

CON EL PATROCINIO DE



AS 2022 DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, JUNIO 2022

**LA REUNIÓN MUNDIAL DE ONCOLOGÍA,
TESTIGO DEL AVANCE DE LAS CART-T**

ASCO

LOS TRATAMIENTOS CON CÉLULAS CAR-T SE CONSOLIDAN EN LINFOMA, MIELOMA Y LEUCEMIA

La cita más importante de la oncología deja algunos mensajes clave sobre la terapia CAR-T: en linfoma, la edad del paciente no impide un beneficio clínico; los estudios confirman que en mieloma múltiple y linfoma del manto las respuestas llegan a ser duraderas, y el futuro puede traer una generación de CAR-T afinada para ser aún más eficiente, alogénica y útil en tumor sólido

POR SONIA MORENO

EL MAYOR CONGRESO CIENTÍFICO sobre oncología ha aportado datos que consolidan la eficacia de la terapia celular con CAR-T en los tumores hematológicos. En linfoma, los estudios reafirman los buenos resultados de esta inmunoterapia, incluso en pacientes mayores y en el subtipo histológico del linfoma de células del manto; se aportan datos muy positivos en leucemia linfoblástica aguda en pacientes adultos -también los hay ya a cinco años en pacientes pediátricos con esta leucemia-, y en mieloma múltiple, se confirma una respuesta duradera a la terapia avanzada, y se presentan otros fármacos con tecnología CAR prometedores.

En un terreno de investigación mucho más incipiente, se sigue explorando la vía alogénica, y también la posibilidad de aplicar esta terapia a los tumo-

res sólidos, donde todavía no se ha dado con la fórmula de éxito de los cánceres de sangre.

Para Joaquín Martínez López, jefe del Servicio de Hematología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) -en la actualidad centro acreditado por el Ministerio de Sanidad para la infusión de terapia CAR-T- y quien ha sido ponente en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), este encuentro científico ha sido, en términos de la terapia avanzada para cáncer hematológico, "de consolidación, especialmente en linfoma y mieloma múltiple".

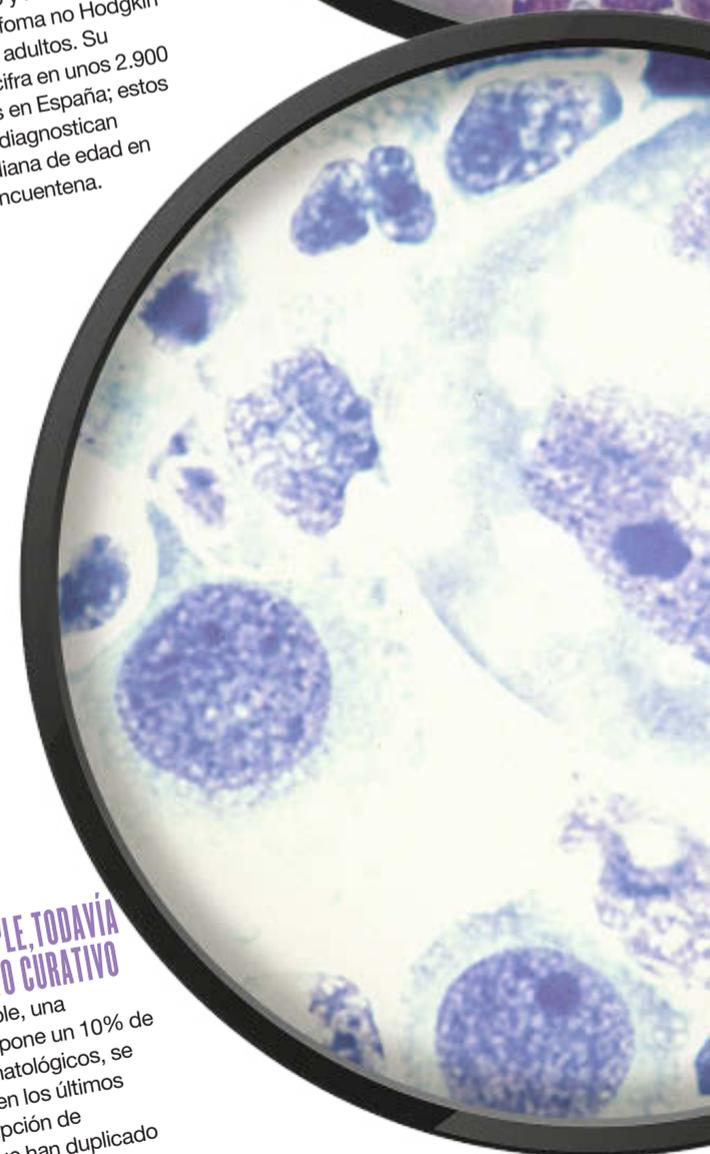
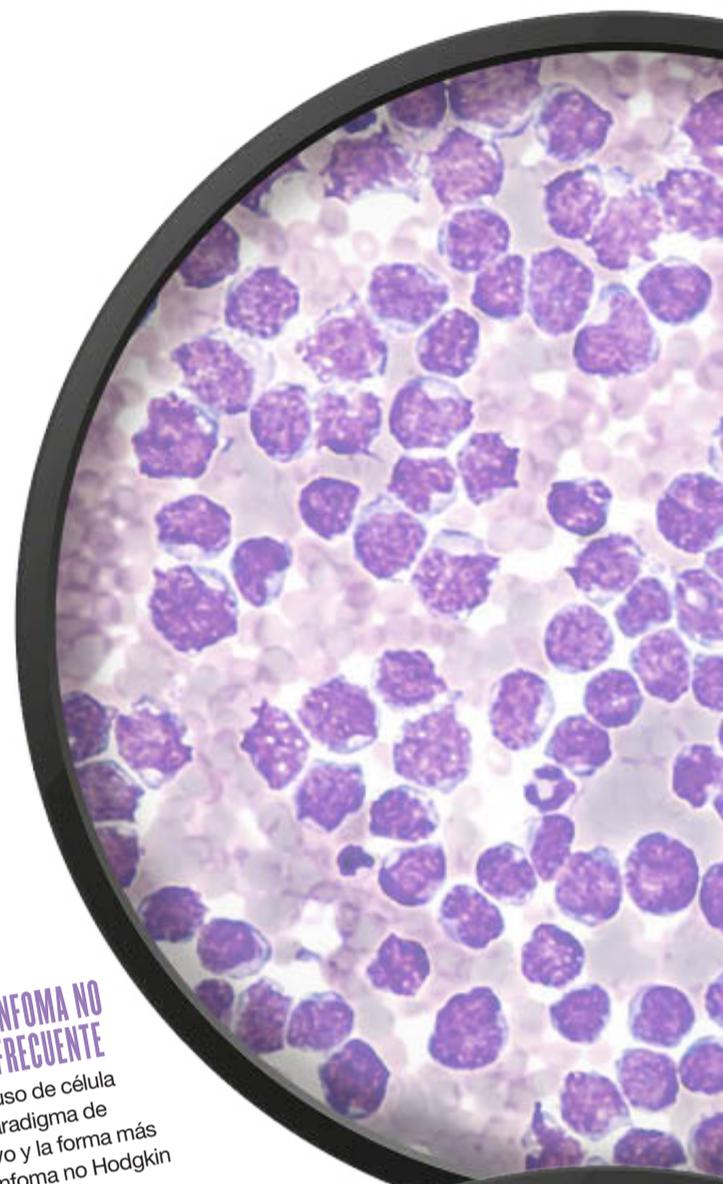
Si el último congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) recogió las primeras evidencias de estudios clínicos que invitan a desplazar al trasplante de médula ósea en favor de la terapia CAR-T CD19 en la segunda línea de tratamiento de cierto grupo de pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), en el congre-

