

ENTREVISTA CON  
EL INMUNÓLOGO  
DE LA CUN  
IGNACIO MELERO

**PÁG. 4**

PRIMER ENSAYO  
CON CÉLULAS IPS  
PARA TRATAR EL  
PARKINSON

**PÁG. 6**

TERAPIA CELULAR  
ADOPTIVA CONTRA  
LA COVID-19

**PÁG. 7**

CON EL PATROCINIO DE



**TUMORES SÓLIDOS, PRÓXIMA PARADA EN CAR-T**

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, MAYO 2020

**DIANA**



INVESTIGACIÓN

Cultivo de células de glioblastoma con proteína verde fluorescente. En la portada de DIANA, micrografía confocal de células tumorales altamente invasivas.

# TUMORES SÓLIDOS

La investigación sobre el uso de las células T con receptor de antígeno quimérico, que ya cuenta con dos tratamientos para la molécula CD19, avanza sin prisa pero sin pausa hacia su potencial uso en el abordaje de tumores sólidos. Para ello aún hay barreras y retos que superar.

POR ISABEL GALLARDO PONCE

PROXIMO  
RETO EN  
CAR T

**L**A TERAPIA CON CÉLULAS CART-T ha supuesto una revolución en el cáncer hematológico. Hasta la fecha existen dos formulaciones de CAR-T: tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, ya aprobadas por la agencia reguladora europea (EMA), para el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes; axicabtagén ciloleucel, además, se indica en linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, y tisagenlecleucel también para leucemia linfoblástica aguda de células B. Aunque la investigación continúa en cáncer sanguíneo, los tumores sólidos le siguen a la zaga; eso sí, aún sin indicaciones aprobadas y con ensayos en estadios más precoces.

Francisco Ayala, miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y jefe de Sección de Oncología-Hematología del Hospital Universitario Morales Meseguer, de Murcia, se muestra confiado en que las CAR-T llegarán al abordaje de los tumores sólidos y, aunque aún es pronto para hablar de plazos, la luz al final del túnel ya se empieza a vislumbrar.

No obstante, en la aplicación de CAR-T en tumores sólidos, aunque ya hay en marcha ensayos en mama, ovario, pulmón, mesotelioma, próstata y sarcomas, hay que hacer frente a una serie de retos. Entre ellos, Ayala destaca la complejidad de este tipo de neoplasias: "Hay algunos tumores hematológicos que expresan un antígeno concreto y que es identificable como diana clara, como el CD19 y el CD7, entre otros. Sin embargo, los sólidos a veces no expresan un solo antígeno y son más heterogéneos. Muchas veces dentro de un tumor -también ocurre en los hematológicos pero en menor grado- puede haber subpoblaciones que expresan un antígeno, otras que no... Incluso entre distintas localizaciones metastásicas el tumor puede ser distinto". Así pues, el primer reto es encontrar esos antígenos o moléculas a los que dirigir la respuesta inmune. "Probablemente no va a haber una diana única sino diferentes para distintos tumores. Será más variable que en Hematología".

**LLEGAR AL TUMOR.** De hecho, Ayala cree que algunas investigaciones se centrarán no tanto en la localización del tumor sino en la identificación del antígeno contra el que dirigir la respuesta inmune. "Algo similar a lo que ocurre con fármacos contra nuevas dianas, como TRK o KIT". Otra barrera en

el desarrollo de las CAR-T es la densidad y fibrosidad de los tumores sólidos, lo que dificulta el acceso, especialmente si se busca depositar el tratamiento directamente en la zona afectada. "En muchos tumores sólidos hay un estroma denso que hace que sea difícil que, aunque se infundan normalmente por vía intravenosa los linfocitos T programados, se penetre en el tumor". Según Ayala, hay líneas de investigaciones dirigidas a intentar facilitar esa entrada modificando los linfocitos o bien el microambiente o administrándolo localmente.

