

CON EL PATROCINIO DE



**LAS CAR SE ADELANTAN  
A LA SEGUNDA LINEA**



# DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ENERO 2022



# LA TERAPIA CAR PISA EL ACCELERADOR Y SE AVANZA A LA META

Una de las preguntas que ha suscitado la terapia CAR desde que era un “prometedor” tratamiento en ciertos cánceres de la sangre es si obtendría mejores resultados administrada precozmente. Por fin se conoce la respuesta. Las CAR continúan imparables adelantando posiciones en las líneas terapéuticas. Así se ha confirmado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) donde, a juzgar por los estudios presentados, la terapia avanzada aún está lejos de haber llegado a su meta POR SONIA MORENO ILUSTRACIONES L. ESPARZA

**U**NA DE LAS PREGUNTAS que ha suscitado la terapia CAR desde que empezó a emplearse como un “prometedor” tratamiento en ciertos cánceres de la sangre es si obtendría mejores resultados clínicos administrada más precozmente. Por fin se conoce la respuesta. Las CAR, haciendo gala de su nombre en inglés, continúan imparables adelantando posiciones en las líneas terapéuticas. Así se ha confirmado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) donde, a juzgar por los diversos estudios sobre CAR presentados, esta terapia avanzada aún está lejos de haber llegado a su meta.

Desde que la terapia CAR-T se empezara a utilizar con éxito en pacientes con enfermedad hematológica que no respondían a tratamientos convencionales, los especialistas se plantearon la pregunta de si esta inmunoterapia avanzada podría adelantarse en el esquema terapéutico, de forma que resultara útil a más pacientes y sin esperar al fracaso de dos o más lí-

neas previas.

¿Podría la terapia CAR hacer gala de su acrónimo inglés, pisar el acelerador y adelantarse en el uso de otros tratamientos consolidados?

Esa es la pregunta que motivó el desarrollo de estudios sobre diferentes fármacos CAR-T indicados en linfoma B agresivo en recaída o refractario y cuyos resultados se presentaron, con expectación, en la última reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), la cita mundial más importante de la especialidad, celebrada el pasado diciembre en Atlanta.

La terapia basada en linfocitos T modificados con receptor antigénico quimérico (CAR) requiere de un complejo procedimiento de varias semanas que arranca con una leucoaféresis del paciente para obtener sus linfocitos y continúa con la modificación de esas células en un laboratorio especializado; de esta forma, se introduce en ellas el gen que codifica el CAR. Una vez expandidas, se infunden en el paciente. En España, este tratamiento se encuentra sujeto a la aprobación de un comité de expertos a nivel nacional que revisa cada caso

candidato a la terapia y solo se puede administrar en una serie de centros hospitalarios previamente acreditados.

Hay dos terapias CAR-T frente a CD19 con indicación para linfoma agresivo; una tercera, pendiente de aprobación en Europa, si bien ya se ha autorizado por la agencia estadounidense FDA, también se indica en enfermos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario tras haber recibido, al menos, una segunda línea de tratamiento.

Los tres tratamientos se analizaron en otros tantos ensayos en fase III controlados y aleatorizados para compararlos con el abordaje estándar en segunda línea para pacientes con LBDCG primariamente refractarios o en recaída precoz (que desde hace más de dos décadas se basa en la quimioterapia de rescate seguida de consolidación con trasplante autólogo). El estudio *Belinda* evaluó a tisagenlecleucel (tisa-cel); el *ZUMA-7* a axicabtagén ciloleucel (axi-cel), y el *Transform*, a lisocabtagén (liso-cel). En los estudios *ZUMA-7* y *Trans-*

*form* ha quedado demostrada la superioridad del tratamiento CAR-T sobre la estrategia estándar, no así en el estudio *Belinda*, donde no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes (162 recibieron CAR-T y 160, terapia convencional, y la mediana de supervivencia libre de eventos fue en ambos grupos de 3 meses).

**DIFERENTES METODOLOGÍAS.** Desde Atlanta, donde se ha celebrado el congreso, Anna Sureda, jefa del Servicio de Hematología Clínica en el Instituto Catalán de Oncología L’Hospitalet y presidenta desde este año hasta 2026 de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético, comentaba a este medio que “las características clínicas de los pacientes incluidos en estos estudios de manera global son bastante parecidas, no así el diseño”. Las diferencias más importantes destacadas por la hematóloga atañen a la posibilidad de cambiar de rama (*crossover*) en los enfermos que fracasan con el tra-

tamiento convencional y de recibir quimioterapia puente en los pacientes aleatorizados para recibir CAR-T. También variaba entre estudios el tiempo desde la producción del fármaco hasta que se infundía, hecho relevante al tratar una enfermedad grave en progresión.

Sureda, investigadora en dos de los tres ensayos, opinaba que “esos detalles diferenciales pueden explicar, que en concreto, en el ensayo *Belinda* los resultados sean negativos, mientras que tanto en el *ZUMA-7* como en el *Transform* sean positivos”. Para la especialista, “todos estamos tentados” de comparar los resultados entre las diferentes CAR-T, aunque, de momento, inferir la superioridad de un producto sobre otro es una especulación, a falta de estudios comparativos específicos. “A nivel práctico, la conclusión que podemos extraer de estos ensayos es que las células CAR-T autólogas anti-CD19 serán muy proba-



# ACELERADOR Y SE ADELANTA SEGUNDA LINEA TERAPEUTICA

blemente consideradas el tratamiento estándar de estos subgrupos específicos de pacientes, una vez la EMA y la FDA otorguen las aprobaciones de esta nueva indicación”.

Frederick Locke, del Centro del Cáncer Moffitt, en Tampa, investigador a cargo de la presentación del ZUMA-7 en sesión plenaria del congreso de ASH -coincidiendo con su publicación en *The New England Journal of Medicine*-, expuso que el brazo de los tratados con axi-cel demostró tener 2,5 veces más pacientes vivos a los dos años sin necesidad de tratamiento oncológico adicional o sin experimentar progresión (40,5% frente a 16,3%). Con una mediana de seguimiento de 24,9 meses, los pacientes tratados con CAR-T presentaron una mediana de supervivencia libre de eventos cuatro veces mayor, en comparación con el tratamiento estándar (8,3 meses frente a 2 meses).