LA FORMA DE LINFOMA NO HODGKIN MÁS FRECUENTE

El linfoma B difuso de célula grande es el paradigma de linfoma agresivo y la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LHN) entre los adultos. Su incidencia se cifra en unos 2.900 casos anuales en España; estos pacientes se diagnostican con una mediana de edad en torno a la cincuenta.

MIELOMA MÚLTIPLE, TODAVÍA SIN TRATAMIENTO CURATIVO

El mieloma múltiple, una patología que supone un 10% de los tumores hematológicos, se ha beneficiado en los últimos años con la irrupción de tratamientos que han duplicado la supervivencia; sin embargo, las recaídas son todavía frecuentes en esta enfermedad que tampoco tiene un tratamiento curativo.



CAR-T CONTRA LAS RECAÍDAS EN EL LINFOMA DEL MANTO

El linfoma de células del manto es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin, que surge en la "zona del manto" del ganglio linfático y afecta sobre todo a hombres mayores. Suele detectarse en fases avanzadas, con más probabilidad de recaer tras múltiples líneas de tratamiento; de ahí la relevancia de terapias que aporten respuestas duraderas.

fue más de tres veces superior (47,8% frente a 15,1%, respectivamente).

De igual forma, el estudio mostró tasas de respuesta completa en los pacientes tratados con la terapia avanzada de más del doble que las del grupo con el tratamiento convencional (75% frente a 33%). La supervivencia global también resultó prolongada en el brazo de la terapia CAR-T en comparación con el brazo del tratamiento convencional (HR, 0,517), según se expuso en el congreso.

"Son datos equiparables, si no mejores, que los de pacientes más jóvenes", comenta Joaquín Martínez. Para Manuel Espeso, estos hallazgos refuerzan la idea de que "a la hora de indicar la terapia CAR-T no hay que mirar la edad, sino la situación en la que se encuentra el paciente. En nuestra experiencia, han tenido resultados peores pacientes más jóvenes, mientras que los pacientes mayores han evolucionado muy bien", apostilla este especialista, cuyos enfermos con linfoma -hasta ahora referidos a otro hospital infusor, pero que ya podrán tratarse en este hospital, gracias a la acreditación ministerial- han alcanzado una respuesta en el 80% de los casos.

La cifra es superior a la referida en los ensayos clínicos pivotaes y en estudios en vida real, por eso el hematólogo no puede ocultar su satisfacción y el orgullo por un trabajo en equipo multidisciplinar (Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Medicina Interna, Inmunología, Enfermería, entre otros departamentos involucrados).

El secreto de este *buen hacer*, opina, "es estar pendiente del paciente. En cuanto no funciona la primera línea o tienes una sospecha de la evolución, hay que hacer las pruebas y preparar la documentación. Yo prefiero enviar una terapia CAR-T un viernes por la noche antes que un lunes por la mañana, porque aquí todo el tiempo cuenta".

La edad media de un linfoma no Hodgkin está en los 67 años; la indicación para recibir un tratamiento con CAR-T no debe estar condicionada por cuántos años tiene un enfermo, insiste Manuel Espeso, "sino por su estado funcional y por lo que indiquen las pruebas específicas, entre ellas, por supuesto, la escala geriátrica. De igual forma, tampoco deberíamos descartar *a priori* a los pacientes candidatos por las comorbilidades. Enfermos con VIH o con una colestasis disociada pero con un nivel aceptable de las transaminasas pueden beneficiarse también de este tratamiento. Ese es un mensaje importante que podemos llevarnos de este congreso", sentencia este hematólogo.

Respuesta duradera en linfoma de células del manto refractario o en recaída

Otro es la confirmación de los buenos resultados a casi tres años (35,6 meses para ser exactos) de la terapia CAR-T en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) refractarios. Son los resultados de seguimiento más largos que arroja una CAR-T en el linfoma del manto hasta la fecha. Un 68% de los pacientes que recibieron brexucabtagén autoleucel (más conocido por el nombre comercial *Tecartus*) alcanzaron respuesta completa; la mediana de supervivencia global de los pacientes tratados fue de 46,6 meses, un dato que indica que este tipo de tratamiento puede inducir respuestas duraderas en el tiempo.

"Un 68% de respuesta completa en pacientes con LCM refractarios es muy llamativo, supone salvar la vida de estos enfermos", recalca Manuel Espeso, quien espera poder contar con esta herramienta terapéutica para sus pacientes. "Cuanto antes pongas el tratamiento, mejor irá, porque menor será la progresión del paciente".

Esta terapia CAR-T también ha mostrado en un estudio altas tasas de respuesta duradera (respuesta completa del 73,1%) y una mediana de supervivencia global de 25,4 meses en un seguimiento a dos años en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante o refractaria (LLA-B).

Precisamente sobre leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños acaban de conocerse -en la reunión de la Asociación Europea de Hematología (EHA), celebrada seguidamente tras ASCO- los resultados a cinco años del estudio pivotal con la primera terapia CAR-T aprobada por la agencia estadounidense (FDA). La CAR-T CD19 tisagenlecleucel (*tisa-cel*) en pacientes con LLA pediátrica y de adultos jóvenes ha registrado una tasa de supervivencia global a cinco años fue del 55% y una supervivencia libre de eventos del 42%.