En esa línea ya hay algunas experiencias, como la que está realizando Benham Badie y Christine Brown, neurocirujano y responsable del Laboratorio de Investigación Terapéutica de Células T, respectivamente, del Hospital City of Hope, de Los Ángeles. Estos investigadores están tratando con CAR-T dirigida al antígeno IL13R 2, común en tumores cerebrales, en combinación con nivolumab e ipilimumab, a pacientes con glioblastoma recurrente. En el ensayo se inyectan de forma local en la zona del tumor las CAR-T y se realiza, además, una infusión en el ventrículo cerebral.

"Esperamos que al combinar dos potentes inmunoterapias -CAR-T y los inhibidores de *checkpoint*- podamos encontrar tratamientos adicionales para pacientes con glioma maligno y con pocas opciones de tratamiento. El ensayo nos permitirá realizar biopsias líquidas del fluido cerebrospinal durante el tratamiento para estudiar el sistema nervioso central y ampliar el conocimiento de cómo los inhibidores de *checkpoint* alteran la función y persistencia de las células CAR-T, así como estudiar cómo se promueve de forma potencial la respuesta inmune endógena en el cerebro", ha explicado Brown.

Otro estudio, presentado en 2019 en la Reunión Anual de la Sociedad Americana para la Investigación en Cáncer, administró una terapia de CAR-T dirigida a la proteína mesotelina a través de la pleura en mesotelioma maligno. El estudio, un fase I, dirigido por Michel Sadelain y Prasad S. Adusumilli, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en Nueva York, mostró una reducción del tumor en los participantes sin evidencia de toxicidad. "Hemos visto importantes resultados en el tratamiento de tumores hematológicos con terapias CAR-T, pero aún tenemos que obtener los mismos resultados en los sólidos. Estas conclusiones son prometedoras para los pacientes con pocas opciones de tratamiento", explicó Adusumilli. En cualquier caso, puesto que se trata de un ensayo en fase I aún

hay que comprobar "la eficacia de este abordaje a largo plazo. Sin embargo, este estudio representa un primer paso hacia el empleo de estas herramientas potenciales de tratamiento para pacientes con patologías difíciles de tratar".

El equipo de Sophie Papa, del King's College de Londres, ha desarrollado una terapia celular denominada inmunoterapia T4 y la ha aplicado en un ensayo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas localmente avanzado y recurrente. Las células T diseñadas se inyectan directamente en el tumor sin linfodepleción previa, con el objetivo de minimizar el riesgo de toxicidad. En la siguiente fase del trabajo, el equipo de Papa planea realizar un abordaje intracavitario en cáncer de ovario epitelial y en mesotelioma pleural maligno.

Otro de los retos a los que se enfrentan los investigadores en el estudio de las CAR-T en cáncer sólido es la inmunosupresión que puede producirse en el microambiente del tumor.

Según Ayala, "al administrar linfocitos T, si la respuesta inmune está bloqueada, puede no conseguirse de forma suficiente como para controlar el tumor". Esta situación se produce de igual manera tanto en tumores hematológicos como en sólidos, por lo que hay que diseñar estrategias que consigan solucionarlo. "Una de ellas son las propias CAR-T, que han ido incorporando distintos componentes en los receptores de los anticuerpos para activar la respuesta inmune. Otra estrategia que probablemente será necesaria en los tumores sólidos es administrar otras formas de inmunoterapia a la vez", como ya se viene haciendo con los anticuerpos monoclonales anti-PDL1 y PDL1.

Ese es el caso del estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, donde, basándose en estudios preclínicos realizados en el laboratorio de Adusumilli, algunos pacientes en el ensayo recibieron agentes anti-PD-1 al observar que en tumores extensos la baja dosis de CAR-T administrada producía lo que se ha denominado como *agotamiento* de las células T.

**'AGOTAMIENTO' LINFOCITARIO.** En cuanto a este fenómeno, un estudio publicado en febrero de 2019 en *Nature* y dirigido por Anjana Rao, del Instituto de Inmunología de La Jolla, en California, demostró que los factores de transcripción Nr4a mantienen un papel prominente en la regulación de los genes asociados a ese agotamiento de las células T en un modelo de ratón. Las células CAR-T administradas en animales sin Nr4a produjeron tumores más pequeños y mejoró la supervivencia.