En el ensayo se había asignado aleatoriamente a 180 pacientes para que recibieran la terapia CAR-T y a 179 enfermos el abordaje estándar. En total, el 65% de los pacientes tuvo una respuesta completa a axi-cel, en comparación con el 32% con el tratamiento estándar. Las tasas de respuesta global respectivas en los dos grupos fueron de 83% y el 50%. En el estudio, el fármaco tuvo un perfil de seguridad manejable que fue consistente con estudios anteriores.

En el brazo de axi-cel, el 6% de los pacientes presentaron síndrome de liberación de citoquinas de grado 3 o superior, y el 21% tuvo eventos neurológicos de grado 3 o superior, si bien no hubo fallecimientos relacionados con tales eventos. En el brazo del tratamiento estándar, el 83% de los pacientes tuvieron

acontecimientos de alto grado, principalmente citopenias (recuentos sanguíneos bajos).

El ensayo *Transform*, con una duración menor y con unos datos presentados aún inmaduros en el momento del análisis, como expuso la investigadora que realizó la presentación, Manali Kamdar, del Centro del Cáncer de la Universidad de Colorado (Aurora), mostró una mediana de la supervivencia libre de eventos con liso-cel de 10,1 meses frente a 2,3 meses con el tratamiento estándar.

La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 14,8 y 5,7 meses, respectivamente. Aquí se evaluó a 184 pacientes, 92 en cada grupo, que recibieron bien liso-cel o el tratamiento estándar de manera

aleatoria.

La tasa de respuesta completa en ambos grupos fue del 66% frente al 39%. Aproximadamente la mitad (49%) de los pacientes que recibieron liso-cel experimentaron síndrome de liberación de citocinas y el 12% experimentaron toxicidad neurológica, si bien fueron toxicidades de bajo grado y reversibles.

**¿TRATAMIENTOS OBSOLETOS?.** ¿Se puede extrapolar, a la luz de estos estudios, que la terapia CAR-T llegará a sustituir a la quimioterapia o al trasplante autólogo? El hematólogo Javier Briones, ponente sobre terapia celular en la reunión *Conclusiones de la ASH 2021* organizada

por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), puntualiza que “más que la quimioterapia, puede ser que las células CAR-T desplacen al trasplante. El objetivo de estos estudios no perseguía tanto prescindir del todo de la quimioterapia, sino averiguar si el auto-trasplante sigue siendo el tratamiento de elección frente a las células CAR-T. Ahora hay que ver si los datos de los dos estudios, aún preliminares, que indican la superioridad de la terapia CAR son aplicables a todos los pacientes que recaigan o que son refractarios a la primera línea. Y eso puede ser cierto para un

grupo de pacientes”.

Briones, director de la Unidad de Hematología Clínica del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), define la terapia con células CAR-T como un “tratamiento revolucionario, que se lleva estudiando más de 20 años, pero nunca había tenido un impacto clínico tan importante como el

## Dos ensayos controlados avalan que las CAR-T pueden ser más beneficiosas que el autotrasplante

que se ha descrito hace unos ocho años, cuando empezaron a verse pacientes refractarios que respondían a la terapia CAR-T en estudios en Estados Unidos”.

Ahora, esta terapia ya tiene datos de seguimiento a medio y largo plazo. De los CAR-T indicados en LBDCG, los resultados publicados del estudio *Juliet* con tisa-cel tras 40,3 meses de mediana (poco más de tres años) indican una tasa de respuesta global del 53%, con una respuesta completa en el 39% de pacientes. Por su parte, el más joven de estos productos, liso-cel, obtiene una duración de la respuesta y una supervivencia libre de progresión a los dos años de 49,5 % y 40,6 %, respectivamente, y un perfil de seguridad favorable. Según lo publicado, la mayoría de los eventos adversos asociados con esta terapia CAR-T ocurrieron dentro del periodo inicial de notificación de 90 días.

Pero también hay información sobre los resultados de las CAR-T a cinco años, una cifra que ya hace pensar en la curación. Según la actualización del estudio

pivotal *ZUMA-1* presentada en el encuentro de la ASH, en pacientes con LBDCG refractario tratados con axi-cel, se registra una tasa de supervivencia global a cinco años del 42,6%.

De los pacientes que obtuvieron una respuesta completa la supervivencia a cinco años fue del 64,4% y la mediana de supervivencia no se ha alcanzado. En cuanto a los pacientes tratados y vivos en este periodo de

les biespecíficos; en algunos estudios se está viendo que después de la recaída tras CAR-T se consiguen respuestas completas. Pero estos trabajos aún son preliminares”.

Además del linfoma B difuso, se han presentado en el encuentro de ASH datos sobre dos terapias CAR-T en linfoma folicular con muy buenos resultados en lo que se refiere a tasas de respuestas completas y globales. El grupo de Joaquín Martínez, jefe del Servicio de Hematología del

*Nature Medicine*, en el estudio *Elara*, que evaluó tisa-cel con una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia libre de progresión no se había alcanzado. “Al año, el 75% de los pacientes se encontraban sin progresar. La tasa de respuesta es del 80%, cuando en estos enfermos la supervivencia global no siempre supera el año, y la toxicidad asociada fue bastante aceptable, sin mortalidad relacionada”. En el *ZUMA-5*, donde se estudió axi-cel en linfoma no-Hodgkin indolente, incluido el folicular, los datos a dos años revelan una tasa

de respuesta del 92% y una respuesta completa del 75%. En linfoma folicular, el 57% tiene una respuesta duradera a los 31 meses de mediana de seguimiento. Los buenos resultados comunicados hacen prever una nueva indicación de terapia CAR-T en este tipo de linfoma quizá antes de que acabe el año. En cuanto al linfoma del manto, Briones apunta que “hay resultados excelentes con dos CAR-T anti CD19. La tasa de respuestas completas es muy elevada, con una supervivencia de alrededor del 50% y se espera la aprobación absoluta para que podamos utilizar uno de estos CAR-T de aquí a dos meses”. Se emplea en pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento y una de ellas es obligadamente un inhibidor de tirosina-cinasa de Bruton, como ibrutinib.

En leucemia aguda linfoblás-

tica, el congreso ha sido marco para la presentación de datos preliminares sobre un CAR dirigido a CD22, “que puede ser interesante para pacientes que han presentado recidiva tras recibir una CAR-T CD19. También hay grupos científicos chinos que están investigando con células CAR-T anti-CD7 en otro tipo de leucemias agudas, como la linfoblástica T, con muy buenas respuestas”, sintetiza Briones.

