

**SOBREVIVIR
GRACIAS
A LAS CAR-T**

Dimas Padilla ha hecho historia de la medicina en un ensayo que salvó su vida

**VIRUS VS.
CÁNCER**

La viroterapia se investiga frente a tumores graves, incluidos algunos pediátricos

ENERO 2020

DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

LA MUJER
QUE PUSO
EN MARCHA
LAS **CAR-T**
EN ESPAÑA

EL TRATAMIENTO CON CAR-T SUPERA LA FRONTERA DE LOS TRES AÑOS DE SUPERVIVENCIA

POR JAVIER GRANDA
REVILLA ORLANDO (EE.UU.)

CASI NUNCA SUCEDE QUE UN PACIENTE protagonice un congreso médico. Pero es que tampoco es habitual vivir el descubrimiento de un tratamiento totalmente nuevo, que ha transformado el curso natural de enfermedades en muchos casos incurables. Esto es lo que ha ocurrido con la terapia con células CAR-T (linfocitos T modificados para que expresen un receptor de antígeno quimérico). La infusión de estos linfocitos es hoy un exponente de las terapias avanzadas y de la medicina de precisión. El rostro de esta estrategia personalizada bien podría ser el del portorriqueño Dimas Padilla, uno de los pacientes re-

clutados para el ensayo con el que se demuestra supervivencia a tres años en el linfoma no Hodgkin metastásico, una malignidad para la que apenas existía esperanza.

Dimas se incorporó al estudio *ZUMA-1*, cuyos últimos resultados se han presentado de forma destacada en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) celebrado recientemente en Orlando (EE.UU.), y al que *DIARIO MÉDICO* ha asistido invitado por la compañía Gilead.

Este paciente fue diagnosticado de linfoma no Hodgkin en fase IV a los 37 años, con metástasis en pecho, abdomen, hígado y bazo.

“Tras muchos tratamientos con quimioterapia durante siete años y fallar diferentes trasplantes, estaba peleando por mi vida. Me hablaron entonces del tratamiento con células CAR-T. Conocí al doctor Frederick Locke y fui el último paciente que recluté del primer grupo experimental de 24 enfermos en el ensayo clínico. A los tres días de la primera infusión, mi cuerpo empezó a responder. Llevo tres años en remisión”, detalla a DM. De este primer grupo de pacientes, 15 respondieron bien y 12 de ellos tuvieron una respuesta completa. Esos resultados propiciaron la aprobación del axicabtagene ciloleucel de células

CAR-T por parte de la agencia reguladora estadounidense FDA.

Los efectos adversos fueron uno de los motivos de mayor preocupación. Como recuerda Dimas, “los médicos me lo advirtieron y sabía que tendría efectos secundarios. Entre otros, tuve fiebre de más de 40 °C, náuseas y temblores. Aparecieron el segundo día después de la infusión, perdí el conocimiento y acabé en cuidados intensivos. Pero el tratamiento comenzó a funcionar el tercer día y empecé a sentirme mejor a partir del octavo día. En un mes, estaba en casa”.

Otro efecto secundario de especial relevancia fue la pérdida de memoria, aunque la reversión fue

rápida. “No me acordaba ni de mi nombre, tuve que volver a aprender a escribir, se me había olvidado. Y Johanna, mi esposa, me traía rompecabezas infantiles de colores para activar mi cerebro”, explica. Para lograr la recuperación, Dimas recalca que fue fundamental realizar su rutina de ejercicios—cuando era posible— y nutrirse e hidratarse bien, así como ejercitarse en la piscina y tomar el sol. A los seis meses de la infusión, comenzó a llevar una vida totalmente normal.

“La respuesta al tratamiento de CAR-T fue muy rápida, en dos días”, relata Johanna, la esposa de Dimas. “Cuando le llevamos al

con análisis de sangre, PET y tomografía computarizada.

“No se me olvidará el día que me curé, porque vivíamos en la incertidumbre, como si camináramos sobre cascaritas de huevo. Mi oncólogo, el doctor Locke, me citó, me pidió que nos diéramos un abrazo y me dijo que estaba muy bien. Fue una felicidad para mí, para mi esposa y para él, como médico. Curiosamente, es muy seco y serio y no quería emocionarse. Y lo entiendo, iba dando buenas noticias de tres meses en tres meses y, al cumplir el año, me dijo literalmente que podía irme de la consulta y planear el resto de mi vida”, recuerda emocionado.

Tras el alta, tuvo que tener especial cuidado con gripes y catarros, por encontrarse el sistema inmune comprometido. Pero, como destaca Johanna, “mis hijas y yo enfermábamos y él no. Así de fuerte se puso su sistema inmune: no ha enfermado en tres años”.

APROBACIONES. Frederick Locke es director del Programa de Terapias Celulares Inmunitarias del Moffitt Cancer Center de Tampa, en Florida. Recuerda que oyó hablar por primera vez de las células CAR-T “en la Universidad de Chicago, donde estaba estudiando Oncología y Hematología. Era un hallazgo innovador de laboratorio y empecé a leer sobre ellas. Pero no me involucré realmente hasta que empecé a trabajar en Moffitt, con los ensayos clínicos multicéntricos de los laboratorios que habían licenciado estos tratamientos. Y por mi formación en inmunología era natural que dirigiera estos ensayos, como el ZUMA-1”.

