

Monodosis

EL ANTIASMÁTICO MONTELUKAST PODRÍA POTENCIAR EL EFECTO DE LA INMUNOTERAPIA FRENTE AL CÁNCER

La resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) –como atezolizumab o pembrolizumab– constituye uno de los principales obstáculos en el tratamiento del cáncer. Una proporción significativa de pacientes, incluidos aquellos con tumores especialmente agresivos como el cáncer de mama triple negativo, no responden a estos fármacos o desarrollan resistencia tras una respuesta inicial. Identificar los mecanismos que subyacen a esta resistencia es, por tanto, una prioridad de la investigación frente al cáncer.

En este contexto, un reciente estudio publicado en *Nature Cancer* ha explorado una hipótesis llamativa: la vía molecular implicada en el asma bronquial podría estar siendo utilizada activamente por los tumores para evadir la respuesta inmunitaria.

El trabajo demuestra que la inducción del receptor de cisteinil leucotrienos tipo 1 (CysLTR1) –dependiente del factor de transcripción STAT3 y con un papel conocido en el asma y otras condiciones inflamatorias– favorece la producción de neutrófilos, que ayudan al crecimiento tumoral.

Este proceso está regulado por la molécula CysLTR1, que actúa como un interruptor de encendido y apagado. Cuando se bloquea este interruptor, ya sea de forma genética o farmacológica, no solo se frena el crecimiento tumoral, sino que se restaura la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. El efecto antitumoral de la inhibición de CysLTR1 se asocia con una reconfiguración de la granulopoyesis y una reprogramación de los neutró-

filos hacia un fenotipo inmunitario antitumoral, proceso que requiere los factores de transcripción MXD1 y NFE2. En otras palabras, los neutrófilos que promueven el crecimiento tumoral no solo son eliminados, sino que son reconvertidos en células que apoyan el ataque inmunitario contra el tumor.

Los modelos animales analizados –ratón– incluyeron tumores de mama triple negativo, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de colon y cáncer de próstata. En varios de ellos, el bloqueo de la vía ralentizó el crecimiento tumoral, mejoró la supervivencia y restauró la respuesta a la inmunoterapia, incluso en tumores que ya habían dejado de responder al tratamiento. Además, el análisis de muestras humanas y de bases de datos públicas de cáncer confirmó que los pacientes con mayor actividad de CysLTR1 presentaban peor supervivencia y menor respuesta a los ICI en múltiples tipos tumorales.

El fármaco que ha centrado la atención es montelukast, un antagonista de CysLTR1 de uso clínico bien establecido desde hace décadas para el tratamiento del asma. Dado que se trata de un fármaco ampliamente conocido, su camino hacia los ensayos clínicos en humanos podría ser algo más corto que el habitual para un nuevo fármaco de investigación.

No obstante, procede la cautela: los resultados presentados son preclínicos y la extrapolación al ser humano requiere una validación exhaustiva. Será necesario evaluar, en primer lugar, si estos resultados son trasladables a población humana y, en su caso, qué grupos de pacientes podrían beneficiarse en mayor medida. En cualquier caso, estos hallazgos abren una vía prometedora para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en tumores de mal pronóstico, partiendo de un fármaco barato, seguro y ya ampliamente disponible.

Tang H, Xie P, Ahn J *et al.* Targeting cysteinyl leukotriene receptor 1 reprograms tumor-promoting myelopoiesis and overcomes immune checkpoint therapy resistance. *Nat Cancer*. 2026. DOI: [10.1038/s43018-026-01174-7](https://doi.org/10.1038/s43018-026-01174-7).

LENTE DE CONTACTO: UNA ESTRATEGIA ORIGINAL PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

La depresión es uno de los trastornos mentales con mayor prevalencia e impacto global, y una proporción considerable de pacientes no responde adecuadamente a los tratamientos disponibles. La farmacoterapia con antidepresivos, aunque esencial en el abordaje de este problema de salud mental, presenta en ocasiones limitaciones en términos de eficacia o latencia de acción. Por ello, la búsqueda de abordajes eficaces y accesibles constituye una prioridad clínica en la actualidad.

En un estudio publicado en la revista *Cell Reports Physical Science* se ha propuesto una solución inesperada: una lente de contacto capaz de modular la actividad cerebral a través de la retina.

Se trata de un dispositivo bioelectrónico en forma de lente de contacto que aplica estimulación eléctrica transcorneal basada en interferencia temporal (TI-TES). Las lentes incorporan electrodos ultrafinos de óxido de galio y platino, transparentes y flexibles, que permiten su integración en lentes de contacto blandas preservando la visión. El principio físico subyacente es ingenioso: dos señales eléctricas de baja intensidad se aplican sobre la superficie del ojo y solo se activan en su punto de intersección, lo que permite dirigir la estimulación a regiones cerebrales específicas relacionadas con el estado de ánimo sin afectar a los tejidos intermedios.

En un modelo murino de depresión inducida por estrés, se compararon cuatro grupos: ratones control sin depresión, ratones deprimidos sin tratamiento, ratones deprimidos tratados con interferencia temporal y ratones deprimidos tratados con fluoxetina. Los ratones que recibieron estimulación durante 30 minutos al día durante tres semanas mostraron mejoras conductuales comparables a los tratados con fluoxetina.