Pero, sin duda, la respuesta en el mieloma múltiple (MM) a las CAR-T ha sido otra de las grandes protagonistas en el ámbito de la inmunoterapia avanzada del congreso americano, que

tiempo, el 92% de ellos no recibió ningún tratamiento adicional desde la infusión de esa CAR-T.

**SUPERVIVENCIA QUE HACE PENSAR EN CURACIÓN.** “De los pacientes que no han presentado recidiva en cinco años podríamos decir que, muy probablemente, están curados. No podemos olvidar que hay linfomas agresivos en los que se detectan recidivas tardías, pasados siete o diez años; es infrecuente, pero existen casos”, afirma con toda la cautela Javier Briones. “No obstante, una cifra de supervivencia a los cinco años es casi definitiva, es de esperar que disminuya poco”.

Por desgracia, para estos pacientes hay muy pocas opciones y un pésimo pronóstico. “Tienen una mediana de supervivencia muy reducida, alrededor de los seis meses. La buena noticia es que se están desarrollando otros fármacos, como los anticuerpos monoclonales con inmunotoxinas y anticuerpos monoclonales

Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid, ha participado en uno de esos ensayos (*Elara*) con el Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, como los dos únicos centros españoles.

“Es un fase II que estudia CAR-T anti CD19 aprobado para el linfoma difuso de célula B grande en pacientes con linfoma folicular que han recaído más de dos veces, muy rápido, por lo que las expectativas a largo plazo son muy malas. Este tipo de linfoma es el segundo más frecuente. Tanto en este estudio como en el otro ensayo (*ZUMA-5*) los resultados de eficacia son muy similares”, detalla Martínez, quien también es uno de los coordinadores la reunión postASH de la SEHH.

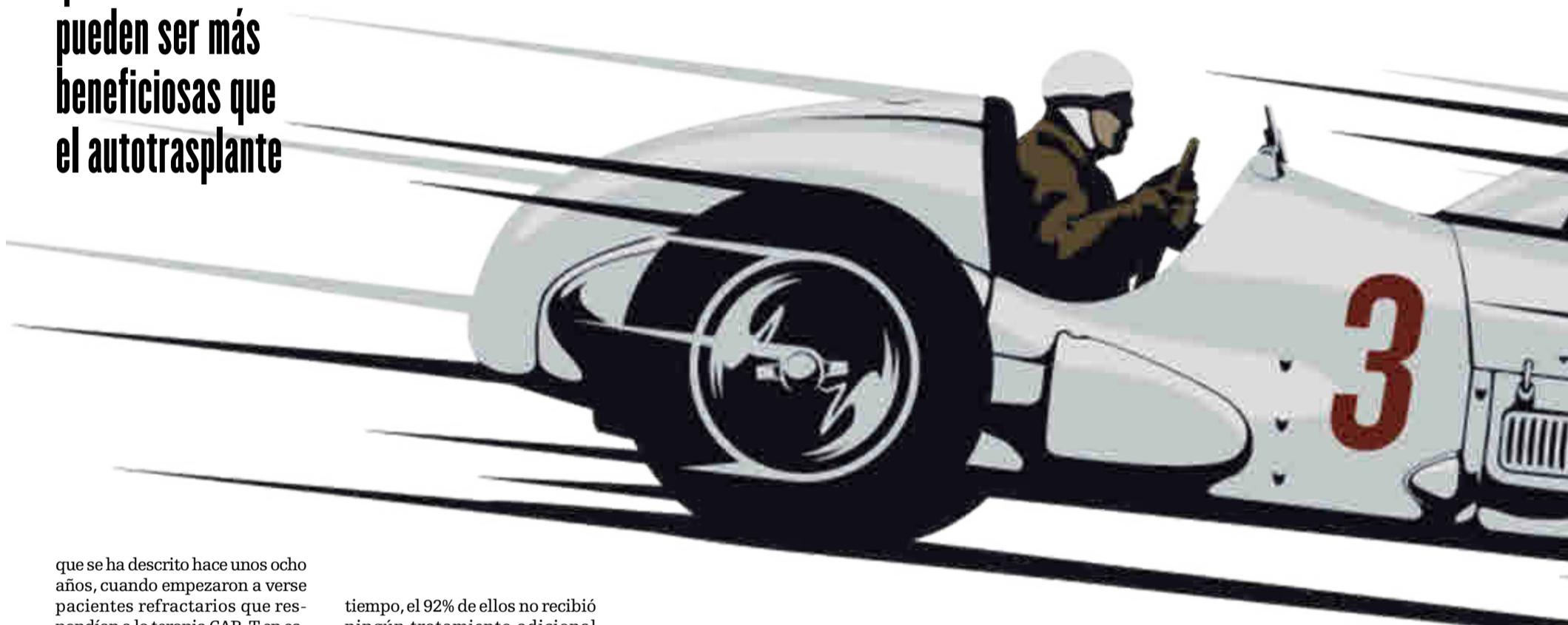
El hematólogo destaca sobre esta terapia avanzada en linfoma folicular que “el beneficio clínico observado es alto, con toxicidad baja”. Según se expuso en el congreso -y se ha publicado en

de respuesta del 92% y una respuesta completa del 75%. En linfoma folicular, el 57% tiene una respuesta duradera a los 31 meses de mediana de seguimiento.

Los buenos resultados comunicados hacen prever una nueva indicación de terapia CAR-T en este tipo de linfoma quizá antes de que acabe el año. En cuanto al linfoma del manto, Briones apunta que “hay resultados excelentes con dos CAR-T anti CD19. La tasa de respuestas completas es muy elevada, con una supervivencia de alrededor del 50% y se espera la aprobación absoluta para que podamos utilizar uno de estos CAR-T de aquí a dos meses”. Se emplea en pacientes que han recibido al menos dos líneas de tratamiento y una de ellas es obligadamente un inhibidor de tirosina-cinasa de Bruton, como ibrutinib.

también se ha recogido en la reunión de la SEHH sobre las Conclusiones de la ASH.

**TASAS DE REMISIÓN ELEVADAS.** “La terapia CAR-T para mieloma múltiple se ha centrado en la diana antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), produciendo tasas de remisión bastante elevadas, pero la gran mayoría de los pacientes recaen durante el primer año. El CAR-T BCMA ciltacabtagene autoleu-cel (cilta-cel), que tiene la peculiaridad de estar dirigido a 2 epítopes distintos en la molécula BCMA, ha demostrado obtener resultados espectaculares, porque la tasa de respuestas completas es elevadísima. Además, con uno de los seguimientos más largos”, expone Briones a propósito del estudio *Cartitude-1*, cuya



actualización se ha debatido en el congreso de ASH.