A este ensayo le ha seguido el ensayo ZUMA-2 con esta terapia avanzada, cuyos datos también se expusieron en el congreso de hematología estadounidense, con resultados que ofrecen buenas perspectivas en el tratamiento del linfoma de células de manto refractario o en recaída.

En opinión de Locke, la aprobación del tratamiento con CAR-T para nuevas indicaciones es inminente. “En nuestro centro hemos realizado alrededor de 100 tratamientos el año pasado y probablemente lleguemos a 180 en 2019. Creo, además, que esos números seguirán creciendo, aunque ha sido preciso contratar más profesionales sanitarios y construir otra unidad, con más camas de hospitalización para poder así tratar a más pacientes”.

Su primer consejo para un hematólogo que nunca haya realizado un tratamiento de este tipo es que, tras revisar la literatura, tengan en cuenta las toxicidades de los pacientes “que están

“
No se me olvidará el día que me curé, porque vivía en la incertidumbre”

DIMAS PADILLA, paciente con linfoma no Hodgkin pionero en recibir tratamiento con las células CAR-T

“
Las toxicidades están bien descritas y hay que saber reconocerlas”

FREDERICK LOCKE Oncohematólogo del Moffitt Cancer Center

bien descritas. Y no duden en preguntar a compañeros médicos experimentados, si estas aparecen. Pero no hay que olvidar que una de las lecciones principales es que no hay sustituto para la experiencia y el primer paciente con toxicidades puede sorprender. Una vez que se han hecho varios tratamientos, es algo más rutinario. Pero deben reconocerse las toxicidades y debemos apoyarnos entre compañeros si no lo hemos visto antes”.

La comunicación con el paciente es, desde su punto de vista, sencilla. “Puede que haya leído antes sobre el procedimiento, hay mucho material publicado. En cualquier caso, es sencillo expli-

carle en qué consiste el tratamiento con células CAR-T: tomamos de su sangre las células inmunes y las reprogramamos contra el objetivo, que está en la superficie de las células del linfoma. Y, tras modificarlas, se las infundimos para que eliminen el tumor. Lo mismo sucede con las toxicidades: cuando nos resfriamos o cogemos la gripe, el paciente puede enfermar por la respuesta inmune al virus, con fiebre alta e hipoxia, entre otros síntomas. Ocurre de igual forma con la respuesta a las células CAR-T. Creo que, en general, los pacientes lo entienden bien”.

Así lo ven también Dimas y Johanna, para quienes la información a los pacientes y sus cuidadores es vital en todo el proceso de tratamiento. Johanna recomienda a los cuidadores “que se mantengan mentalmente fuertes, porque el paciente ya tiene mucho que afrontar. Y controlar día a día lo que se pueda controlar: en nuestro caso, todo cambió en 48 horas y todo lo que lloré en esos dos días –que fueron los peores de mi vida– no valió para nada y al final, lo malo que pensé que podría ocurrir no pasó”.

A otros pacientes, Dimas recomienda “que no pierdan el enfoque en la meta: que hagan su parte en lo que puedan controlar, que la medicina hará la suya. Tuve miedo en el proceso, sobre todo por pensar que se me iba la vida rápido y no iba a ver más a mis hijas, porque la enfermedad me vino por sorpresa y mi hija menor tenía cuatro meses –todavía le estaba cambiando los pañales– y siete años, la mayor. Tuve días malos, pero no hay que perder la energía. Sabía que estaba en un ensayo clínico y que, si a mí no me funcionaba, al menos los médicos sabrían el porqué y dejaría la enseñanza a los que vienen detrás”.

El estudio al que alude Dimas –el mencionado ZUMA-1– es uno de los que ahora tiene entre manos Locke para explorar las posibilidades clínicas de estas terapias. Ahora tiene entre manos unos cincuenta ensayos diferentes, tanto en cánceres de sangre como en tumores sólidos, usando células del sistema inmune. Para lograrlo, ha sido preciso “mucho trabajo”, reconoce, con el que se ha puesto en marcha un equipo multidisciplinar para afrontar todas las tareas. “Uno de mis objetivos, como médico experto en trasplantes, era trasladar mi experiencia en ese campo y en el de la inmunoterapia a otros expertos en enfermedades tan distintas como leucemia, linfomas o tumores sólidos para que los tratamientos llegaran a los pacientes lo más rápido posible”.



EL SISTEMA INMUNE QUE HA CREADO A UN ‘SUPERHÉROE’

Dimas Padilla nació en Río Piedras (Puerto Rico) que dejó muy joven para convertirse en jugador de béisbol profesional. Fue elegido en el *draft* por Los Ángeles Dodgers, teniendo que abandonar su carrera deportiva por una lesión. Durante 20 años trabajó como agente inmobiliario en Orlando. Ahora, busca convertirse en la voz de los pacientes: “Quiero, con mi historia, ayudarles a que se oigan sus voces y que ellos también logren curarse y tener una vida tras ser diagnosticados. Mi primer consejo es que no se den por vencidos, hay esperanza. Hay que confiar en el proceso, porque las CAR-T funcionan. Yo estuve a punto de morir y hoy celebro tres años de remisión completamente saludable, con un muy mal diagnóstico. Y que los médicos sepan que existe y que, a pesar de los efectos secundarios, pueden curarse. Yo entré el último día posible en el estudio y me curé con una única infusión”, destaca. El impacto de su recuperación también ha sido evidente en sus familiares y amigos. Como describe, “están anonadados, vieron lo mal que estaba y vieron que volvía un mes después del tratamiento a casa, que sigo vivo y que recuperaba mi vida en apenas seis meses. Me dicen que mi historia les ha motivado muchísimo y les ha ayudado en los pequeños problemas de su vida. Creen que soy un superhéroe, con un cambio drástico en el sistema inmune, que ahora reconoce todas las células malignas”.

