Xenografts”, *Scientific Reports* 9, 11680 (2019). DOI: [10.1038/s41598-019-48285-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48285-z).



¿Alguna duda o sugerencia? Si quieres comentar esta información, te responderemos en nuestro correo uccucm@ucm.es o en nuestras redes sociales.