**RESULTADOS EN MIELOMA MÚLTIPLE.** En esta fase Ib/2, que evalúa eficacia y seguridad de ciltacicel para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario, muestra en los pacientes que reciben ciltacicel una tasa de respuesta global del 98%, y un 83% de pacientes logró una respuesta completa estricta con una mediana de seguimiento de 22 meses. En este periodo de seguimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión y la mediana de la supervivencia glo-

va a cambiar “de manera importante” el manejo de la enfermedad, pues los datos que se están conociendo ahora “en pacientes en fases avanzadas, cuando no hay ninguna opción de tratamiento, indican que la gran mayoría de los pacientes responden, y más del 80% con respuesta completa”.

Mateos, que será la próxima presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), reflexionó acerca del estudio *Cartitude-1* sobre el hecho de que el 60% de los pacientes mantienen la respuesta a los dos años que “es algo que nunca habíamos visto con tratamientos nuevos en el mieloma múltiple. Estos datos nos indican

te todos los pacientes tendrán síndrome de liberación de citocinas, pero contamos con que ocurra y recurrimos a tratamientos para manejarlo lo antes posible, así que no llega a ser un problema importante”.

Con respecto a la neurotoxicidad, reconoce que es menos frecuente y se controla bien. “Hace un año se reportaron algunos casos de pacientes tratados con ciltacicel que presentaron de manera tardía alteraciones del movimiento de tipo parkinsoniano”, expone sobre un hecho que se ha estudiado exhaustivamente para llegar a la conclusión de que lo que predisponía a este efecto adverso era “la alta carga tumoral antes de recibir la CAR-T BCMA y presentar un síndrome de liberación de citocinas

Sin dejar el mieloma múltiple, Briones trae a colación el trabajo de un equipo del Centro del Cáncer Sloan Kettering, en Nueva York, que han desarrollado un CAR-T contra otra molécula distinta del BCMA (GPRC5D), que han empezado la fase I de ensayos, de la que se han presentado datos interesantes. “El estudio es corto y aún preliminar; habrá que esperar para ver lo que da de sí este nuevo CAR-T, pero nos indica la viabilidad de otras dianas”.

Por su parte, Joaquín Martínez añade que, a nivel nacional, en la reunión se expusieron datos de un trabajo realizado en el Hospital Clínic, de Barcelona, con datos de su CAR-T BCMA para mieloma, que aportaron resultados similares a los de otros constructos de la industria.

En opinión de Martínez, cuyo

cionar la terapia avanzada que “se trabaja mucho en la optimización de las CAR-T y en conseguir nuevos diseños que salven los mecanismos de resistencia. Hemos conocido varios trabajos dirigidos a acortar la producción de las CAR-T, para que haya menos tiempo desde que se extraen las células al enfermo y se infunden; una línea de futuro es realizar la expansión *in vivo*, con una pequeña expansión en el laboratorio”.

También apunta que se han presentado datos de CAR-T alogénicas (con la posibilidad que ello plantea de disponer de ellas sin tener que esperar a su producción) “con resultados bastante prometedores en linfoma. Para ello, se modifica el receptor TCR de los linfocitos T con el objeto de evitar enfermedad de injerto contra huésped. Todavía son trabajos incipientes, pero esperanzadores”.



bal no se habían alcanzado, lo que sugiere una durabilidad a largo plazo de las respuestas y la supervivencia de los pacientes.

Las tasas de estas supervivencias (libre de progresión y global) a dos años fueron del 61% y del 74%, respectivamente, como desgranó Thomas Martin, director asociado del Programa de Mieloma del Centro Oncológico Integral Familiar Helen Diller de la Universidad California en San Francisco (UCSF) e investigador principal del estudio.

María Victoria Mateos, hematóloga del Complejo Hospitalario de Salamanca, apuntó a este medio a colación de los resultados en mieloma múltiple presentados en la ASH, que la irrupción de la terapia de linfocitos T con CAR

claramente que hay que iniciar la investigación clínica -ya se está haciendo, de hecho- en fases más precoces”.

Hay que tener en cuenta que el momento de la enfermedad en el que se ha evaluado la terapia CAR-T no dispone de tratamientos específicos (lo habitual es recurrir a medicamentos utilizados previamente) y que la duración de la respuesta en estos pacientes no suele superar los cuatro meses.

Sobre el perfil de toxicidad, Mateos indicó que “sabemos que es un tratamiento diferente a los que usamos, por ello ahora estamos con un proceso de aprendizaje importante. Prácticamen-

## La supervivencia a cinco años en pacientes tratados con la terapia avanzada induce a pensar en curación

más grave”. Las estrategias adoptadas para mitigarlo, según Mateos, han permitido que “en los 200 pacientes adicionales tratados no se hayan presentado estas alteraciones neurológicas”.

grupo ya está participando, junto a otros, en ensayos clínicos en primera línea con la terapia CAR en varias enfermedades, esta “no llegará a desplazar del todo al trasplante, pero en un grupo importante de pacientes probablemente sí lo consiga. Una de sus ventajas es que es un tratamiento único, que no necesita repetirse, y los enfermos mejoran mucho, así lo estamos viendo en el hospital”.

Este especialista destaca sobre las investigaciones presentadas en el congreso para perfec-

Estos y otros estudios presentados en el congreso anual de la ASH indican que la meta de la terapia CAR no se vislumbra aún. De hecho, el especialista menciona la investigación con células CAR-NK embrionarias, “que se pueden modificar genéticamente de forma más fácil que las adultas. Se están desarrollando para el tratamiento de linfoma y mieloma, pero también con la vista puesta en la oncología no hematológica”.