hospital, los tumores del cuello eran tan grandes que no le dejaban respirar, se ahogaba. Yo me quedaba despierta toda la noche mirándolo y, cuando se ahogaba, le despertaba para que respirara. La enfermedad era muy agresiva, estaba todo hinchado y su cuerpo cambiaba. Pero, tras la primera infusión, los tumores desaparecieron al día siguiente y podía respirar solo. Tras el primer escáner, al mes, no había rastro. Pero el doctor Locke quería estar seguro y repetimos al tercer mes, a los seis meses y al año. Y entonces sí que lo celebramos”. El seguimiento, a partir de ahora, consiste en revisiones anuales

“TENDREMOS EN CUENTA LA EXPERIENCIA EN USO DE CAR-T PARA DESIGNAR LOS CENTROS”

PATRICIA LACRUZ

Directora General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

POR LAURA G. IBAÑES Y CARMEN TORRENTE FOTOGRAFÍA JAVIER BARBANCHO

ANTES DE CONTESTAR MI- de cada palabra. Sabe que los tiempos políticos son complejos y no quiere aventurar promesas del renovado equipo de gobierno, que todavía está ideando cómo repartirse los despachos de Paseo del Prado. Va sobre seguro con lo que dice: no tiene discusión: “España se ha convertido ya en referente en investigación pública de terapias avanzadas y nuestra apuesta es firme”. Patricia Lacruz, directora de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, recibe en su despacho junto a un ‘collage’ enmarcado con las caras de todos sus homólogos autonómicos consciente de que la estrategia de terapias avanzadas está lejos de ser sólo tarea del Ministerio de Sanidad.

PREGUNTA. ¿Se puede permitir Es-

paña el aluvión de terapias avanzadas que llega?

RESPUESTA. No hay que olvidar nunca que las terapias avanzadas no son un problema, son un desafío. Y lo son no sólo para España sino también a nivel mundial, por su alto impacto económico pero también sanitario. Y por eso nos pusimos ya en 2018 a trabajar en el Plan Nacional para el Abordaje de las Terapias Avanzadas del SNS con tres objetivos en los que hemos hecho avances importantes sobre todo en este último año: organizar la situación para que exista un acceso equitativo, seguro y sostenible a estas terapias, impulsar la investigación clínica independiente de terapias avanzadas e impulsar la fabricación pública.

P. Pero, ¿se puede poner cifra a ese desafío? ¿Cuánto encarecerá la factura?

R. Eso va a depender de los medicamentos que se vayan aprobando desde Europa. A día de hoy el gasto farmacéutico representa una cuarta parte del sanitario. En

2018 se gastó en medicamentos unos 17.300 millones, el 40% en fármacos hospitalarios, que es donde se encuadrarían estas terapias. Y este gasto en farmacia hospitalaria ha crecido más deprisa (7,5%) que el de oficina de farmacia (4,7%), pero los primeros medicamentos de terapias avanzadas los hemos incorporado en enero de 2019, así que están a punto de cumplir su primer año y eso nos va a ayudar a valorar su impacto. Pero el coste va a depender mucho de las autorizaciones que se hagan desde Europa.

P. De las aprobaciones europeas, pero también de los precios que fije España. ¿Están siendo realmente tan caros como se critica en relación a lo que aportan?

R. Estos medicamentos vienen a cubrir lagunas terapéuticas, por lo que no tenemos elementos de comparación. Lo que sí es necesario es que los precios sean justos y asequibles y para ello hace falta que la industria farmacéutica traslade con transparencia

los costes asociados en investigación, desarrollo y producción para que podamos fijar un precio justo a estas terapias.

P. Justo... y ¿público y transparente?

R. En la última Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se aprobó una resolución de transparencia de precios de medicamentos liderada por Italia y coliderada por otros países como España. Y en España hemos dado pasos firmes para esa transparencia: desde mayo se publican, por ejemplo, tanto los precios de los medicamentos que se aprueban en la Comisión Interministerial de Precios como los motivos de aprobación o denegación de financiación. Y desde noviembre contamos con un buscador público para que la ciudadanía acceda a la información sobre financiación de medicamentos.

P. Y esa publicidad de los precios, ¿no cree que puede dificultar la negociación de precios a la baja como dice la industria?

R. La transparencia de precios es un movimiento que debe ser uniforme en el ámbito europeo. La aprobación de la resolución de la OMS parece lo bastante clara como para trasladar a la industria el mensaje de que las administraciones públicas de todos los estados miembros quieren dar pasos en esta dirección.

P. ¿Habrá cambios en los criterios de designación de centros para uso de CAR-T tal y como han re-





uno de ellos. Y hasta la fecha no se ha identificado ninguna sobrecarga asistencial en estos centros pese a que algunos han tardado varios meses en estar operativos porque no estaban todavía cualificados por el laboratorio. No obstante, la redefinición de los criterios de designación de centros debe ser aprobada en el Consejo Interterritorial y es ahí donde también se deben tomar decisiones conjuntas. Hasta la fecha no hemos visto sobrecarga.