Mieloma múltiple: expansión de las

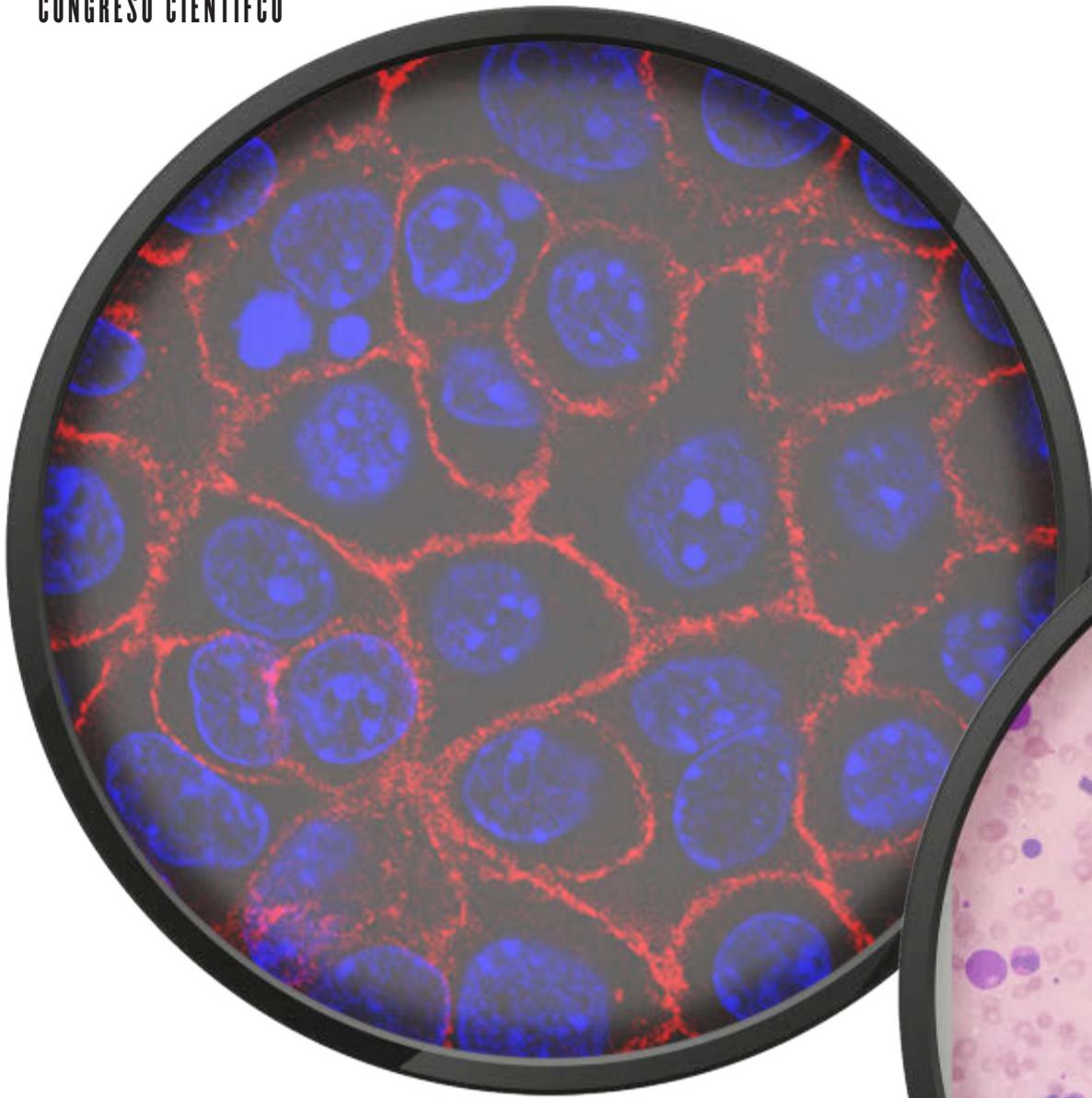
so americano (mundial, en la práctica) de oncología, se aportan evidencias para que este tratamiento llegue a todo paciente que lo necesite, independientemente de la edad.

Así lo destaca a DIANA Manuel Espeso de Haro, hematólogo del Hospital Regional Universitario de Málaga, centro que también acaba de sumarse a la segunda ronda de acreditación de hospitales para administrar CAR-T en España, en una selección realizada entre una veintena de hospitales de toda España.

La edad es solo un número: hay un beneficio claro en los pacientes con linfoma B de célula

grande mayores de 65 años

Tanto Manuel Espeso como Joaquín Martínez apuntan a los datos aportados en un estudio, presentado en esta reunión de ASCO sobre pacientes con LBDCG en recaída o refractario tratados con una de las CAR-T CD19 comercializadas en España (axicabtagén ciloleucel, *axi-cel*). El subanálisis de este ensayo, centrado en pacientes con más de 65 años, demostró que esta terapia fue superior al estándar de tratamiento (basado en quimio-inmunoterapia de rescate seguida de quimioterapia a dosis altas y trasplante de células madre en los pacientes que responden) con una mediana de supervivencia libre de eventos ocho veces mayor (21,5 meses frente a 2,5 meses, respectivamente); la tasa de supervivencia libre de eventos estimada a 24 meses también



CAR-T conocidas y la propuesta de otras nuevas

En mieloma múltiple, Joaquín Martínez ha destacado grandes avances en diferentes tratamientos "que están transformando la clínica en esta enfermedad", y en concreto en el ámbito de las terapias avanzadas ha aludido a los datos positivos de una terapia CAR-T que incluye dos anticuerpos de dominio único frente al antígeno de maduración de células B (BCMA), el fármaco ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel).

Según los resultados expuestos en el congreso con este tratamiento a casi 28 meses (27,7), los pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, que habían recibido líneas de tratamiento previas (en las que se incluían un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38), presentaron una tasa de respuesta global del 98%, alcanzando un 83% respuesta completa estricta. Estos resultados son valorados por los hematólogos como un indicio de que la terapia CAR-T puede alcanzar respuestas muy significativas y duraderas en

LA INMUNOTERAPIA CELULAR 'LLAMA A LA PUERTA' DEL CÁNCER SÓLIDO

Una de las grandes dificultades para avanzar con la terapia CAR-T en los tumores sólidos es dar con los antígenos tumorales que sean específicos y no planteen un riesgo para otras células no malignas donde puedan expresarse. Es lo que se está intentando con algunas dianas que han permitido diseñar y ensayar en fase I la terapia celular para sarcoma de tejidos blandos y ciertos tipos de cáncer gástrico y de páncreas.

pacientes que han recibido un número considerable de tratamientos previos.