## El desarrollo y aplicación de las CAR-T marca el avance en la terapia eficaz de tumores sólidos

## La complejidad de los tumores y su acceso, escollos a superar por la terapia avanzada

## El 'agotamiento' de la células T es otro de los temas esenciales en la investigación de las CAR-T

Desde la Universidad de Stanford están también trabajando en esa *caducidad* por *agotamiento* de las células T. "Hemos desarrollado una vía para mitigar esa fatiga en la respuesta y mejorar la actividad de las células CAR-T frente a tumores hematológicos y sólidos", explica Crystal Mackall, autora, junto a Rachel Lynn, de un estudio en *Nature*, en el que analizan las diferencias en los modelos de expresión genéticos entre las células sanas y aquellas *agotadas*. Las autoras desarrollaron, junto a Howard Chang, también de Stanford, una técnica de laboratorio denominada *ATAC-Seq*, que localiza las áreas del genoma donde los circuitos de regulación sobreexpresan o inhiben los genes. De esta forma las investigadoras han observado que las células T *agotadas* demuestran un desequilibrio en la actividad de genes que se asocia a un aumento en las proteínas que inhibe su actividad.

Mackall también ha participado en un estudio publicado en *Clinical Cancer Research* junto a Robbie Majzner, en el que han utilizado las CAR-T dirigidas al marcador B7-H3 en modelos de xenoinjerto de tumores pediátricos sólidos en ratones. La consistencia de los resultados del trabajo ha llevado al grupo a planear ya la puesta en marcha de estudios clínicos en fase I de CAR-T para este marcador en pacientes adultos con tumor cerebral. Según los investigadores, B7-H3 no se expresa en los tejidos sanos del sistema nervioso central, lo que lo convierte en un buen punto de salida para ensayos en humanos.

Ayala también apunta que no solo la inmunoterapia se postula para ir de la mano de otras terapias avanzadas, sino que sumarle quimioterapia y/o radioterapia podría permitir en el tumor la exposición de sus antígenos y abrir el camino para la respuesta inmune.

El último reto para Ayala se centraría en los ensayos clínicos: "Hay una investigación muy activa y muchísimo interés por su desarrollo. El número de pacientes con tumores sólidos en comparación con tumores hematológicos es muchísimo mayor; eso también estimula el interés de todos, de investigadores, de la industria... por desarrollar nuevos tratamientos. Muchas líneas de investigación están tratando de superar esas barreras". Sin embargo, aún quedan incógnitas por resolver en cuanto a la respuesta de los tumores sólidos a las CAR-T, a si estas deben hacerse en combinación, y en cuántas dosis, y cómo será la respuesta inmune para que este tipo de terapia se aplique en la práctica clínica. Pero eso todavía está por llegar.



## ENTREVISTA

**A** HORA PARECE EVIDENTE que gran parte de las enfermedades están atravesadas por la modulación del sistema inmune, pero no lo era tanto hace 30 años, cuando Ignacio Melero hacía la especialidad en el Hospital de La Princesa y no quería que su madre se enterara de que iba para inmunólogo, bromea. Lleva pensando en la inmunoterapia del cáncer desde entonces. “He leído casi todo lo que se ha intentado”, algo que explica que sus intuiciones le hayan convertido en un referente en el campo. Eso y quizá también que en la misma conversación aluda a los gladiadores recios para describir un mecanismo del neutrófilo, o se refiera al principio antrópico de la física para situarse en la clase del profesor que marcó su carrera, Jesús Prieto Valtueña. Este mes, Melero ha publicado, junto a otros investigadores, dos trabajos en las revistas *Nature Medicine* e *Immunity* que seguro partieron de una intuición brillante y ahora pueden impactar en las terapias avanzadas.