**LAS CÉLULAS IPS PUEDEN SUPONER UNA FUENTE ILIMITADA DE PLAQUETAS, LO QUE IMPACTARÍA EN LAS NECESIDADES DE LA TRANSFUSIÓN**

POR S. MORENO

**L**AS TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS se usan habitualmente en pacientes que se someten a cirugía, ciertos tratamientos contra el cáncer, incluida la terapia CAR-T, o que padecen enfermedades hematológicas relacionadas con estas células. Son indicaciones que hacen de las plaquetas un producto muy valioso, sobre el que pende el riesgo de la escasez. Unos investigadores japoneses han ideado lo que podría ser un suministro prácticamente ilimitado de trombocitos, para lo que básicamente solo han necesitado megacariocitos obtenidos de células madre pluripotentes inducidas (iPS) y un biorreactor específico. “La transfusión de plaquetas ha salvado

# CÉLULAS IPS Y ‘TURBULENCIA’, LA RECETA

vidas de pacientes con trombocitopenia al prevenir o tratar las complicaciones hemorrágicas. Actualmente, los productos de plaquetas provienen de bancos de sangre que recogen sangre de donantes sanos. Sin embargo, en una sociedad envejecida la oferta futura corre riesgo. Además, aunque la tasa está disminuyendo, la refractariedad a la transfusión de plaquetas aloinmune (alo-PTR) todavía se encuentra en el 5% de los pacientes con transfusión de plaquetas”, justifica este equipo científico su investigación en plaquetas fabricadas con iPS mediante reprogramación celular.

Bajo la dirección de Koji Eto, del Centro para Investigación y Aplicación de Células iPS (CiRA) de la Universidad de Kioto, en Japón, y de Akifumi Takaori, del Departamento de Hematología del Hospital Universitario de Kioto llevan años trabajando en el desarrollo de este tipo de plaquetas *artificiales*; el pasado diciembre, en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), celebrada en Atlanta, presentaron en sesión plenaria los resultados de su primer ensayo clínico: un estudio en fase I en el que transfundieron las células a un paciente con anemia aplásica, al que siguieron durante un año para recoger los primeros datos de seguridad clínica de la técnica.

“Lo interesante es que han conseguido producir las plaquetas *ex vivo* a escala clínica”, co-

menta a DIANA Cristina Arbona, directora del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, y una de las coordinadoras de la reunión Conclusiones sobre ASH 2021, organizada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). La hematóloga destaca que con el sistema propuesto por el grupo de Kioto se pueden obtener billones de plaquetas, algo fundamental si se tiene en cuenta que en cada concentrado plaquetario se transfunden varios miles de millones.

En este ensayo, “las plaquetas derivadas de iPS parten de las propias células del paciente, por lo que estamos ante una transfusión autóloga. Debido a su enfermedad (una anemia aplásica), era refractario a transfusiones previas de otros donantes, por lo que era necesaria la autotransfusión. Le han administrado plaquetas a dosis escaladas hasta llegar a darle una transfusión de plaquetas entera”.

**INVESTIGACIÓN QUE PARTE DE UN NOBEL.** No es casual que esta investigación haya partido de un centro nipón. En 2012, el médico japonés Shinya Yamanaka recibió el Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento de la técnica de reprogramación que permitía obtener las células iPS, todo un paso de gigante en la medicina regenerativa. Ahora es el actual director del CiRA, institución centrada en explotar su fórmula para adelan-

tar el *reloj* biológico de las células adultas hasta llevarlas a un estado de indiferenciación, el cóctel de factores de Yamanaka. Esta técnica se utiliza, principalmente en fases preclínicas, en laboratorios de todo el mundo con el objeto de conseguir células y tejidos con potencial terapéutico y como modelo de investigación de enfermedades.

En el trabajo presentado en la reunión de ASH, las plaquetas de células iPS se producen a partir de líneas celulares de megacariocitos expandibles y mediante el uso de un biorreactor de *flujo turbulento*, además de con la acción de algunos medicamentos nuevos.

Para obtener los megacariocitos expandibles emplearon células iPS que diferencian a través de la sobreexpresión de c-MYC, BMI1 y BCL-XL. Una vez obtenido el estado celular deseado se desactivan los transgenes para permitir, a su vez, la maduración de los megacariocitos. Ya con los megacariocitos desarrollados, se recurre al biorreactor. “El *flujo turbulento* es un factor crucial en la producción *ex vivo* eficiente de plaquetas de iPSC sanas a partir de estos megacariocitos”, apuntan estos científicos.

Hay que recordar que las plaquetas o trombocitos no son células al uso, sino fragmentos citoplasmáticos desprendidos de los megacariocitos. Cristina Arbona incide en que, “para conseguir ese desprendimiento, se emplean biorreactores en los que

se provoca una turbulencia que busca reproducir lo que ocurre en la médula ósea; de esta forma han podido obtener altas cantidades de plaquetas”.

La hematóloga matiza que la producción plaquetaria a partir de este procedimiento es “menos eficiente” que la alcanzada de forma natural en el organismo. A modo de ejemplo, si un megaca-

**LOS AVANCES ALCANZADOS EN LA TERAPIA** con linfocitos T modificados con CAR han abierto otras posibilidades por explotar en el campo de la inmunoterapia celular. Si bien los progresos aún distan de los exhibidos por la terapia con CAR-T, que como se ha visto en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) ya compiten con los tratamientos estandarizados desde hace varias décadas, la investigación es intensa en estas nuevas fórmulas que utilizan receptor antigénico quimérico (CAR).

Así, en el congreso se presentaron datos de un estudio en fase I que utiliza células madre de pluripotencialidad inducida (iPS), en lugar de los linfocitos del propio paciente, para obte-

ner las células inmunitarias. El constructo CAR (un fármaco que inauguraría una nueva familia y por nombre aún no tiene más que la combinación alfanumérica FT-596) es una terapia de células *natural killer* (NK) derivadas a su vez de células iPS y modificadas con el CAR que se dirige a las células de leucemia y de linfoma CD19+. Los investigadores de este trabajo, dirigido por Paolo Strati, del Centro del Cáncer MD Anderson, indican que, en comparación con la terapia CAR con linfocitos T, los tratamientos basados en células NK tienen menos probabilidades de causar efectos secundarios graves, como el síndrome de liberación de citoquinas o la neurotoxicidad.