P. Varias autonomías continuarán entonces sin tener centro alguno. ¿Cómo se va a garantizar la igualdad de acceso y a evitar el sobrecoste de atender a pacientes de otras autonomías en ciertas regiones?

R. Más allá de lo que sucede con las CAR-T, hay muchas patologías y procedimientos complejos que se concentran en los Centros y Unidades de Referencia (CSUR) sin que eso implique desigualdad en el acceso. Lo que perseguimos con el modelo organizativo diseñado para las CAR-T y basado en una red de centros es la máxima calidad y seguridad en la utilización de estas terapias, que no están exentas de riesgos. Las derivaciones entre las autonomías hace tiempo que están controladas y se compensa a las comunidades por la asistencia. En el caso de las CAR-T hemos decidido que la autonomía de origen se haga cargo del coste de la terapia y que luego la de destino sea compensada por la asistencia prestada. Hasta el momento no ha habido ninguna incidencia: la colaboración de las autonomías en ese sentido ha sido ejemplar en lo clínico y en la gestión.

P. ¿Qué papel va a tener el nuevo Valtermed en la evaluación de las terapias avanzadas?

R. Muy importante: nos va a permitir medir en la práctica real cuál es el valor terapéutico de estos medicamentos. Pero para obtener los primeros resultados de evaluación de las CAR-T necesitamos al menos que hayan transcurrido 18 meses desde los primeros tratamientos.

P. Este año ha sido reseñable por ser el primero con CAR-T financiadas por la sanidad pública, pero también por haberse aprobado la primera terapia celular de producción no industrial, el primer medicamento público. ¿Qué peso aspira a que represente la producción pública de terapias avanzadas respecto a la industrial en los próximos años?

R. Numéricamente no se puede concretar, porque depende de cómo vayan concluyendo los estudios que están en investigación y de la valoración que se haga desde la AEMPS de ellos, pero lo que sí podemos decir sin error es que

“
España es ya referente en investigación pública de terapias avanzadas”

“
Los precios deben ser justos y asequibles y para eso hace falta transparencia en los costes”

clamado varias autonomías?

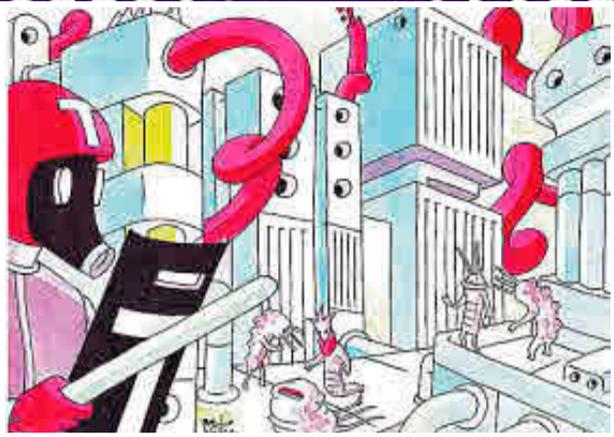
R. El grupo de trabajo para la definición de criterios de designación de centros se reunió en octubre y propuso una actualización que fue validada por el grupo de trabajo en noviembre y que se someterá a aprobación en el próximo Consejo Interterritorial. Pero puedo ya avanzar algunos de los cambios: para designar los centros, hasta ahora se valoraba la experiencia del centro en trasplantes alogé-

nicos de progenitores hematopoyéticos complejos, pero como ya tenemos experiencia de muchos centros en utilización propiamente dicha de las CAR-T, los nuevos criterios de designación valorarán de forma binaria tanto la actividad en trasplantes como la experiencia en la utilización clínica de las CAR-T.

P. ¿Significa eso que se ampliará el número de centros designados para uso de CAR-T?

R. Lo que se va a modificar son los criterios de designación, no el número de centros necesarios que se definió en función de la estimación de pacientes a tratar y de la capacidad asistencial de cada uno de esos centros propuestos por las autonomías. Sobre esa base, se definieron ocho centros para adultos tanto para linfoma como para leucemia y tres centros para leucemia en pediatría, con los centros adicionales correspondientes en cada

España es ya referente en investigación pública de terapias avanzadas y que este año se ha hecho una apuesta definitiva con subvenciones para investigación clínica independiente. Ha sido por otro lado el primer año con una dotación específica para estas investigaciones a través del Instituto de Salud Carlos III, de 15 millones de euros, una cantidad muy importante si tenemos en cuenta que sólo había dos precedentes: 3 millones de la convocatoria de 2014 y 5 millones en 2018. Nuestra apuesta por la investigación pública de terapias avanzadas es firme. Y a ella se suma que en el último Consejo Interterritorial de octubre se aprobaron ya las condiciones generales de fabricación pública de medicamentos de producción no industrial.



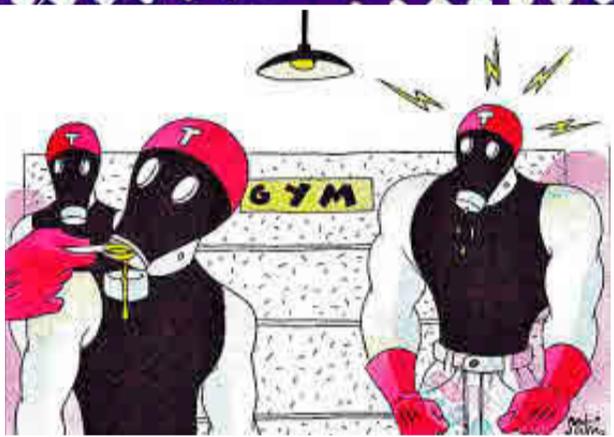
1. **Definición.** Combina terapia génica y celular para que los glóbulos blancos del paciente luchen frente al cáncer.