**PREGUNTA. De sus investigaciones se deduce que la inmunoterapia debería ser más precisa.**

**RESPUESTA.** Es uno de los retos principales. Si fuéramos capaces de predecir con certeza su beneficio, enfocaríamos los tratamientos experimentales a los pacientes con más probabilidad de responder; evitaríamos efectos secundarios que, si bien sabemos manejar, generan morbilidad e incluso en un pequeño porcentaje de casos, complicaciones graves. Y, además, no hay que olvidar que son tratamientos muy caros. Intentamos encajar las piezas del puzzle de la refractariedad al tratamiento con inhibidores de *checkpoint*, que hoy por hoy son la mayoría de los pacientes: beneficiamos claramente a algo más de un tercio, pero no llegamos al resto.

**P. ¿Cómo contribuyen sus estudios recientes a aumentar la precisión?**

R. Van en esa dirección. Acabamos de publicar un estudio en *Nature Medicine* –junto a un trabajo realizado en paralelo por otro grupo que confirma lo mismo– que identifica a un subgrupo de pacientes con elevada concentración de interleucina 8 (IL-8), que probablemente denota el eje inmunosupresor mediado por células mieloides. Es una quimiocina que atrae a leucocitos polimorfonucleares neutrófilos a los tejidos inflamados. Estos pacientes tienen una probabilidad muy baja de beneficiarse de modo significativo de la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint*.

Identificarlos es útil pues nos permite una mejor estratificación en los ensayos. Por otro lado, para este grupo de pacientes tenemos que encontrar combinaciones que los rescaten, de forma que el tratamiento sea eficaz.

**P. ¿Es también ese biomarcador una diana terapéutica?**

R. De hecho, estamos implicados en un ensayo con BMS para bloquear la IL-8 con un anticuerpo monoclonal neutralizante y veremos ver si este tratamiento combinado de los inhibidores de *checkpoint* rescata a pacientes que son refractarios e insensibles al tratamiento anti-PD1 y PDL-1. Antes de que termine el año pensamos que tendremos datos sobre la eficacia de la combinación de inhibición de PD-1 y bloqueo de IL-8 en pacientes que no respondieron a la inmunoterapia con diversas indicaciones, entre ellas, melanoma, cáncer de pulmón y renal.

**P. ¿Qué son los NETs y cómo pueden interferir con la inmunoterapia?**

R. Es una de las maneras que tienen los neutrófilos de matar bacterias. Los neutrófilos extruyen su ADN recubierto de polipéptidos tóxicos para eliminar a los patógenos; es lo que se ha denominado NET (*neutrophil extracellular traps*). Estas *redes*, viscosas y pegajosas, forman parte del pus, y también se ha visto que ayudan a aglomerar los cálculos biliares y el tofo gotoso. Incluso se estudian en la Covid-19, pues se piensa que parte de la patogenia en el pulmón se debe a la expulsión de NETs de los neutrófilos. Nosotros hemos expuesto en *Immunity* que las NETs, estimuladas por la IL-8, interfieren en la respuesta inmunitaria frente al tumor.

**P. En estos trabajos se intenta identificar qué pacientes no responden. ¿Cuáles son los biomarcadores más importantes que indican un beneficio de estas terapias avanzadas?**

R. Los más utilizados son, por un lado, la expresión de PD-L1 en el tejido tumoral, que funciona en algunos contextos clínicos; el grado de infiltración del tumor por linfocitos T es otro marcador predictivo positivo, y también con utilidad clínica, pero claramente no en todos los contextos y que no está satisfaciendo sus expectativas; es la carga de mutaciones no sinónimas en el tumor, que en principio es una estimación indirecta de la antigenicidad del tumor. Con esos parámetros también podemos enriquecer la probabilidad de que un paciente responda a la inmunoterapia. Un dato importante que indica nuestro estudio, así como el paralelo, publicado en *Nature Medicine*, es que la IL-8 en suero se comporta como un biomarcador negativo independiente de los otros tres

marcadores positivos. Quizá con el único que se correlaciona es con el grado de infiltración de linfocitos T; cuando el peso de la IL-8 está elevado hay más neutrófilos en el tumor, pero menos linfocitos T. No obstante, el desarrollo de biomarcadores es una asignatura pendiente que va más allá de la inmunoterapia y que es una limitación grave en el manejo inteligente del paciente con cáncer.