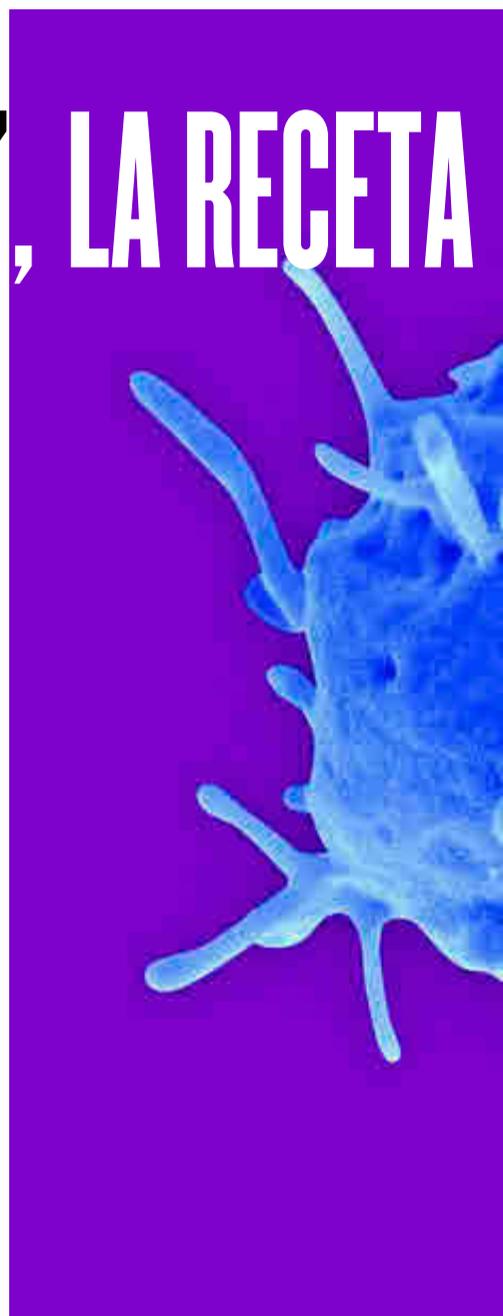
El estudio refleja una escalada de dosis para evaluar FT-596 en pacientes con linfoma B recidivante o refractario, o bien con leucemia linfocítica crónica. El tratamiento se administró solo o en combinación con terapia dirigida. En el momento en que se presentó el trabajo, se habían tratado a 20 pacientes con linfoma en dosis crecientes, de los que se evaluó la eficacia en 17.

**POTENCIAL TRATAMIENTO TRAS UN CAR-T.** No se registraron toxicidades que pusieran límites a las dosis utilizadas; tampoco se informó de ningún caso de enfermedad de injerto contra huésped ni de neurotoxicidad, aunque sí se dio cuenta de dos casos de sín-

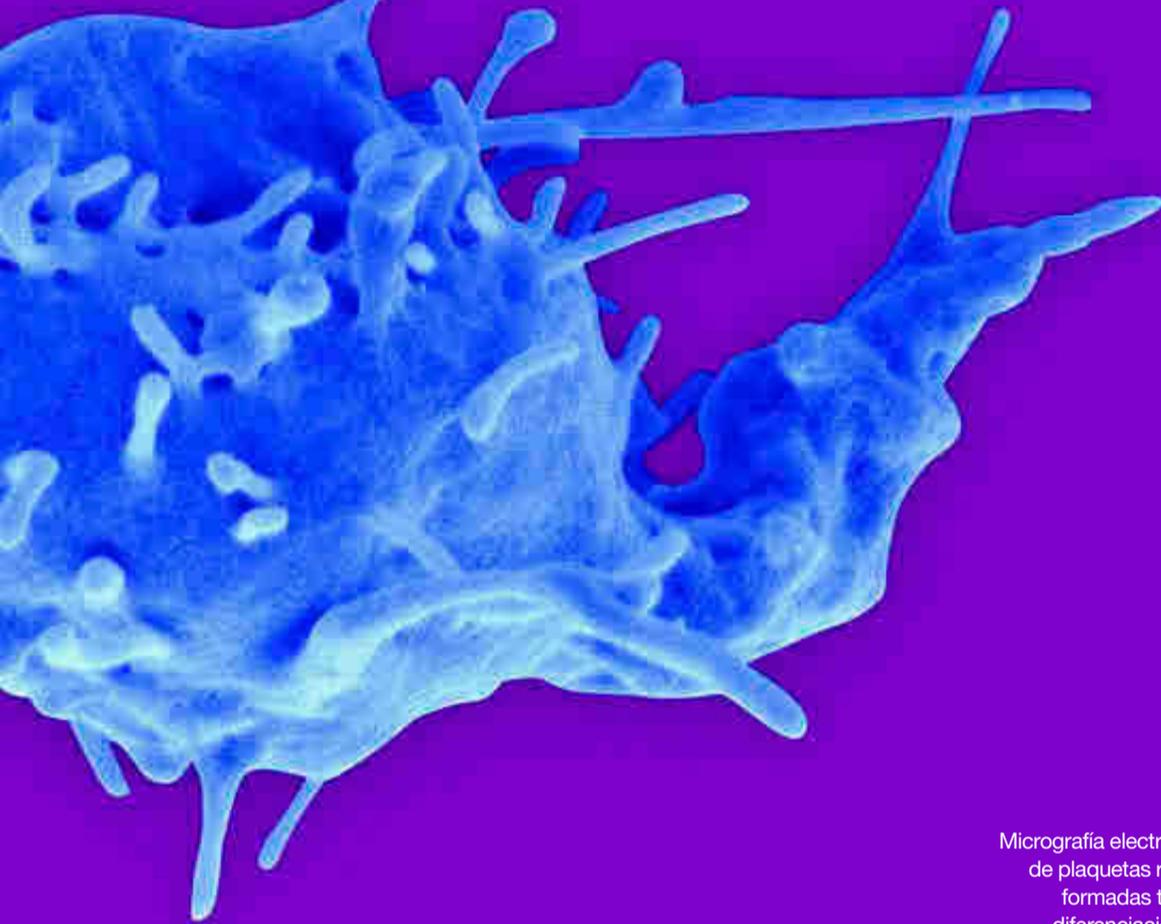
drome de liberación de citoquinas de bajo grado. Con todo, los efectos secundarios más comunes recogidos en el ensayo clínico fueron anemia, náuseas y fatiga, principalmente asociados a la quimioterapia que se administró antes de la infusión de FT-596.

En nueve pacientes (53%) se alcanzó una respuesta objetiva después del primer ciclo de tratamiento. De los once pacientes que recibieron más de 90 millones de células, siete (64%) lograron una respuesta completa, incluido el 50% de los tratados previamente con una terapia de CAR-T. Los datos sugieren que la terapia fue bien tolerada y que demostró actividad tanto administrada sola, como parte de un enfoque combinado.

**LA TERAPIA CAR-NK EXPLORA SUS POTENCIALES VENTAJAS FRENTE A LA ‘VETERANA’ CAR-T**



# QUE CREA PLAQUETAS



Micrografía electrónica de plaquetas recién formadas tras la diferenciación de megacariocitos.

riocito en la médula ósea es capaz de producir hasta 2.000 plaquetas, las células iPS consiguen menos cantidad, pero sí la suficiente para poder lograr una escala clínica.