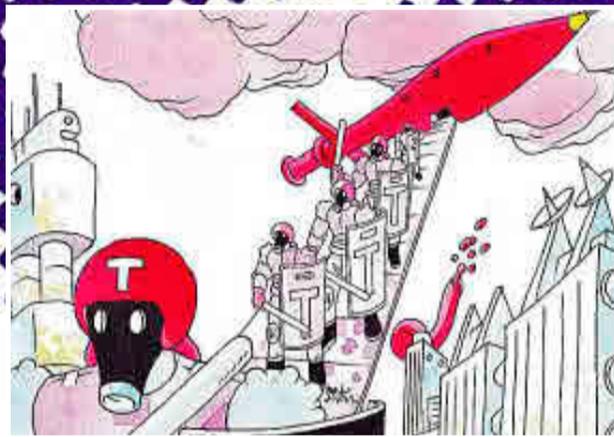
2. **Extracción.** De su sangre se extraen linfocitos T mediante una técnica de aféresis.



3. **Manipulación I.** En el laboratorio se entrena a estas células para que reconozcan y ataquen a sus enemigas.



4. **Manipulación II.** Se les introduce el gen que codifica el receptor antigénico (quimérico) con un vector lentiviral.



5. **Reintroducción.** Una vez fortalecidas, las células CAR-T se infunden en el flujo sanguíneo del paciente.

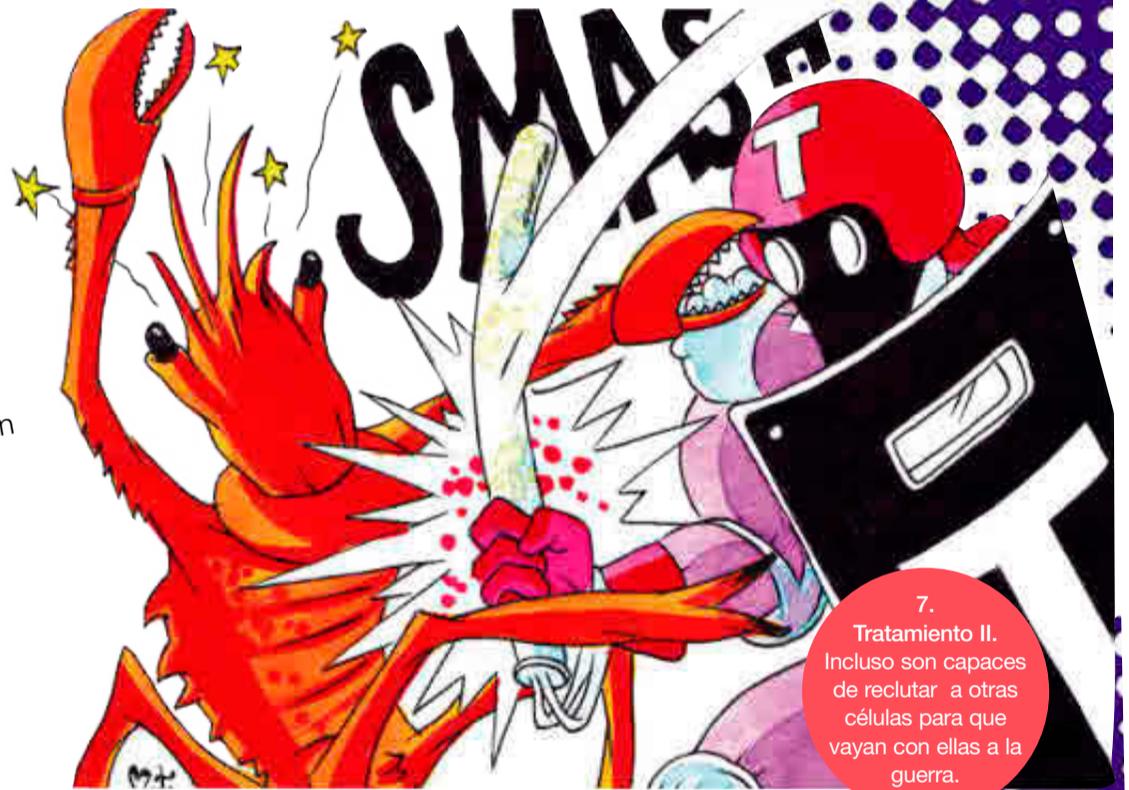


6. **Tratamiento I.** Se despliegan, proliferan, se adhieren a las células cancerosas diana y las destruyen.