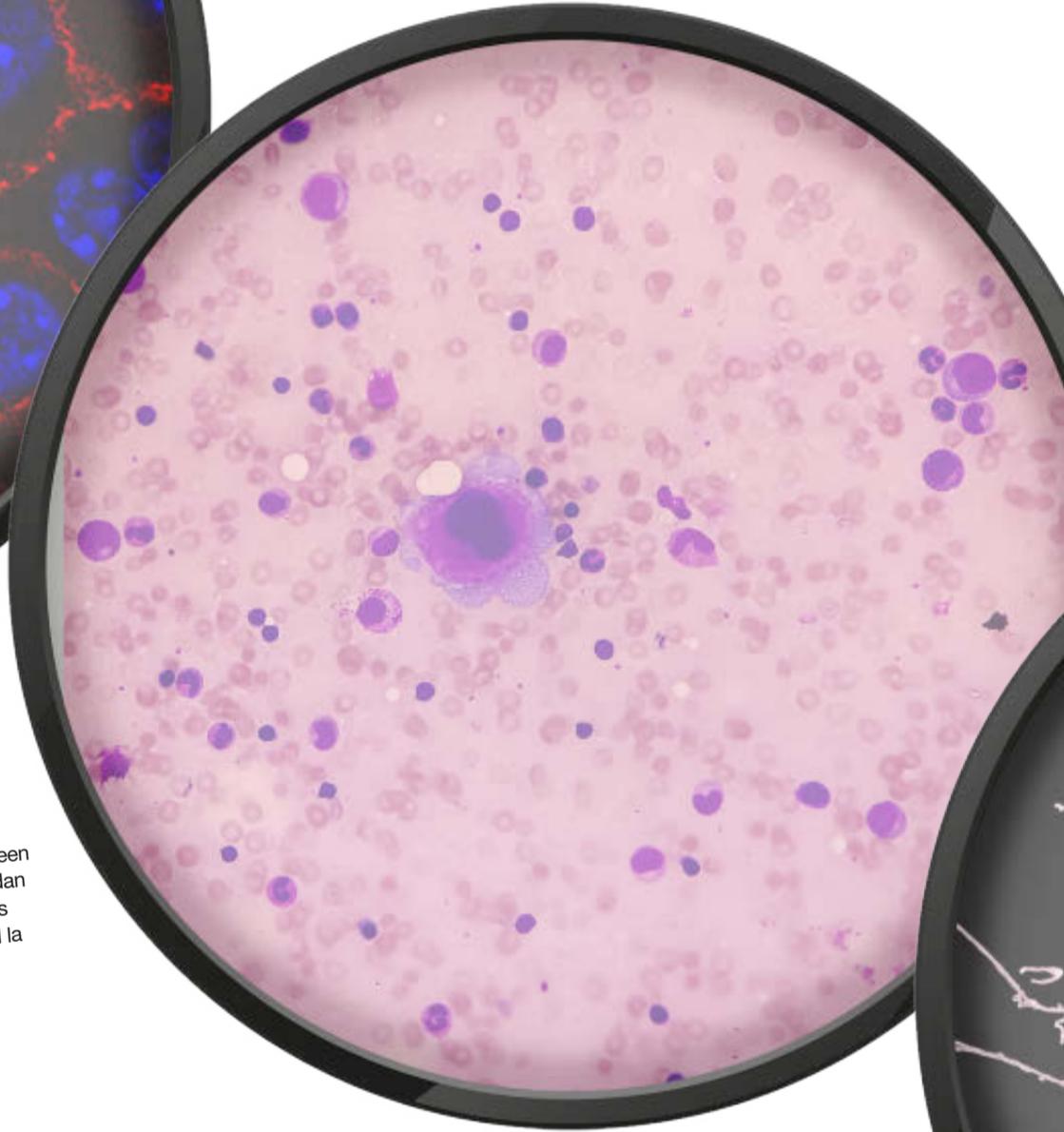
También para tratar el mieloma múltiple refractario ya se han empezado a ensayar nuevas CAR-T, cuyas primeras impresiones se han dado a conocer en ASCO. Los nuevos fármacos propuestos, todavía en fase I de estudio clínico, han refinado su tecnología con el objetivo de inducir remisiones más sólidas en estos pacientes. Lo que podría ser una nueva generación de CAR-T utiliza el denominado D-Domain para optimizar la unión con la diana BCMA; otros buscan territorios vírgenes, como dirigirse a la molécula GPRC5D, o bien combinan dos en el mismo CAR-T (una terapia dual frente a CD19 y BCMA). El tiempo dirá si este tipo de tratamientos llega finalmente a la práctica clínica.

La vía alogénica se explora con células NK y linfocitos gamma-delta

La reunión científica ha aportado pistas sobre terapias celulares alogénicas, a partir de linfocitos de donantes en lugar de obtenidos de los propios pacientes. Joaquín Martínez comenta a este medio varios de esos ensayos -todavía en las fases I y II- en los que se han obtenido resultados esperanzadores y sin una toxicidad destacable con respecto a las ya descritas con esta terapia.

LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA AFECTA SOBRE TODO A NIÑOS, Y CON DUREZA A LOS ADULTOS

La leucemia linfoblástica aguda es un tipo agresivo de cáncer hematológico que también puede afectar a ganglios linfáticos, bazo, hígado y sistema nervioso central, entre otros órganos. Cada año se diagnostican 3.300 personas en Europa; el 60% de ellos aparecen en menores de 20 años, aunque la supervivencia a esta enfermedad es especialmente escasa entre los adultos.



Precisamente, Martínez ha participado en la reunión anual de ASCO en una mesa sobre la inmunoterapia celular en cánceres hematológicos, donde se han dado a conocer algunos de los resultados de esos ensayos.

Una de las opciones se basa en el uso de la célula asesina natural o *natural killer* (NK), obtenido de la sangre del cordón umbilical. Las células NK son linfocitos que rastrean células tumorales o infectadas por virus. El grupo de Joaquín Martínez es uno de los pocos a nivel mundial que está trabajando en esta aplicación clínica de este tipo celular, con el que esperan iniciar un ensayo clínico en mieloma múltiple refractario a finales del próximo año.

En el estudio que ha presentado Samer Ali Srouf, profesor de Terapia Celular y Trasplante de Célula Madre en la Univer-

sidad de Texas del Centro del Cáncer M.D. Anderson (Houston), se explora el uso de las células NK de la sangre del cordón umbilical, apoyadas en tratamientos que mejoran su función y citotoxicidad frente a mieloma. Se trata de un ensayo en fase II que muestra que los linfocitos NK pueden ser la base para un tratamiento combinado con quimioterapia en mieloma múltiple de especial pronóstico. "A pesar de la introducción de varias moléculas nuevas durante la última década, los pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo continúan teniendo resultados relativamente malos", destacó el investigador, de ahí el interés por encontrar nuevas opciones para esos enfermos.

