

## Inmunoterapia y «Lo Pepe d'Alcossebre»

por PERE ESTUPINYÀ

Lidia Robert aparece sonriente en la cafetería de la prestigiosa UCLA School of Medicine, al norte de Los Ángeles. Es diciembre pero parece primavera. Mejor sentarnos en la terraza, con toda la calma del mundo. Estoy de minivacaciones, haciendo una especie de *road trip* científico desde L. Á. a San Francisco, parando a visitar laboratorios y a conversar tranquilamente con investigadores para que me cuenten lo último de lo último en sus campos. Estos cara a cara son la única manera de anticipar tendencias y saber qué será noticia cuando meses o años más tarde publiquen sus resultados. El periodismo científico de interpretar *papers* no es el que más me interesa.

Mientras recogemos el café y caminamos hacia la terraza veo que Lidia lleva un folleto bajo el brazo. Le pregunto y me cuenta que resume cómo funciona la inmunoterapia contra el cáncer, y los resultados de los ensayos clínicos que estaban realizando. En la esquina derecha del folleto aparecía la fotografía de dos hombres: uno era su jefe, el doctor Antoni Ribas, líder mundial en inmunoterapia, y el otro, un señor de unos 65 años al que en 2011 diagnosticaron un cáncer de piel metastásico que se extendió por hígado y pulmones. Le quedaban pocos meses de vida, pero se recuperó completamente gracias al fármaco experimental que le suministraron durante el ensayo clínico, y cuya función era evitar que las células tumorales se escondieran del sistema inmune, lo cual permitiría que el ejército inmunológico las destruyera. Impresionante. Los resultados fueron tan buenos que la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU) aprobó el fármaco en 2014. «De hecho uno de los pacientes que mejor reaccionó vino desde un pueblo de Castellón», me dijo Lidia. Le pedí el teléfono y a los pocos meses llamé a «Lo Pepe d'Alcossebre».

«Está durmiendo la siesta. ¿Podría volver a llamar en una horita? ¿Hacia las seis?». Pedazo siesta, pensé. «Pues si hace un tiempo ya me entrevistaron en la radio y los periódicos», me dijo Pepe cuando empezamos a conversar, en referencia al interés de la prensa cuando el doctor Ribas anunció los primeros resultados de sus ensayos en inmunoterapia. Pepe parecía ignorar lo científicamente meritorio que era que cinco años después del tratamiento, su melanoma metastásico no hubiera vuelto a aparecer.

**«En ocasiones el cáncer se las apaña para esquivar al sistema inmune, poniendo unas moléculas en su superficie que engañan a los linfocitos y les hacen creer que son células sanas»**



Todo empezó en 2010 cuando Pepe acudió a su médico de Alcossebre (Castellón) a mostrarle una especie de aureola que le había salido en el brazo. Lo llevaron al Instituto Valenciano de Oncología, y el diagnóstico fue contundente: melanoma maligno. A los pocos días extirparon con cirugía el tumor, y empezaron las largas y pesadas horas de quimio y radioterapia para matar las posibles células cancerígenas que hubieran quedado sueltas por su cuerpo. Pero los peores pronósticos se confirmaron: a los pocos meses aparecieron nuevos lunares por el pecho y la espalda de Pepe. Eran más melanomas malignos. El cáncer se estaba expandiendo. «Me los iban quitando con cirugías, pero salían más», comenta Pepe con tono tranquilo, a pesar de que era cuestión de tiempo –y poco– que el cáncer se extendiera por otros órganos y terminara con su vida.

Pepe probó otras terapias y visitó diferentes especialistas, pero los melanomas no remitían. Las esperanzas se desvanecían hasta que un médico de Barcelona le habló de los estudios experimentales de un investigador catalán en Los Ángeles, un tal Antoni Ribas que hacía algo muy novedoso llamado inmunoterapia. «Cuando estás desesperado, te aferras a cualquier cosa. La batalla estaba perdida, si te dan una opción para probar, pues lo haces», explica Pepe, quien pasó todo el 2012 y medio 2013 viajando regularmente a Los Ángeles para recibir el tratamiento experimental cada 21 días.

Tal y como explico con más detalle en mi libro *El ladrón de cerebros. Comer cerezas con los ojos cerrados* (Debate, 2016), el concepto subyacente a la inmunoterapia es relativamente sencillo: cada cierto tiempo y por una combinación de mala suerte y malos hábitos, algunas de nuestras células se vuel-

**«La batalla contra el cáncer continúa en la prevención y la detección precoz, pero también en la comprensión científica y minuciosa de los mecanismos moleculares que lo generan»**

Ilustración: MOISÉS MAHIQUES

ven cancerígenas. La buena noticia es que el sistema inmune las puede detectar y se encarga de eliminarlas. ¿Cómo? Cuando una célula sufre mutaciones que la vuelven tumoral, toda la maquinaria celular interna se ve alterada y empieza a expresar ciertas proteínas anómalas en su membrana. Los linfocitos-T detectan estas proteínas extrañas y activan todo el mecanismo para destruirla. Es por eso que los pacientes de sida, o quienes por fármacos o eventos psicológicos tienen su sistema inmune debilitado, tienen más posibilidades de desarrollar tumores. También por esto en las últimas décadas muchos investigadores han intentado reforzar el sistema inmunológico para que luche contra los tumores. Pero sin éxito.

El problema era que el cáncer es todavía más listo que el sistema inmune, y en ocasiones se las apaña para esquivarlo, poniendo unas moléculas en su superficie que engañan a los linfocitos y les hacen creer que son células sanas. Unas de estas moléculas se llaman PD-L1, que se enganchan a los receptores de los linfocitos-T, los inactivan y permiten así que la célula cancerígena pueda crecer sin ser atacada por el sistema inmune, para adueñarse primero de un órgano, y extenderse finalmente por el resto del cuerpo.

Por suerte, los científicos son todavía más listos que el cáncer y, tras décadas desentrañando todos estos complejos mecanismos moleculares, han sido capaces de diseñar anticuerpos que se enganchan específicamente a los receptores PD-L1 de los tumores, los bloquean, y por tanto evitan que puedan inactivar los receptores de los linfocitos del sistema inmune. «Se trata de impedir que el cáncer se esconda de los linfocitos-T», resume Lidia Robert, que recalca los excelentes resultados en pacientes con melanoma avanzado que no respondían a ningún otro tratamiento, e insiste en que muchos de ellos –como en el caso de Pepe– siguen libres de cáncer años después de la terapia. Pero, alerta, que de momento solo funciona con cánceres de piel o pulmón, que suelen acumular muchas mutaciones y proteínas aberrantes en la membrana. La batalla contra el cáncer continúa, en frentes como la prevención y la detección precoz, pero sin duda también en la comprensión científica y minuciosa de los mecanismos moleculares que lo generan para que, más de veinte años después de que Antoni Ribas empezara sus investigaciones de ciencia básica, primero con cultivos celulares, luego con ratones y finalmente con humanos, un señor de un pueblecito de Castellón responda al otro lado del teléfono después de hacer la siesta que «me van haciendo pruebas y parece que estoy libre del bicho. El miedo no ha desaparecido del todo, pero si no fuera por ese tratamiento no te lo estaría ahora contando». ☺

**Pere Estupinyà.** Escritor y divulgador científico, Madrid. Presentador de *El cazador de cerebros* (La 2).