

liales y los linfocitos B humanos (los principales sitios de replicación viral): gp350 y gH/gL/gp42. Los candidatos vacunales, generados a base de nanopartículas autoensambladas (formadas por la fusión de las glicoproteínas de cadena únicas gH/gL y gH/gL/gP42 con la ferritina bacteriana) y denominados gH/gL+gp350D123 y gH/gL/gp42+gp350D123, han demostrado la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria potente de anticuerpos neutralizantes protectores frente al VEB en ratones, hurones y primates no humanos. Los análisis estructurales por microscopía electrónica mostraron que las cadenas únicas de glicoproteínas adoptan una conformación espacial similar a la que presentan en estado "salvaje" (*wild type*), y se confirmó la homogeneidad de los preparados, tan necesaria para su desarrollo clínico. Además, cuando se mezclaban estas vacunas con otros candidatos previamente desarrollados dirigidos a la glicoproteína gp350, no se observó una competición inmunitaria.

Es reseñable el hallazgo de que la transferencia pasiva de suero con IgG de ratones vacunados con los dos candidatos a ratones humanizados confirió una protección significativa frente a la infección por VEB, en comparación con suero procedente de animales que habían recibido un control. De modo interesante, no se observó desarrollo de linfomas debidos a la infección viral en los animales inmunizados.

En definitiva, aunque se trata de una primera etapa preclínica, parece que se van sentando las bases del desarrollo de una vacuna específica frente al virus Epstein-Barr, en un esfuerzo que hasta ahora no había tenido éxito y que puede aportar grandes noticias en un futuro si se prueba su eficacia y seguridad en humanos.

Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, Batchelor JD, Kim J, Pittaluga S et al. A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med.* 2022; 14(643): eabf3685. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf3685.

¿CÓMO ESQUIVAR LAS RESISTENCIAS DE LOS TUMORES A LA INMUNOTERAPIA?

Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1, también llamados inhibidores de los puntos de control inmunitarios (*checkpoints*), constituyen quizás el ejemplo más ilustrativo de la notable efectividad de la inmunoterapia en la lucha frente a diversos tipos de tumores sólidos (sobre todo en estadios avanzados), cada vez con más indicaciones aprobadas. No obstante, hay una proporción no desdenable de pacientes que son refractarios o recaen tras el uso de los fármacos que inhiben esa vía de señalización molecular: encontrar un tratamiento efectivo en ellos es un reto que constituye el campo de estudio de varios grupos de investigación a nivel mundial.

Se acaban de publicar los resultados de un estudio con un novedoso anticuerpo biespecífico de última generación, denominado GEN1046, que ha abierto una puerta a la esperanza. En los estudios preclínicos, ha probado su capacidad de unirse simultáneamente a PD-L1, inhibiendo su función biológica, y a la molécula coestimuladora 4-1BB (un receptor de la superfamilia de los receptores de TNF con expresión inducible en la superficie de células T activadas CD4+ y CD8+ y células NK), estimulando esa vía. En consecuencia, en cultivos celulares ha conseguido inducir la proliferación de células T, la producción de citocinas y la citotoxicidad mediada por linfocitos T antígeno-específicos, en mayor grado que anticuerpos anti-PD-L1 actualmente autorizados. Esto se tradujo en una potente actividad antitumoral en modelos animales con tumores trasplantados, mejorando significativamente la llegada al tejido tumoral de células T CD8+ capaces de destruir a las cancerosas.

En base a los prometedores datos preclínicos, se ha desarrollado el primer ensayo clínico de fase 1 (de

búsqueda de dosis) con este fármaco, que ha incluido a un total de 61 pacientes altamente pretratados con tumores sólidos refractarios y avanzados, incluyendo pacientes resistentes a la administración previa de agentes dirigidos frente a la vía PD-1/PD-L1. Los análisis preliminares apuntan a una eficacia clínica rápida y robusta, con una tasa de respuesta objetiva asociada al control de la enfermedad del 65,6% (40/61). Además, el fármaco demostró efectos inmunitarios farmacodinámicos en sangre periférica, que eran consistentes con su mecanismo de acción, y se asoció a un perfil de seguridad manejable.

Si se confirman los indicios sobre la buena eficacia y tolerabilidad del fármaco en estudios más amplios de fases más avanzadas (la fase 2 está ya en marcha), puede ser un importante avance terapéutico, usado bien en monoterapia o en asociación con otros inhibidores de puntos de control inmunitario.

Muik A, Garralda E, Altintas I, Gieseke F, Geva

R, Ben-Ami E et al. Preclinical Characterization and Phase I Trial Results of a Bispecific Antibody Targeting PD-L1 and 4-1BB (GEN1046) in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2022; 12(5): 1248-65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1345.