Un total de treinta pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo recibieron células NK ex-

pandidas más el anticuerpo monoclonal elotuzumab, lenalidomida (un fármaco inmunomodulador) y altas dosis del quimioterápico melfalán antes del trasplante autólogo de células madre.

Tres meses después del trasplante, el 97% de los pacientes lograron al menos una respuesta parcial, incluyendo un 76% con respuesta completa; un 75% eran negativos para la enfermedad residual mínima. En una mediana de seguimiento de 26 meses, solo cuatro pacientes progresaron.

A los dos años, la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 83% y la de supervivencia general, del 97%. En el estudio no se observaron efectos adversos graves inesperados atribuibles a las células NK. Todo ello hace concluir a estos investigadores que los linfocitos NK expandidos derivados de cordón umbilical "con elotuzu-

mab/lenalidomida, quimioterapia y trasplante autólogo dan como resultado respuestas hematológicas y en enfermedad mínima residual excelentes y duraderas en pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo, con tasas de supervivencia general y libre de progresión que se comparan favorablemente con los resultados publicados para estos pacientes".

Otra opción dentro de la estrategia alogénica es la que emplea células gamma-delta a las que se incorpora un receptor de antígeno quimérico (CAR). Por primera vez se ha presentado un ensayo clínico en fase I con esta propuesta, que ha logrado la remisión completa en seis de ocho pacientes con linfoma de célula B refractarios a varios tratamientos, entre ellos incluso la propia terapia CAR-T dirigida a CD19.

Como explica Joaquín Martínez, las células T gamma-delta

son un subtipo de linfocito T que expresa receptores independientes del complejo principal de histocompatibilidad, lo que reduce el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped. Estas células se aíslan de sangre periférica para transducirlas un CAR. El producto, llamado ADI-001, también tiene funciones efectoras citotóxicas innatas y adaptativas para complementar la orientación de receptor antigénico, lo que potencialmente mejora su eficacia y reduce la posibilidad de escape del tumor debido a la pérdida de antígeno, según señalan los autores del estudio presentado en ASCO.

En el trabajo, que expuso Sattva S. Neelapu, profesor del Departamento de Linfoma y Mieloma en la Universidad de Texas del M.D. Anderson, se evaluaron finalmente ocho pacientes. "Las respuestas a ADI-001 en esta población de pacientes con linfoma resistente al tratamiento y muy pretratados, incluso en aquellos previamente tratados con CAR-T anti CD19, son muy prometedoras", afirmó Neelapu. "Estos resultados sugieren el potencial de que la terapia de células T gamma-delta con CAR lista para usar sea una posibilidad de tratamiento eficaz para los pacientes con linfoma de células B".

Los enfermos del ensayo tenían una mediana de edad de 62 años y habían recibido una mediana de 4 terapias previas. El tratamiento fue bien tolerado y la mayoría de los eventos relacionados fueron de grado 1 o 2. Se registraron dos casos de síndrome de liberación de citocinas y uno de síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias; no hubo casos de enfermedad de injerto contra receptor ni toxicidad limitante de la dosis.

"Las células T gamma delta CAR ADI-001 fueron bien toleradas, con un perfil de seguridad favorable y una eficacia preliminar alentadora. Los pacientes que lograron respuesta completa en el día 28 parecían estar libres de enfermedad durante el seguimiento posterior de tres meses", concluyen estos investigadores.

La promesa de la inmunoterapia celular alcanza a

Los tumores sólidos

Más allá de los tumores hematológicos, hay una intensa investigación para desarrollar terapias celulares efectivas para los cánceres sólidos. Una de esas líneas de trabajo se centra en los linfocitos T modificados con receptor de células T (TCR, en sus siglas en inglés) que se dirigen a NY-ESO-1, una proteína a menudo sobreexpresada en ciertos cánceres, como el sarcoma. Uno de esos estudios, presentado por Xing Zhang, de la Unidad de Oncología Médica de Melanoma y Sarcoma de la Universidad Sun Yat-sen, en China, analizó la seguridad de TAEST16001 como tratamiento de cierto tipo de sarcoma de tejido blando. La terapia consiste en células T autólogas modificadas genéticamente para que expresen un receptor de linfocitos T que se dirige al antígeno NY-ESO-1, presente sobre todo en el cáncer de testículo. "Se sabe que el sarcoma de tejidos blandos expresa altos niveles de NY-ESO-1, lo que lo convierte en un objetivo prometedor para esta nueva terapia celular", afirmó Xing Zhang durante la presentación.

El trabajo se centró en doce pacientes (siete varones, con una edad media de casi 40 años) para evaluar la seguridad y la escalada de dosis de la terapia celular. Los pacientes presentaban sarcoma de tejido blando no resecable avanzado. Se sometieron a aféresis para aislar a los linfocitos T; esos se expandieron *in vitro* después de realizar una transducción con un vector lentiviral que contenía TCR dirigido a NY-ESO-1. Una vez se infundieron las células resultantes, los pacientes recibieron una inyección subcutánea de interleucina-2 durante 14 días, con el objeto de promover su activación.

Los eventos adversos que se registraron con más frecuencia fueron linfopenia de grado 3 (en los doce pacientes); leucopenia; neutropenia, y anemia. Dos pacientes presentaron síndrome de liberación de citosinas en grado 2, que se resolvió con el tratamiento sintomático. Ninguno de ellos sufrió neurotoxicidad o eventos adversos graves relacionados con la infusión de células. El estudio revela una tasa de respuesta global del 41,7%, en la que se incluye a cinco pacientes con una respuesta parcial a la terapia y otros cinco con enfermedad estable. En los dos restantes hubo progresión de la enfermedad. La mediana de duración de la respuesta de 14,1 meses.

Encontrar antígenos tumorales específicos que puedan ser atacados por las células CAR-

T en los tumores sin que la expresión de esas moléculas en células no malignas provoquen una toxicidad indeseada es uno de los retos en el diseño de inmunoterapia celular contra el cáncer sólido. Otro de los antígenos que se están investigando en fase clínica es CLDN18.2. Esta molécula se expresa especialmente en la mucosa gástrica y el epitelio intestinal, así como en diversos cánceres, sobre todo localizados en el tracto gastrointestinal.

En la reunión se han presentado los resultados del tratamiento con células CAR-T dirigidas a CLDN18.2, y denominadas terapia CT041, en un ensayo en fase Ib para doce pacientes con adenocarcinoma gástrico y pancreático avanzado positivo para CLDN18.2 tratados previamente; todos habían recibido tres líneas de tratamiento y, algunos, cuatro o más líneas de quimioterapia.