Los registros de actividad cerebral revelaron que el tratamiento es capaz de restaurar la conectividad entre el hipocampo y la corteza prefrontal, que se había perdido a causa de la depresión. El tratamiento también redujo parcialmente los niveles de marcadores biológicos asociados a la depresión, incluyendo una reducción del 48 % en los niveles de corticosterona en sangre y un aumento del 47 % en los niveles de serotonina en comparación con los ratones deprimidos no tratados.

El ojo proporciona una vía de acceso prometedora para la modulación cerebral indirecta debido a su origen embriológico a partir del cerebro. Estudios previos también sugieren que el deterioro visual se asocia con una mayor prevalencia de depresión, lo que pone de relieve la importancia del eje ojo-cerebro.

Como limitaciones relevantes, cabe señalar que se trata de un estudio en animales que deberá validarse en ensayos clínicos en humanos. Los propios autores indican que los próximos pasos incluyen modificar el dispositivo para que sea completamente inalámbrico, evaluar su seguridad a largo plazo en animales de mayor tamaño y personalizar la estimulación para cada usuario antes de avanzar hacia la fase clínica. No obstante, la premisa de la que parte la investigación resulta científicamente sólida y abre una perspectiva terapéutica novedosa: la posibilidad de tratar un trastorno neuropsiquiátrico complejo mediante un dispositivo no invasivo y sin fármacos.

Park W, Paek J, Seo H et al. Contact lens bioelectronic platform for non-invasive depression treatment with machine-learning-based evaluation. *Cell Rep. Phys. Sci.* 2026; 7(5): 103303 DOI: [10.1016/j.xcrp.2026.103303](https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2026.103303).

UNA NUEVA ENZIMA PARA REDUCIR LA EXPOSICIÓN AL GLUTEN EN PACIENTES CON CELIAQUÍA

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmunitaria desencadenada por la ingestión de gluten –presente en cereales como el trigo, la cebada o el centeno– con una prevalencia global estimada en torno al 1,4 %. Su único tratamiento eficaz sigue siendo la dieta sin gluten estricta de por vida, una medida que, pese a su eficacia, plantea importantes dificultades prácticas: el gluten es una proteína casi omnipresente en la industria alimentaria, e incluso está presente de manera indirecta en algunos medicamentos –por ejemplo, en aquellos que contienen almidón de trigo como excipiente–. Por ello, evitar por completo la exposición resulta complejo: se estima que dos terceras partes de los pacientes celiacos que siguen una dieta sin gluten ingieren ocasionalmente esta proteína de manera inadvertida, y aproximadamente la mitad continúa experimentando síntomas a pesar de la dieta.

El desarrollo de terapias enzimáticas orales capaces de degradar los péptidos inmunogénicos del gluten antes de que activen la respuesta inmunitaria constituye, por tanto, una estrategia terapéutica de gran interés clínico.

En este sentido, un equipo de investigación liderado por el Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC) ha desarrollado la celiacasa, una endopeptidasa recombinante diseñada para degradar el gluten antes de que pueda absorberse en nuestro organismo.

Los resultados obtenidos en los distintos sistemas de evaluación son consistentes y prometedores. La

celiacasa mostró actividad máxima a pH gástrico, actuó de forma sinérgica con la pepsina y resistió su actividad, degradando eficientemente los péptidos inmunogénicos del gluten (GIP), incluido el altamente inmunogénico péptido de 33 aminoácidos. A una relación enzima:gliadina de 1:250, la celiacasa redujo los niveles de GIP hasta en un 99 % en un simulador gastrointestinal humano.

Los estudios ex vivo demostraron que los fragmentos generados por la celiacasa a partir del péptido de 33 aminoácidos no inducían respuestas de citocinas proinflamatorias en macrófagos de ratón y rata, ni en biopsias duodenales de pacientes celiacos. *In vivo*, la administración oral de dosis bajas de celiacasa (en relaciones celiacasa:gliadina de 1:75 a 1:380) redujo los niveles gastrointestinales de GIP entre un 72 y un 88 % y atenuó la patología en un modelo transgénico de EC, disminuyendo la atrofia de las vellosidades, la inflamación, la respuesta de anticuerpos y la disbiosis inducida por el gluten.

Este trabajo sitúa a la celiacasa en una posición más aventajada que candidatos enzimáticos previos, como la endopeptidasa de *Aspergillus niger* (AN-PEP), gracias a su actividad preferentemente gástrica y a su capacidad de actuar en condiciones de alta carga de gluten. La solidez de estos resultados justifica la progresión hacia la evaluación clínica. La enzima quizá no permitiría reemplazar completamente la dieta sin gluten, pero sí actuar como complemento terapéutico con el objetivo de reducir el riesgo de las exposiciones accidentales inevitables, con el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes que, pese a mantener la adherencia a la dieta prescrita, no alcanzan una remisión completa.

Girbal-González M, Rodríguez-Banqueri A, Swaid H et al. Targeted enzymatic therapy for coeliac disease. *EMBO Mol Med.* 2026. DOI: [10.1038/s44321-026-00430-8](https://doi.org/10.1038/s44321-026-00430-8).