El estudio aporta información sobre la calidad y la seguridad de estas plaquetas, incluido el que no se asociara a la inducción de tumores. Las publicaciones del

desarrollo preclínico de este procedimiento ya avalaban su seguridad, así como la capacidad para realizarlo en condiciones de GMP. En experimentos en ratones, demostraron también que las plaquetas se distribuyen como si fueran normales.

Si finalmente se demuestra el funcionamiento adecuado de estas plaquetas, Arbona conside-

ra que "se abre un futuro esperanzador, pues las necesidades de transfusión de plaquetas han aumentado en los últimos años. Estas se obtienen con la mezcla de la sangre de varios donantes o mediante aféresis, por lo que disponer de nuevos métodos de generación de plaquetas podría suponer un cambio en las necesidades de donación de sangre".

## BIOPSIA LÍQUIDA ULTRASENSIBLE: DIAGNÓSTICO IN-CRUENTO EN LINFOMA CEREBRAL

LA TECNOLOGÍA DE ANÁLISIS DE ADN TUMORAL LIBRE EN PLASMA (ADNct), más conocida como biopsia líquida, podría detectar el linfoma cerebral, eludiendo así la necesidad de técnicas de diagnóstico cruentas. En un estudio comunicado en la última reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), se ha expuesto cómo mediante la secuenciación ultrasensible de los perfiles mutacionales del ADNct se puede contribuir al diagnóstico del linfoma del sistema nervioso central (SNC).

"El ADNct se ha establecido como un importante biomarcador no invasivo en varias neoplasias malignas. Sin embargo, hasta ahora, el papel del ADNct en el linfoma cerebral ha sido limitado", expuso Florian Scherer, del Centro Médico Universitario de Freiburg, en Alemania, al presentar la investigación en la sesión plenaria del congreso.

Según recuerdan los investigadores de este estudio, los métodos existentes para identificar a los pacientes con linfoma del SNC y con un alto riesgo de fracaso al tratamiento aún son un desafío. Además, el diagnóstico de esta patología implica biopsias invasivas que conllevan riesgos significativos.

En ese tipo de linfoma, el uso del ADNct como biomarcador no invasivo puede, además de con-

tribuir a la clasificación de la enfermedad, ayudar en el pronóstico de los resultados clínicos de esos pacientes.

Para ello, los científicos han empleado tecnología de secuenciación ultrasensible con la que analizaron muestras de 67 pacientes con linfoma cerebral; en concreto, compararon datos de muestras del tumor, el líquido cefalorraquídeo y el plasma recogidas en el diagnóstico, durante el tratamiento y en la progresión de la enfermedad. También analizaron muestras de otros 44 pacientes con otro tipo de tumores cerebrales o con una enfermedad cerebral inflamatoria.

**ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD.** Para el diagnóstico no invasivo del linfoma cerebral, el sistema demostró alta especificidad (100%) y valor predictivo positivo (100%). También se observó una sensibilidad del 57% para el líquido cefalorraquídeo (LCR) y del 21% para el plasma. Hubo una asociación significativa entre las concentraciones de ADNct y los volúmenes tumorales radiográficos totales medidos por imágenes de resonancia magnética. Los niveles del ADNct circulante en el LCR se asociaron con la localización periventricular del tumor. De hecho, las concentraciones de ADNct en el LCR fueron 80 veces mayores en los casos con afectación en esta región.

Asimismo, la biopsia líquida obtenida antes del tratamiento permitió estratificar grupos de riesgo de pronóstico favorable o desfavorable, y también predecir la supervivencia libre de progresión y la global. Para los investigadores, los hallazgos sugieren que en una proporción significativa de estos pacientes "se podrían evitar las biopsias quirúrgicas invasivas" con fines de diagnóstico.

## LA TERAPIA GÉNICA SIGUE SU AVANCE EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES Y TALASEMIA

LAS DOS HEMOGLOBINOPATÍAS HEREDITARIAS más comunes, la beta-talasemia y la anemia de células falciformes, podrían mejorar sus expectativas terapéuticas a tenor de los avances en tratamiento génico presentados en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH). Una dosis de terapia génica mostró su capacidad para resolver las crisis vasculares graves en la anemia de células falciformes en un estudio de fase I/II presentado por John Tisdale, del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre estadounidense, coincidiendo con la publicación del trabajo en *The New England Journal of Medicine*.

La terapia con lovetibeglogene autotemcel se asoció a la re-

solución completa de esas crisis de dolor, el criterio principal de valoración del estudio, en 25 pacientes que se evaluaron durante seis meses de seguimiento.

En otro trabajo, expuesto por Alexis Thompson, del Hospital Infantil Ann & Robert H. Lurie, de Chicago, la terapia génica betibeglogene autotemcel obtuvo niveles prácticamente normales de hemoglobina total, con independencia de las transfusiones, en 57 pacientes con beta-talasemia dependiente de transfusiones. El ensayo registró una mediana de seguimiento de más de 40 meses, durante la cual, 46 pacientes se mantuvieron sin tener que recurrir a las transfusiones al menos a lo largo de un año.



RAMÓN GARCÍA SANZ  
PRESIDENTE DE LA SEHH

## PUESTA AL DÍA EN HEMATOLOGÍA DE LA MANO DE LA ASH



células B grandes. Es muy probable que este tratamiento salte de la 3ª a la 2ª línea. Solo el tiempo dirá si nos encontraremos más adelante con estos fármacos en la 1ª línea.

**NUEVAS CLAVES EN MIELOMA MÚLTIPLE.** En el campo del mieloma múltiple, se encontraron nuevas claves para entender por qué las células CAR-T no funcionan siempre; en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) infantil se demostró una gran eficacia al añadir fármacos como el blinatumumab a los protocolos quimioterápicos actuales, llegando a prometer la cura del 90% de los 27 pacientes con reordenamiento KTM2A que fueron incluidos en el ensayo *Interfant-06*; en la leucemia mieloide aguda (LMA) se demostró cómo el empleo de ivosidenid mejora notablemente la supervivencia global de los pacientes con mutaciones IDH1; en la leucemia linfocítica crónica (LLC) se presentaron los datos del ensayo *GAIA/CLL3*, que podrían constituir el primer paso para desterrar la quimioterapia del tratamiento de estos pacientes en favor de combinaciones farmacológicas, y, por último, en el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC), el foco se puso nuevamente en los ensayos de interrupción permanente del tratamiento, que tendría éxito en la mitad de estos pacientes.