En el estudio, dirigido por Gregory P. Botta, del Centro de Cáncer Moores de la Universidad de California San Diego Health, la tasa de respuesta global fue del 33%, que incluye una respuesta completa en un paciente con cáncer gástrico metastásico. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis ni casos de síndrome de liberación de citocinas de grado 3 o superior, síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), hemorragia gastrointestinal o lesión aguda de la mucosa gástrica. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses y la de la supervivencia global, de 10,8 meses, un dato que hace concluir a estos investigadores la conveniencia de realizar estudios más amplios en tumores sólidos que expresen CLDN18.2.

También frente a CLDN18.2 se ha construido otro fármaco CAR-T con la peculiaridad de que también se dirige a un segundo antígeno, NKG2DL. Este CAR-T biespecífico (CLDN18.2 y NKG2DL) se ha estudiado en líneas celulares de cáncer gástrico, así como en muestras de tumores de pacientes, positivos para los dos antígenos.

Los investigadores que han desarrollado esta CAR-T en tándem (células Tan-CAR-T, lo han denominado), coordinados desde el Departamento de Oncología del Hospital Primero de Nanjing, en China, concluyen que el fármaco reconoce con eficacia ambos antígenos y exhibe un efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo*, hallazgos que apoyan un ensayo clínico en pacientes con tumor gástrico a los que no llegan los tratamientos actuales, y, quizá, el inicio de una nueva opción para otros cánceres sólidos.



CÉLULAS NK, LA BASE PARA UN TRATAMIENTO ALOGÉNICO

La gran ventaja de las células *natural killer* (NK) con respecto a los linfocitos T empleados como terapia autóloga es su potencial uso alogénico, sin riesgo de enfermedad de injerto contra receptor (EICH), ni la necesidad de intervenir genéticamente para neutralizar los receptores que median en la enfermedad. Además, podrían estar siempre disponibles; no habría que esperar para su preparación.

UN ESTUDIO PILOTO ABRE UNA VÍA A LAS CAR-T EN LUPUS

LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T SE EXPLORA en enfermedades no oncológicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Un estudio presentado en el último Congreso Europeo de Reumatología (Eular) ha aportado datos prometedores en pacientes con LES que no han obtenido respuesta a ningún tratamiento previo. El trabajo, coordinado por Georg Schett, del Departamento de Reumatología e Inmunología de la Universidad Friedrich-Alexander de Erlangen-Núremberg, en Alemania, recoge datos de seguimiento a diez meses en cuatro pacientes con LES refractario a cualquier tratamiento. "Todos los pacientes tenían LES grave activo con fracaso del tratamiento estándar que incluía esteroides, hidroxicloroquina, micofenolato, ciclofosfamida, inmunoglobulinas intravenosas, rituximab y belimumab antes de la administración de células CAR-T CD19", indican los investigadores de este estudio piloto.

INMUNOTERAPIA CELULAR EN LINFOMA DE HODGKIN

EL PRIMER ENSAYO CON UN MEDICAMENTO de inmunoterapia CAR-T producido por el Hospital de Sant Pau, de Barcelona, pionero en Europa por sus características (es un CAR-T30 y se llama HSP-CAR30) y tercero del mundo (en Estados Unidos otros dos centros están probando terapias similares), para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico y también para no-Hodgkin T CD30+ en recidiva o refractario, ha finalizado la fase I con éxito, según ha asegurado el propio centro.

El proyecto está liderado por Javier Briones, jefe de la Unidad de Hematología Clínica del Servicio de Hematología del Hospital de Sant Pau y director del Grupo de investigación de Inmunoterapia Celular y Terapia Génica del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau-IIB-Sant Pau.

En la fase I del ensayo, aprobado por la Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps), han participado 10 pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma T, refractarios a todos los tratamientos convencionales aprobados. Los pacientes tratados son de diferentes comunidades autónomas (Cataluña, Andalucía, Asturias, Galicia, Castilla y León y Valencia) y de otros países europeos (Italia, Austria y Polonia).

Un paciente experimentó una remisión sostenida sin fármacos con pérdida completa de anticuerpos ANA y dsDNA, a pesar de la reaparición de células B a los 6 meses; otro también presentó pérdida completa de anticuerpos antinucleares, con células B aún no recuperadas, mientras que los dos restantes, bajo un período de observación más corto, están en remisión clínica. Todos pudieron suspender los medicamentos específicos para el LES, incluidos los glucocorticoides, y según indicó Schett, no se ha producido ningún brote de LES hasta el momento.

El ensayo ha mostrado también la seguridad del tratamiento, al no desarrollar ningún paciente síndrome neurotóxico, infecciones ni otra toxicidad grave. "Hoy en día aún no está disponible para este tipo de pacientes, pero parece ser un tratamiento prometedor y esperemos que se confirmen a largo plazo estos resultados para poder utilizarlo en la práctica en el futuro", indica Carlos de la Puente Bujidos, reumatólogo del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, en el marco de *Lo Mejor de Eular Review 2022*, organizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER).

Los resultados de esta fase acaban de ser presentados en el Congreso de la Sociedad Europea de Hematología (EHA2022), en Viena. Briones ha precisado que la CAR-T30 se está probando en mayores de 18 años y que, aunque todos los pacientes del ensayo en fase I respondieron de manera positiva y la terapia demostró ser segura (toxicidad muy baja), solo la mitad lo hicieron de manera completa (remisión total), pero hay que pensar que se trata de enfermos que ya han sido tratados con todas las alternativas disponibles y esta es la última opción. De hecho, dos fallecidos registrados lo fueron no a causa del innovador tratamiento, que se administra en una sola infusión, sino por la progresión de la enfermedad.

EJERCICIO, UNA 'POLIPÍLDORA' EN TRASPLANTE

EL EJERCICIO TERAPÉUTICO EN EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA CUENTA YA CON UNA GUÍA ESPECÍFICA. 'A PRIORI', SIN SOSLAYAR CIERTAS PECULIARIDADES, EL BENEFICIO DE ESTA ACTIVIDAD FÍSICA SERÍA EXTRAPOLABLE AL ÁMBITO DE LA TERAPIA CAR-T

POR RAQUEL SERRANO
FOTO AGEFOTOSTOCK

EL EJERCICIO TERAPÉUTICO tiene un impacto positivo significativo en la calidad de vida del paciente trasplantado de progenitores hematopoyéticos (TPH). Diversos estudios demuestran que mejorar la fuerza muscular y el estado cardiopulmonar antes de un TPH alogénico influye positivamente en el mantenimiento de la función física después del tratamiento.

La *Guía de Ejercicio Terapéutico para Pacientes Trasplantados de Médula Ósea*, que se ha presentado a los profesionales en la Reunión Anual del Grupo Español de Tras-

plante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH), entidad perteneciente a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), tiene por objetivo dotar al paciente de una herramienta útil que le permita estar activo durante todo el proceso de TPH y reivindica la generalización de programas multidisciplinares de ejercicio terapéutico en todos los hospitales de España.