TERAPIA CAR-T, UNA TROPA DE ASALTO CONTRA EL CÁNCER

El cáncer tiene una habilidad especial para escapar de las defensas del organismo. Pero las terapias genética, se dota esta estrategia. Mediante manipulación genética, se dota a los linfocitos de herramientas más potentes para que rastreen y destruyan a las células malignas

POR C. G. LUCIO. ILUSTRACIONES MIGUEL A. MARTÍN



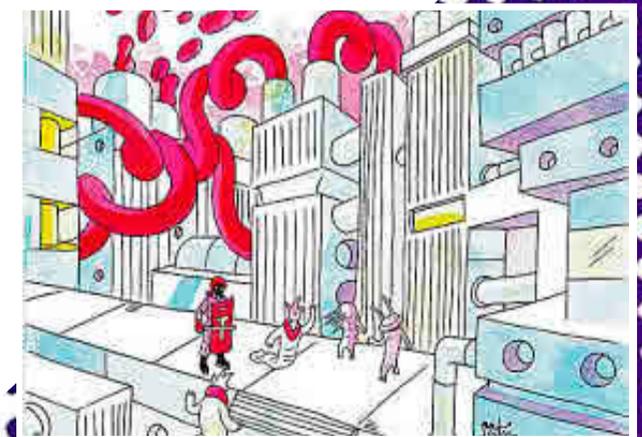
7. **Tratamiento II.** Incluso son capaces de reclutar a otras células para que vayan con ellas a la guerra.



8. **Tratamiento III.** La terapia es muy eficaz... aunque también puede tener importantes efectos secundarios



9. **Tratamiento IV.** En cualquier caso, ya existen medicamentos que mitigan estos daños colaterales.



10. **Resultado.** Se administran en leucemia linfoblástica aguda y en linfoma no hodgkiniano. Se prevén más usos.

LOS

VIRUS

QUE SE ARMAN EN EL LABORATORIO CONTRA TUMORES LETALES

La viroterapia, basada en diversos agentes infecciosos modificados, es hoy una estrategia prometedora frente a algunos tipos de cáncer

POR LAURA TARDÓN

ENTRE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN que más interés y esperanza están despertando en los últimos años en el campo de la oncología, una tiene que ver con la terapia a partir de virus oncolíticos, un novedoso concepto que consiste en modificar genéticamente un virus concreto con el fin de matar a las células afectadas por el cáncer sin dañar las sanas.

Se diseñan en laboratorio específicamente para que sigan una hoja de ruta muy clara: penetrar en las células cancerígenas, replicarse en su interior para infectarlas y provocar su muerte, aunque aún faltarán años hasta que sean una realidad en la clínica.

Ya a mediados del siglo XIX y a lo largo del XX se han notificado casos de pacientes con cáncer que contraían una enfermedad infecciosa y entraban en breves periodos de remisión. Los virus empezaban a verse como una posible alternativa. Como señala un artículo publicado por la Sociedad

Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), "durante más de cien años, se mantuvo el interés en emplearlos como agentes experimentales para el tratamiento del cáncer", pero no fue "hasta finales de los años 90, gracias a los avances técnicos, cuando comenzaron los primeros ensayos clínicos con virus modificados genéticamente".

Como resultado, entre 2015 y 2016 se consiguió dar el salto a la clínica con la comercialización de un medicamento para el tratamiento intratumoral del melanoma (tamilo-gén laherparepvec). Se trata del primer y único virus oncolítico aprobado en Estados Unidos, Europa y Australia.

En este caso, el virus empleado es derivado del herpes simplex. Su genoma está modificado y además, "está car-

gado con un gen que codifica una proteína que estimula el sistema inmune contra el cáncer", explica Manuel Ramírez Orellana, de la Unidad de Terapias Avanzadas del Servicio de Oncohematología del Hospital Niño Jesús, de Madrid.

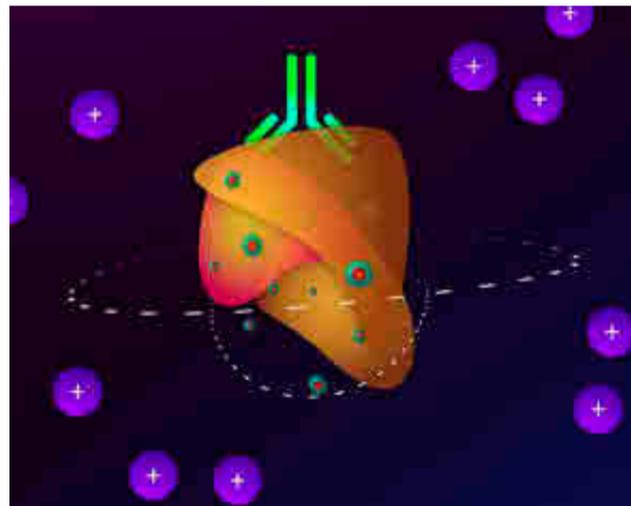
Salvo este fármaco ya comercializado, todo lo demás está enmarcado en la investigación pura y dura. En la actualidad, hay distintos grupos de expertos estudiando esta misma idea de la viroterapia oncolítica, a partir de diferentes virus y con varias versiones. Por ejemplo, con los adenovirus humano, reovirus humano o los derivados de *Vaccinia*.

TUMORES PEDIÁTRICOS. Enfermedades graves y sin muchas oportunidades terapéuticas son algunos de los objetivos de estas investigaciones. Los experimentos preclínicos avalan el uso de virus oncolíticos para tratar ciertos tumores cerebrales pediátricos. Así se ha confirmado en *Nature Communications*, con un reciente estudio donde se muestra que esta terapia prolonga la supervivencia en ratones con dos tipos de cáncer del sistema nervioso central. Estos resultados, fruto de más de siete años de investigación, han dado pie a un ensayo clínico en curso con el virus.