**P. Otro reto en este campo de terapias avanzadas es el de las combinaciones. ¿Cuáles son las más prometedoras?**

R. Tenemos los primeros frutos espectaculares de la combinación de inhibidores de *checkpoint* con fármacos antiangiogénicos, que están dando primeras líneas de tratamiento en el hepatocarcinoma avanzado, y son la mejor opción del cáncer renal metastásico. Recientemente, se aplica de modo estándar en cáncer de pulmón la combinación de quimioterapia con un agente anti-PD-1 en primera línea de tratamiento. En cuanto a la combinación de inmunoterapia con inmunoterapia cabe resaltar que ya más de la mitad de los pacientes tratados con anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4 están vivos a cinco años. Esa misma combinación ha demostrado superioridad a la monoterapia de inhibidores de *checkpoint* en cáncer renal y de pulmón. Y un tema revolucionario en las combinaciones: adelantar la inmunoterapia al momento en que el cirujano opera los tumores. Todavía está en el terreno experimental y en pequeñas series de pacientes, pero estamos viendo si la inmunoterapia neoadyuvante puede conseguir una respuesta patológica y si reduce o retrasa la probabilidad de recidiva. Se está analizando en cáncer de pulmón, melanoma, colon y mama. También habrá que observar los resultados de los ensayos, que parecen muy prometedores, de la combinación de inhibidores de *checkpoint* con radioterapia.

**P. ¿Qué combinaciones se investigan con la terapia celular adoptiva?**

R. En algunos casos de linfoma tratados con CAR-T que no han respondido, se les ha podido rescatar con la administración de inhibidores de *checkpoint*. Son casos anecdóticos. Esto ha hecho plantear a los investigadores la estrategia de silenciar los genes que codifican para PD-1 en los linfocitos que se infunden, pero los resultados preliminares de este planteamiento indican que no mejora el efecto; se continúa estudiando.

**P. Hoy día nuestras conversaciones están impregnadas de conceptos de virología e inmunología. Pero antes de esta crisis, también se pensaba en la vía inmune como respuesta a muchas enfermedades. ¿Es la espe-**

**“TENEMOS QUE MEJORAR NUESTRA CAPACIDAD PARA PREDECIR EN QUÉ PACIENTES FUNCIONA LA INMUNOTERAPIA”**

**IGNACIO MELERO**

Codirector del Servicio de Inmunología de la Clínica Universidad de Navarra e investigador del Centro de Investigación Médica Aplicada.

POR SONIA MORENO

**cialidad que marca el avance biomédico de esta época?**

R. Es cierto que los mecanismos protectores y nocivos del sistema inmunitario subyacen en más de dos tercios de la patología humana en el *Harrison*, y en muchos casos, son accionables. De hecho, por lo que vamos sabiendo de la patogenia de la Covid-19 es probable que la aproximación al tratamiento de las formas graves de la enfermedad venga de la modulación de la hiperinflamación y que nuestra respuesta epidemiológica se base en vacunas eficaces. Y eso es Inmunología. Sobre la Covid-19, me gustaría hacer una reflexión: en el peor escenario, perderemos de manera abrupta a unas 50.000 personas en España. Este año, más de 120.000 personas morirán por cáncer, y si no hacemos nada, morirá el mismo número en 2021 y en 2022. Ahora se percibe el problema de Covid-19 como algo enorme, y puede hacernos bajar la guardia frente al cáncer y creo que es una perspectiva errónea.