En el terreno diagnóstico, la biopsia líquida permite un diagnóstico y seguimiento mucho más ajustado que todo lo ya conocido en los linfomas cerebrales primarios, permitiendo evitar técnicas tan cruentas como la biopsia cerebral. Y también hubo muchas cosas nuevas desde el punto de vista *mecánico*, al emplear la tecnología de análisis multiómico en célula única, que permite evaluar las células tumorales de una en una, diferenciándolas no solo de las células sanas del entorno, sino también de otras células tumorales con pequeñas variaciones responsables de la evolución clonal. Es decir, permite evaluar la evolución tumoral responsable de la diseminación de células tumorales, de la adquisición de resistencia al tratamiento y de la ganancia en agresividad, que tienen lugar durante las fases terminales de la enfermedad, lo que dará pie a nuevas estrategias para curar todo este tipo de enfermedades.

EL PASADO MES DE DICIEMBRE TUVO LUGAR EN ATLANTA la 63ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), a la que acudimos cerca de 70 hematólogos españoles. Pusimos al día nuestros conocimientos en numerosos ámbitos de la hematología.

En la hematología general, uno de los temas más apasionantes fue la evaluación del impacto que la edad tiene en el desarrollo de anomalías clonales en la hematopoyesis, así como la inactivación de algunos genes cuya reactivación farmacológica puede favorecer su recuperación durante el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En el caso de la hematología benigna se comunicaron grandes avances en el abordaje de la enfermedad de células falciformes y de la talasemia, gracias a la estimulación genética, y en el abordaje de la anemia hemolítica, por el empleo de anticuerpos inhibidores del complemento.

En el campo de la transfusión sanguínea, los mayores avances se centraron en la mejora del manejo de los pacientes con refractariedad a la transfusión de plaquetas, gracias al empleo de plaquetas fabricadas con células madre pluripotentes inducidas mediante reprogramación celular.

Se presentaron grandes novedades en torno a la coagulopatía relacionada con la covid-19, como la demostración de que una porción del SARS-CoV-2 es un canal de calcio que produce una pérdida de este mineral de las células endoteliales infectadas hacia el plasma, lo que provoca la activación de la coagulación, con todas las consecuencias negativas que se han visto en los pacientes con covid-19 grave. No obstante, quizás lo más interesante es que hay fármacos de fácil acceso que bloquean estos canales y que podrían acabar utilizándose en el tratamiento de estos pacientes cuando haya las suficientes evidencias.

En la hematología maligna, el tratamiento con células CAR-T volvió a ser uno de los grandes protagonistas. Se presentaron tres ensayos (*ZUMA-7*, *Transform* y *Belinda*) que comparaban el tratamiento estándar en 2ª línea frente a la terapia CAR-T en el abordaje del linfoma difuso de

**70 HEMATÓLOGOS ESPAÑOLES HAN IDO A LA REUNIÓN AMERICANA PARA PONER AL DÍA SUS CONOCIMIENTOS**

**ENTRE OTRAS COSAS, SE PRESENTARON NOVEDADES EN TORNO A LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA COVID-19**

MUCHO DE LO QUE soy, mucho de lo que tengo, mucho de lo que me configura como persona, un buen porcentaje de mí mismo, en definitiva, se lo debo a una persona averiada. A un muñeco roto que habitaba en ese hangar de los que (decimos que) no sirven.

En aquella España gris de los primeros ochenta, mi tío Agustín me daba a leer enciclopedias y me ponía *westerns* de John Ford, me ponía a Rod Stewart y me daba a leer poemas del 27. Pero sobre todo me enseñaba a querer de un modo que yo nunca había visto en nadie más.

Recuerdo aquel 31 de diciembre. La mesa estaba puesta con toda la familia ocupando su lugar.

Solo faltaba mi tío. Sonó el timbre. Entonces entró él con un hombre sin hogar que había rescatado de una acera y nos anunció que iba a cenar con nosotros. Cuando mi abuelo, un hombre de fuertes convicciones católicas, le pidió explicaciones, mi tío puso cara de no entender nada y le contestó: "Porque es lo correcto, ¿no?".

Ah, se me olvidaba: mi tío Agustín -aquella persona ejemplar como pocas- era esquizofrénico.

(...)

Pasó por un psiquiatra atroz. Cuando por fin le dejaron salir, lo hizo desecho. Babeante. Desconocido. Un poco como el Nicholson de *Alguien voló sobre el nido del cuco*. Hasta que reverdecía y volvíamos a los libros. Si el nivel de decencia de un país se mide por cómo trata a los asimétricos, a los desiguales, a los que están más jodidos, a los que no tienen buena salud mental, entonces yo digo que no somos un país decente.

Creo en el periodismo que tiende puentes: en ese que lleva a zonas seguras a los que están en zonas de peligro. Creo en el periodismo que quita etiquetas: ese que trata de explicar por qué mi tío Agustín no es un loco. O no solo eso.

Nos quedamos con el estado de sus cabezas, pero convendría que le echáramos un vistazo a sus atribulados corazones. La anécdota me la contó un día José Luis Garci sobre el Alzheimer de su amigo Antonio Mercero, una enfermedad que no tiene que ver con la salud mental (sino con la demencia), pero que aquí nos sirve porque yo les estoy hablando de la piel. Cuando Mercero ya estaba enfermo, Garci y el guionista Horacio Valcárcel se lo llevaban el primer lunes de cada mes al bar de Los Austrias para estimularle con una buena conversación: hablaban de fútbol, de cine, de libros. Después, le acompañaban al portal. Una tarde de las últimas, en mitad de la tertulia, Mercero les dijo algo. Una frase que resume muy bien lo que hay dentro de aquellos que habitan tan lejos y tan cerca: "Oye, no sé quiénes sois, pero sé que os quiero".

PEDRO SIMÓN  
PREMIO PRIMAVERA DE NOVELA  
CON 'LOS INGRATOS'

## LA PIEL



**"MUCHO DE LO QUE SOY, DE LO QUE ME CONFIGURA COMO PERSONA, SE LO DEBO A UNA PERSONA AVERIADA"**

**"SI LA DECENCIA DE UN PAÍS SE MIDE POR CÓMO TRATA A LOS DESIGUALES, YO DIGO QUE NO SOMOS UN PAÍS DECENTE"**