Como expone a DM la autora principal de este trabajo, Marta

Alonso, del Programa de Tumores Sólidos del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA y de la Clínica Universidad de Navarra), esto "es la continuación de las investigaciones iniciadas por Juan Fueyo y Candelaria Gómez-Manzano, en el Centro del Cáncer MD Anderson, en Houston, sobre virus oncolíticos aplicados a pacientes adultos con glioma, y que empezamos a desarrollar en el paciente pediátrico". Muchos de los tumores cerebrales pediátricos no tienen tratamiento, y a menudo difieren genéticamente de las neoplasias adultas. Este estudio se ha centrado en el astrocitoma de alto grado y los tumores difusos de tronco, ambos con especial incidencia en la edad infantil.

El adenovirus Delta-24-RGD alargó la supervivencia de ratones con diferentes tipos tumorales, en comparación con los animales que no lo recibieron. Muy importante ha sido también, destaca Marta Alonso, "mostrar la seguridad del enfoque: nos preocupaba que el virus pudiera causar inflamación en el tronco del encéfalo, pero no ha ocurrido". Sobre la base de este esfuerzo investigador multidisciplinario, se puso en marcha un ensayo en fase I en el que se administra el virus oncolítico combinando inmunoterapia y radioterapia a pacientes pediátricos con tumor cerebral.



VIROTERAPIA

Un esquema que simula la acción de la única viroterapia que está aprobada, en concreto, contra el melanoma. El tumor, en naranja; los círculos verdes con centros rojos simulan el virus oncolítico y los morados con el símbolo + representan a las células CD8.

ENSAYOS EN RETINOBLASTOMA INFANTIL Y CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

La terapia basada en un adenovirus que destruye el cáncer ha mostrado efectos prometedores contra el retinoblastoma, un tumor de la retina que afecta principalmente a niños. Los resultados de esta estrategia se han experimentado en modelos animales y en un ensayo clínico piloto, en el Hospital Sant Joan de Déu, de Barcelona, cuyos

resultados incipientes se han publicado en *Science Translational Medicine*.

Aunque se necesita más investigación y ensayo, la viroterapia oncolítica sienta las bases para una nueva opción en un cáncer que actualmente se trata con cirugía asociada a secuelas desfigurantes. Cada año se producen unos 8.000 diagnósticos de retinoblastoma. La mayoría de estos casos resultan de la inactivación del gen *RB1*, que normalmente desempeña un papel esencial como supresor de tumores. El tratamiento propuesto, VCN-01, utiliza un virus oncolítico, con el que infecta y elimina a las células cancerosas que albergan una vía disfuncional de *RB1*. Los investigadores

administraron VCN-01 a dos pacientes pediátricos con retinoblastoma y observaron que el virus se replicó con éxito en células tumorales y no causó inflamación sistémica. A partir de estos resultados, el Sant Joan de Déu ha iniciado un ensayo, dirigido por Guillermo Chantada, Jaime Catalá y Jaime Mora, para tratar con esta viroterapia tumores oculares quimio-resistentes. La meta de este estudio experimental es describir la seguridad del tratamiento y lograr los primeros indicios de eficacia clínica. También prometedora es la investigación que está llevando a cabo un equipo del Centro Integral de Cáncer de City of Hope (Los Ángeles, EEUU) que trabaja con un

virus oncolítico diseñado a partir de los virus *Vaccinia*, empleados mundialmente para vacunar a la población contra la viruela. El virus, creado por Yuman Fong, especialista en el citado centro estadounidense, se ha bautizado como CF33 (combinación de secuencias genómicas de múltiples cepas de virus *Vaccinia*). Puede reducir toda clase de tumores en ratones, según declaran sus artífices, y a principios de 2020 se iniciarán los ensayos con humanos en Australia. Se prevé que participen pacientes con cáncer de mama triple negativo, melanoma, cáncer de pulmón, vejiga, cáncer gástrico e intestinal. El objetivo: identificar en qué tipo de enfermedades resulta más efectivo.

CAR-T: LA GRAN ESPERANZA DE LA CURACIÓN DEL CÁNCER

RAMÓN GARCÍA SANZ
PRESIDENTE SEHH



tro sistema sanitario y situando a España en una posición privilegiada a la hora de afrontar dicho reto.

Durante más de 50 años, los hematólogos hemos utilizado células para curar enfermedades. Todo nació con el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que constituye la base del uso clínico de la actual terapia celular. La revolucionaria inmunoterapia CAR-T, basada en el uso de células modificadas genéticamente, representa un nuevo paso adelante en el desarrollo de la terapia celular.

La experiencia adquirida con el TPH y su continuo perfeccionamiento nos convierte a los hematólogos en los especialistas idóneos para el desarrollo clínico de esta nueva inmunoterapia celular adoptiva, que permite vislumbrar la esperanza de la curación del cáncer. Entre otras muchas cosas, solicitamos a la Administración sanitaria que mantenga y dote adecuadamente las convocatorias anuales de ensayos clínicos con terapias avanzadas no comerciales. La gran inversión pública en infraestructuras y en redes de investigación cooperativa, como la Red de Terapia Celular (TerCel), debe seguir potenciándose para que continúe la producción científica y la generación de medicamentos celulares. Gracias a las terapias CAR-T, el futuro de la terapia celular en la Unión Europea, en general, y en España, en particular, es muy esperanzador.

A DÍA DE HOY, YA NO CABE DUDA DE QUE las terapias CAR-T han llegado para quedarse. Buena prueba de ello es el gran protagonismo que han vuelto a tener en el último congreso de la Asociación Americana de Hematología (ASH, en sus siglas inglesas), celebrado el pasado mes de diciembre.