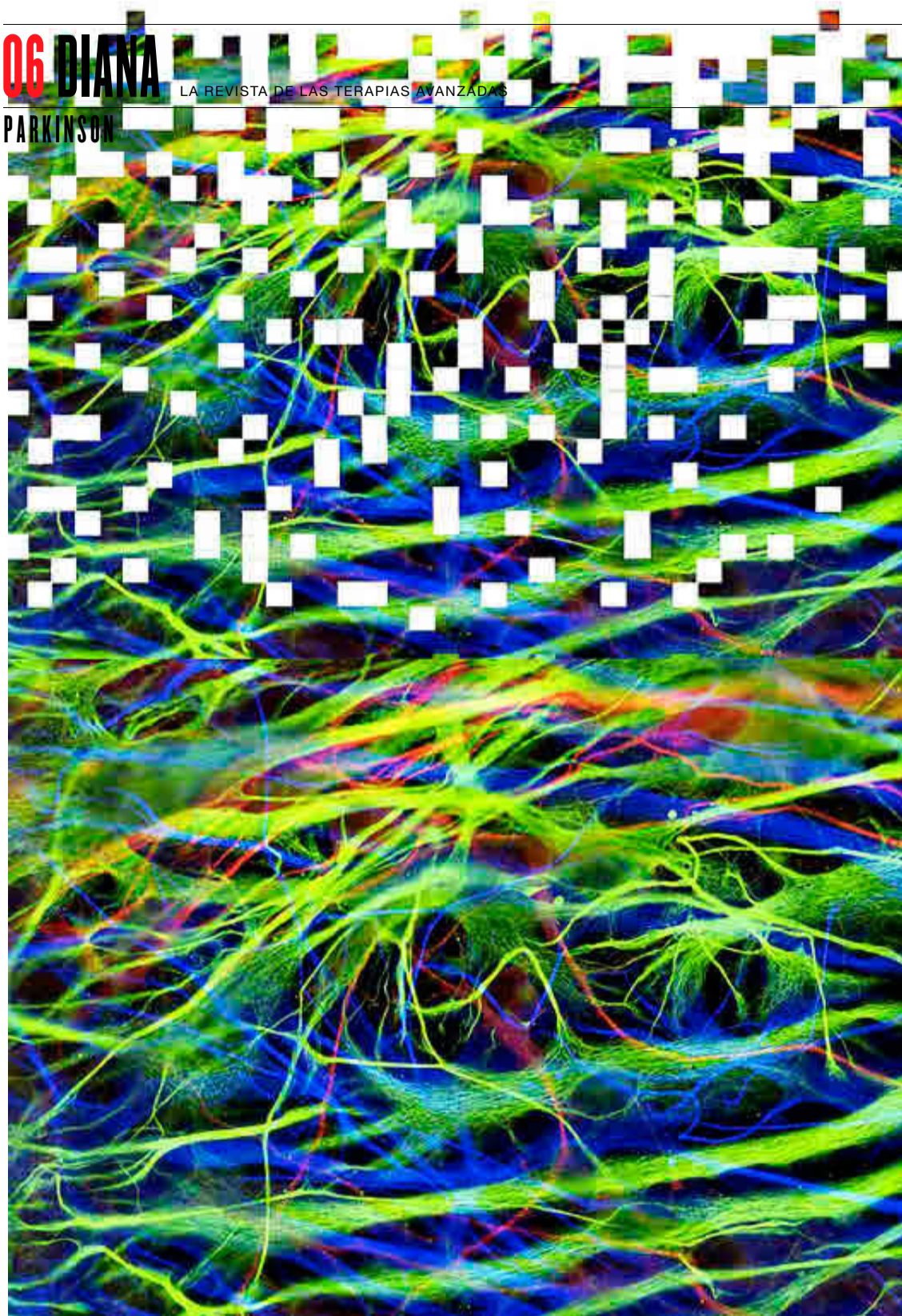
“

**El desarrollo de biomarcadores es un reto pendiente en el manejo del cáncer”**

“

**Este año habrá 120.000 muertes por cáncer, y si no hacemos nada, también el siguiente”**





la piel de un paciente con enfermedad de Parkinson. El procedimiento, efectuado en hospitales estadounidenses en 2017 y 2018, es factible y seguro. No es un tratamiento curativo, si bien ha logrado una mejoría clínica en un paciente de 69 años diagnosticado con Parkinson desde hacía una década. Los investigadores exponen que este primer caso supone un punto de partida para el inicio de ensayos clínicos más amplios.