"El ejercicio se define, en muchos estudios e investigaciones, como una *polipíldora* por los múltiples beneficios que ejerce sobre el paciente trasplantado. El ejercicio tera-

péutico, adecuado y diseñado en función del tratamiento y las características de cada paciente, no solo puede reducir la fatiga inducida por el cáncer, favorecer la metabolización de la medicación y mejorar la adherencia al tratamiento quimioterápico. Su influjo positivo se extiende al sistema muscular, las funciones respiratoria y cardiovascular y al refuerzo de la función inmune, sin olvidar el apoyo que supone frente al estrés o la depresión en este tipo de enfermos", según Antonio Chamorro, coordinador de Fisioterapia, Terapia Ocupacional y Estimulación del Hospital Álvaro Cunqueiro, de Vigo.

Sobre si los efectos positivos de la actividad física en los TPH sería extrapolable a los pacientes que reciben terapia celular con CAR-T, los especialistas consideran que *a priori* y en líneas generales sí sería posible, aunque habría que tener en cuenta las toxicidades neurológicas de las CAR-T.

"Las toxicidades asociadas son distintas, pero podría ser beneficioso teniendo en cuenta que las estrategias en trasplante alogénico, sobre todo, suelen ser más agresivas, aunque todos los programas diseñados para la adecuación física mejoran la capacidad de respuesta terapéutica", indica Anna Sure-



da, presidenta de GETH y de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético, quien ha dejado entrever la posibilidad de desarrollar otra guía de ejercicio terapéutico para pacientes que reciben CAR-T.

En este sentido, María Jesús Pascual, directora del Programa de TPH y Terapia Celular del Hospital Regional de Málaga, matiza que en el caso de los pacientes CAR-T, "muy tratados y en los que el tratamiento nuevo se lleva a cabo de una forma hiperrápida, tal vez, el diseño de su actividad física sería *a posteriori* y no de forma previa a la terapia".

"En estos casos", puntualiza Antonio Chamorro, "se precisaría probablemente un programa híbrido en el que se conjugaría ejercicio e intervención de fisioterapia, según el estado y necesidades del paciente y teniendo en cuenta la neurotoxicidad".

Sobre la reciente incorporación de los nuevos centros autorizados para llevar terapia CAR-T en España, María Jesús Pascual, cuyo hospital, el Regional de Málaga, se ha incorporado a esta nueva lista, ha mostrado su satisfacción -"estamos calentando motores para poner en marcha la estrategia"-, ya que supone un "avance para Málaga y para Andalucía".

SEGUNDA OLA DE ACREDITACIÓN DE CENTROS CAR-T. Más crítica, aunque con similar emoción, se ha mostrado Anna Sureda. A pesar de que reconoce que esta segunda ola de acreditaciones mejora la accesibilidad del paciente a estos tratamientos y distribuye de forma más homogénea los centros acreditados CAR-T en la geografía española y con respecto a su población, considera que aún estamos lejos de la situación de países como Reino Unido, Francia, Alemania o Italia, con los que España ya estaba anteriormente en clara desventaja.

"Esta segunda ola de acreditaciones intenta equiparar centros y sus poblaciones, tal y como ocurre en otros países europeos, pero aún no nos sitúa en el mismo puesto".

El tratamiento con CAR-T es muy novedoso y requiere de un abordaje multidisciplinar con la presencia e incorporación de profesionales especializados en neurología, inmunología, farmacia hospitalaria, entre otros, para "aprender aspectos nuevos, desde luego. Pero en España esta terapia puede realizarse de forma adecuada en más centros. Tenemos que ir a por la tercera, como en Reino Unido, y a por la cuarta ola de acreditaciones. Y ello puede ser en un futuro no lejano", considera la presidenta de GETH.

DE CÉLULA MADRE A EPITELIO DE RETINA, PASO A PASO

UNA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO más prometedoras para la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es reemplazar las células del epitelio pigmentario de la retina envejecidas y degeneradas por otras nuevas, cultivadas a partir de células madre embrionarias humanas. Las nuevas células epiteliales nutrirán y mantendrán así con más eficiencia a las células fotorreceptoras del ojo (conos y bastones).

Los científicos han propuesto varios métodos para convertir las células madre en epiteliales pigmentarias, pero todavía hay grandes barreras para lograrlo; por ejemplo, algunos protocolos tardan meses, y otros pueden tardar hasta un año. Para afinar más el proceso de dife-

renciación, un grupo de la Escuela Politécnica Federal de Lausanne (Suiza), conocida por sus siglas en francés EPFL, ha examinado lo que ocurre en todo el tiempo que dura el proceso a nivel de una sola célula; para ello utilizaron la técnica de secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq).

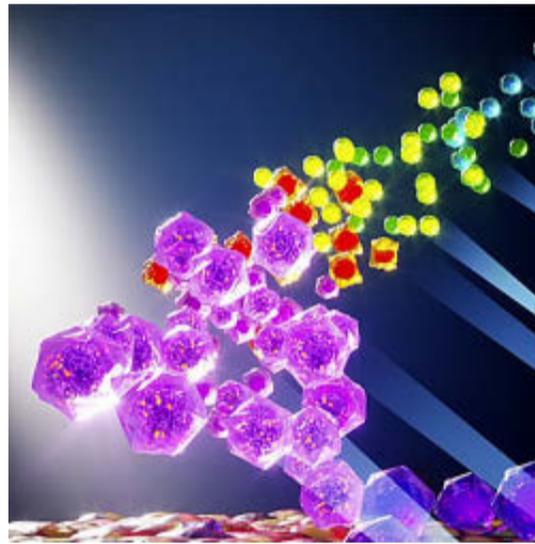
"Sabemos que pueden producir células de pigmento retiniano, pero sigue siendo un misterio cómo evolucionan las células hasta ese estado", afirma Gioele La Manno, uno de los investigadores que han

participado en este estudio, que se publica en *Stem Cell Reports*. "El camino hacia la madurez podría ser tan importante como el estado final, por ejemplo, para la seguridad del tratamiento o para mejorar la pureza celular y reducir el tiempo de producción", añade.

En el análisis del protocolo de desarrollo propuesto, en el camino para convertirse en células del epitelio, las células madre pasan por un proceso muy similar al desarrollo embrionario temprano, en concreto adoptaron el patrón que forma el tubo neural del embrión,

a su vez el germen de lo que será el cerebro y los sistemas sensoriales de visión, audición y gusto. Después de ese patrón, las células madre comenzaron a madurar en epiteliales.