Allí se presentaron datos de vida real a tres años en pacientes con leucemias agudas de estirpe B y linfomas B agresivos, lo que demuestra supervivencias a largo plazo, por primera vez, y supone un punto de inflexión en el desarrollo de estas terapias innovadoras. Además, estas terapias no solo se están empezando a extender a otros cánceres hematológicos (en contraposición con los tumores sólidos, donde siguen sin dar los resultados deseados), sino que también se están perfeccionando a gran velocidad. Se avecina una nueva generación de inmunoterapia celular con células CAR-T alogénicas, terapias CAR-T basadas en células NK y combinaciones con AcMo y enzimas potenciadoras.

La introducción de estas y otras terapias innovadoras que están por venir constituye un reto sin precedentes para nuestro sistema sanitario, pero cabe decir que ya hemos andado un importante camino gracias a la anticipación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), donde siempre hemos sabido lo que estaba por venir, y a la rápida respuesta del equipo ministerial encabezado por María Luisa Carcedo, que puso en marcha el Plan Nacional de Terapia Celular y designó los primeros centros CAR-T. Por todo esto, la cartera de servicios de nuestro sistema sanitario público incluye hoy en día los primeros fármacos CAR-T ('Yescarta' y 'Kymriah'), que están revolucionando el tratamiento de la leucemia y el linfoma. La Hematología ha sido muchas

veces pionera en el mundo científico, pero esta vez también lo es fuera de él, abriendo un camino muy prometedor para la introducción de terapias avanzadas en nuestro sistema sanitario y situando a España en una posición privilegiada a la hora de afrontar dicho reto.

POR PRIMERA VEZ SE HAN OBTENIDO DATOS DE SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES

ES NECESARIO SEGUIR MANTENIENDO Y FINANCIANDO LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON TERAPIAS NO COMERCIALES

LA VIDA DE JAMES P. ALLISON HA sido desde su infancia un rosario de golpes del cáncer. Tiene 71 años, la frente despejada, el pelo largo y barba blanca y ocupa el tiempo que le deja el laboratorio tocando la harmónica con Willie Nelson. Es un tejano de acento tan cerrado que cuesta entenderle cuando cuenta que él mismo ha superado ya un tumor en la próstata y un melanoma y que está luchando contra un tumor en la vejiga. A los 11 años perdió a su madre a consecuencia de un melanoma. Y pocos años después, aún en la niñez, el cáncer mató a otros dos familiares cercanos. Coincidimos antes de que ganase el Premio Nobel de Medicina en 2018, cuando viajó a Madrid para recoger el BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina por ser considerado el padre de la inmunoterapia.

Su revolucionaria visión del tratamiento potenciando el sistema inmunitario del paciente no llegó a tiempo para su familia ni para ninguno de sus tres tumores. Pero contaba emocionado, mientras se interesaba por algún bar local donde escuchar blues y poder beberse una Budweiser, cómo le temblaba el alma cada vez que se enteraba de alguien que había burlado al cáncer gracias a su trabajo. Sin embargo, reconocía –y lo refleja también un reciente documental estrenado en EEUU llamado 'Breakthrough'– cómo durante años tuvo que soportar las críticas de los colegas que le machacaban diciendo que su idea era naïf –"wishfull thinking", le decían–. Le repetían que nunca funcionaría, que estaba perdiendo el tiempo. Durante años, nadie le hizo el menor caso a su trabajo para llevarlo a la clínica. Fue el periodo más frustrante de toda su vida. No es la cura del cáncer. Ni es aplicable a todos los tumores ni a todos los pacientes. Y los efectos secundarios a veces son tan destructivos como los de la quimioterapia y hay que interrumpir el tratamiento. Pero la inmunoterapia ha dado la vuelta a las expectativas de vida de cientos de personas. Ha cambiado el catálogo de herramientas disponibles.

Es duro imaginar que un talento innovador como el de Allison haya sido puesto en cuestión durante años. Y al mismo tiempo reconforta pensar que la pasión y el empeño personal de un investigador hayan podido derribar los muros de la mediocridad y del celo profesional. Las terapias que han venido después de la inmunoterapia requieren de ese arrojo. Una valentía tan necesaria en los despachos de los grandes laboratorios que se juegan miles de millones de dólares, como en los del ministerio –Sanidad y Hacienda– que decide si ese tratamiento se aplicará en España.

Terapia génica, CAR-T, terapias celulares... la innovación terapéutica vive un momento dulce, un cambio de paradigma en el que se empieza a hablar de curación de enfermedades que antes mataban antes de cumplir los cinco años de edad. DIARIO MÉDICO quiere estar con la innovación y acompañar al sector en este momento apasionante para las terapias avanzadas. DIANA nace para quedarse y para ser testigo en cada número de este periódico de la revolución terapéutica que estamos viviendo. Que en las páginas de DIANA nos den muchas alegrías.

LA VALENTÍA ES TAN NECESARIA EN LOS LABORATORIOS COMO EN EL MINISTERIO

'DIANA' QUIERE SER TESTIGO DE LA REVOLUCIÓN TERAPÉUTICA QUE ESTAMOS VIVIENDO

MIGUEL G. CORRAL
DIRECTOR DE
'DIARIO MÉDICO'

EL CIENTÍFICO TEJANO DEL QUE SE BURLABAN SUS COLEGAS