La técnica fue orquestada por el neurobiólogo Kwang-Soo Kim, del Hospital McLean de Boston, y por los neurocirujanos del Hospital General de Massachusetts Jeffrey Schweitzer y Bob Carter. El equipo de Kim se encargó de poner las células a punto, y los cirujanos, de diseñar la técnica para trasplantar las neuronas dopaminérgicas en dos intervenciones con varios meses de diferencia. Una ventaja de la terapia es que trabaja con células del propio paciente, evitando el rechazo inmune.

**PROTAGONISTA DOBLE.** Kim llevaba años investigando el *cóctel* de factores genéticos de Yamanaka. Perfeccionó la fórmula reprogramadora para hacerla más segura. En ese punto, conoció a George Lopez, protagonista por partida doble en esta historia. Por un lado, es el paciente que ha recibido el tratamiento experimental, pero también la persona que ha contribuido a financiar la investigación que lo ha permitido.

Al conocer su diagnóstico, Lopez, médico y empresario vincula-

nalmente, tras pruebas exhaustivas, Kim obtuvo la aprobación de la agencia reguladora FDA para aplicar el tratamiento dentro de un protocolo de acceso expandido para un único caso.

Lopez fue también el que implicó en el estudio a Schweitzer. “¿Quieres ser recordado como el médico que curó el Parkinson?”, le interrogó por teléfono. La pregunta logró que el neurocirujano se interesara por el caso. Sin embargo, no estaba planteada en términos correctos, pues este tratamiento no podía ser curativo. Javier Pagonabarraga, vocal del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (SEN), matiza que “es un tratamiento sintomático para ciertos pacientes con Parkinson”. La terapia de reemplazo celular, si se confirman estos efectos positivos observados y se consigue generalizar, puede ser útil en los enfermos con complicaciones motoras, al igual que otras aproximaciones actuales como la estimulación cerebral profunda o la infusión intraduodenal de levodopa.

Según el *NEJM*, los médicos introdujeron las células, en un marco estereotáxico, para implantarlas bilateralmente en los ganglios basales, la zona donde fisiológicamente acaba llegando la dopamina generada en el mesencéfalo. Han transcurrido dos años y las pruebas de imagen indican que las células se mantienen y cumplen su función como neuronas dopaminérgicas. No se han asociado a toxicidad, ni a signos que indiquen la aparición de tumores. Lopez puede atarse solo los zapatos; camina y habla mejor, e incluso ha vuelto a nadar.

Los intentos por conseguir que células madre pluripotentes contrarresten la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en el Parkinson se remontan a varias décadas atrás. En las de 1980 y 1990, abanderados entre otros centros por el Instituto Karolinska (Estocolmo), hubo intentos para insertar células madre procedentes de tejido fetal y de cordón umbilical en el cerebro de pacientes con Parkinson.

No tuvieron éxito, pero “aún hoy hay pacientes que nos preguntan por esa opción”, comenta Pagonabarraga. La terapia con células madre embrionarias, al margen de las objeciones éticas, fracasó porque necesitaba inmunosupresión; no fue eficaz, pues las células no se implantaron bien, y, más importante aún, generó efectos secundarios graves (discinesia). Ahora se presenta una prueba de concepto con las células iPS. El tiempo dirá si llegará a ser una opción terapéutica en Parkinson.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO EN PARKINSON DE LAS

# CELULAS IPS

El caso pionero de un paciente muestra que la terapia con células de la piel reprogramadas para generar dopamina es un procedimiento factible y seguro en Parkinson

**H**ACE OCHO AÑOS, EL NOBEL DE Medicina reconoció a Shinya Yamanaka por su técnica de reprogramación celular. El médico japonés había propuesto un cóctel de factores genéticos por el que una célula adulta podía recuperar su cualidad pluripotencial y

capacidad para reparar cualquier tejido del organismo, al convertirse en una célula madre de pluripotencialidad inducida o iPS.