El trabajo demostró que este sistema no solo produce una población de células del epitelio pigmentario pura, sino que esas células obtenidas pueden continuar madurando incluso después de haber sido trasplantadas en el espacio subretiniano.



TERAPIA GÉNICA PARA EL SÍNDROME DE BRUGADA

EL SÍNDROME DE BRUGADA ES UNA PELIGROSA y potencialmente mortal enfermedad cardíaca. En la actualidad no existen tratamientos curativos y las opciones que hay se centran en tratar las complicaciones derivadas de él. Alrededor del 25% de estos pacientes se identifican por una mutación genética del canal de sodio, en el gen *SCN5A*. Usando esta mutación como diana, un grupo de investigadores dirigidos por Gang Yu ha desarrollado una novedosa terapia génica que ha obtenido resultados prometedores en modelos de ratón.

Los resultados de esta investigación se publican en la revista *Science Translational Medicine* y suponen un primer paso hacia la búsqueda de un tratamiento curativo de este síndrome, lo que supondría todo un hito. "Sin duda es algo prometedor y podría ser muy importante para un subgrupo de pacientes que presentan esta mutación genética. No es

la solución para todos, pero si se consigue probar esto mismo en modelos de animales más grandes comparables al corazón humano podría llegar a plantearse como un tratamiento curativo", explica Andreu Porta-Sánchez, médico e investigador de la Unidad de Arritmias del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (Idibaps).

La investigación que ha dirigido Gang Yu, de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong (China), comenzó con la creación de un modelo de ratón para el síndrome, un primer paso crucial para el trabajo posterior. "En este sentido es muy interesante, pues han inducido una mutación en uno de los genes que codifica el canal de sodio, que es el responsable en parte del síndrome de Brugada. Con esto han conseguido reproducir de forma bastante razonable ciertos aspectos de la enfermedad en ratones", comenta Andreu Porta-Sánchez.

De esta forma, se logró por ejemplo que los ratones tuvieran una mayor incidencia de arritmias, tanto ventriculares como auriculares, y también una mayor incidencia de muer-

te súbita. El modelo, no obstante, no es perfecto y algunos aspectos de la enfermedad no se lograron recapitular tan bien como en humanos. "Esto puede ser inherente a las diferencias del corazón del ratón con respecto al corazón humano", añade Porta-Sánchez.

UN GEN DEMASIADO GRANDE.

Una vez que el equipo de investigadores ya contaba con el modelo de ratón, desarrollaron la terapia génica que pudiera combatir la enfermedad. En este paso el grupo de Gang Yu topó con la dificultad de que la secuencia de *SCN5A* es demasiado grande para poder emplear un vector viral habitual en las terapias génicas actuales y que es el encargado de introducir la proteína que corrige la mutación. "Para superar esta dificultad han corregido uno de los componentes que se encarga del transporte de esta proteína a la membrana celular. Y, consiguiendo eso, han logrado mejorar la expresión en la membrana celular de los canales de sodio normofuncionantes", añade el investigador del Idibaps. El equipo de investigadores propone incluso que esta misma técnica podría utilizarse para el tratamiento de otras arritmias.



La reciente designación de 14 nuevos hospitales de referencia en el SNS para la administración de CAR-T supone un paso adelante para una mejor accesibilidad a estas terapias avanzadas y una distribución más homogénea por toda la geografía española de los centros autorizados. El presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Ramón García Sanz, sostiene que, con el aprendizaje adecuado, esta estrategia terapéutica puede ser realizada, con seguridad y éxito, por muchos más centros de los que ahora están acreditados en España, y que probablemente en un futuro no muy lejano se haga necesaria una tercera y hasta una cuarta designación de más centros de referencia para su administración

RAMÓN GARCÍA SANZ
PRESIDENTE DE LA SEHH

LA RED ESPAÑOLA DE TERAPIAS AVANZADAS SE HACE MÁS FUERTE EN ESPAÑA

PARA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (SEHH) es una gran noticia la reciente designación de 14 nuevos hospitales de referencia para administrar terapia CAR-T. En total, ya son 26 centros hospitalarios los que conforman la Red Nacional de Terapias Avanzadas del Sistema Nacional de Salud, donde se puede administrar la revolucionaria inmunoterapia CAR-T frente al cáncer hematológico o, lo que es lo mismo, linfocitos T autólogos (del propio paciente) que han sido modificados genéticamente para que expresen en su superficie un receptor quimérico que, por una parte, reconoce las células tumorales de los pacientes y, por otro lado, estimula y activa otros linfocitos T y células del sistema monocítico-macrofágico.

El impacto de esta decisión está por ver, ya que apenas han pasado unas pocas semanas desde el anuncio ministerial, pero será positivo sin duda. Las células CAR-T han demostrado ser estrategias terapéuticas muy efectivas, y su desarrollo y mejora continuarán con fuerza en los próximos años. En breve tendremos nuevas indicaciones, se aplicarán en más cánceres hematológicos y se adelantará su uso a segundas y primeras líneas de tratamiento.

De entrada, esta segunda designación de centros mejora la accesibilidad a estas terapias avanzadas, aunque esto deberá ser monitorizado. En segundo lugar, se logra una distribución más homogénea de los centros CAR-T a lo largo de la geografía española, lo que favorece la equidad. Por último, se intenta equiparar la población de referencia de los centros acreditados a la de otros grandes países del entorno europeo, como Francia, Reino Unido, Alemania e Italia. España estaba en clara desventaja. Ahora está más cerca, pero es muy probable que sea necesaria una tercera y hasta una cuarta designación en un futuro no muy lejano.

NUEVO MODELO CLÍNICO. La terapia con células CAR-T es un tratamiento novedoso que requiere una formación específica y continuada por parte del equipo multidisciplinar que se ocupa de ella, así como la incorporación de nuevos perfiles en dichos equipos, como neurólogos, intensivistas e inmunólogos. Mientras se optimiza el modelo clínico en torno a estas terapias, hay que tener en cuenta que la mortalidad relacionada con la terapia CAR-T es inferior a la mortalidad relacionada con el trasplante hematopoyético autólogo, y significativamente inferior a la relacionada con el alogénico. Con el aprendizaje adecuado, es una estrategia terapéutica que puede ser realizada, con seguridad y éxito, por muchos más centros de los que están acreditados ahora mismo en España.

En el momento actual, hay tres constructos autólogos anti-CD19 aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con linfomas agresivos de células B grandes que fracasan tras dos líneas de tratamiento. En el caso de la leucemia aguda linfoblástica B en recaída o refractaria, los constructos autólogos anti-CD19 también han permitido mejorar de manera significativa las expectativas de curación de estos pacientes.