Este mes, la revista médica *The New England Journal of Medicine* describe el primer caso de reemplazo con neuronas dopaminérgicas obtenidas de células de

do al mundo sanitario, inició una búsqueda que lo llevó hasta Kim y su experimentación celular. Decidió financiar su investigación con dos millones de dólares.

Admite que no lo hizo con la esperanza de beneficiarse personalmente de ella, pero todo avanzó más rápido de lo que pensaba. Fi-



PÉPTIDOS

20

UN SISTEMA ACERCA LOS FÁRMACOS PEPTÍDICOS QUE PUEDAN ADMINISTRARSE POR VÍA ORAL

VARIAS DECENAS DE PÉPTIDOS SE USAN como medicamentos –es el caso, por ejemplo, de la insulina– y muchas decenas más se encuentran ahora en diferentes fases de ensayos clínicos. Sin embargo, casi ninguna de estas moléculas puede administrarse por vía oral, puesto que el sistema digestivo contiene enzimas que los degradan, reduciendo así su presencia en la sangre.

En la Escuela Politécnica Federal de Lausana (EPFL), en Suiza, el grupo de Christian Heinis ha desarrollado un nuevo método que identifica entre miles de millones de péptidos de doble puente –un formato que proporciona mayor estabilidad química a la molécula– aquellos que sobreviven a las enzimas del tracto gastrointestinal. El método, que se publica en *Nature Biomedical Engineering*, ha demostrado funcionar en experimentos con ratones.

Los animales recibieron un péptido que inhibe la trombina, una diana clave en la prevención de la trombosis, en forma de píldora. El péptido permaneció intacto en el estómago y el intestino, antes de alcanzar el torrente sanguíneo. Este trabajo puede ser un paso decisivo hacia la consecución de fármacos peptídicos orales.

**ENFERMEDAD DE CROHN.** El grupo de Heinis está ahora aplicando su nuevo método para desarrollar péptidos orales que actúen directamente sobre los objetivos gastrointestinales, lo que significa que no necesitan viajar al torrente sanguíneo.

“Nos estamos centrando en las patologías inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, así como en las infecciones bacterianas”, afirma Heinis, director del Laboratorio de Proteínas Terapéuticas y Péptidos en la EPFL. Asegura que ya han logrado generar péptidos resistentes a las enzimas contra el receptor de interleucina-23, un objetivo importante de estas enfermedades, que afectan a millones de pacientes en todo el mundo sin medicamento oral disponible.

CAR T CONTRA

COVID 19

La terapia celular adoptiva se explora en patología infecciosa. Hoy no parece que vaya a solucionar el SARS-CoV-2, pero su potencial es incuestionable.

**U**N GRUPO DE CIENTÍFICOS DE LA Universidad de Duke explora la utilidad de las células CAR-T y de los receptores de los linfocitos T (TCR) para controlar al virus causante de la Covid-19. La idea es introducir receptores específicos dirigidos a alguna región clave del SRAS-CoV-2 en los linfocitos T de los pacientes, para potenciar el sistema inmunitario contra el patógeno. El concepto se antoja casi imposible de trasladar a la gran escala que se necesita en estos momentos, pero quién sabe si esta línea de investigación no terminará conduciendo a una estrategia de inmunoterapia contra este u otros virus que estén por llegar.

Anthony Tanoto Tan, investigador del Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes de la Universidad de Duke en Singapur, escribe en *Journal of Experimental Medicine* que “algunas infecciones, como el VIH

y el VHB, pueden ser un objetivo perfecto para esta terapia, especialmente si los linfocitos están diseñados mediante un sistema que los mantenga activos durante un periodo limitado de tiempo para minimizar los posibles efectos secundarios”.

Su director de laboratorio, Antonio Bertoletti, remacha: “Demostramos que los linfocitos T pueden ser redirigidos para atacar al coronavirus responsable del SARS. Nuestro equipo ahora ha comenzado a explorar el potencial de la inmunoterapia con células CAR-T y receptores de linfocitos T (TCR) para controlar el virus causante de la Covid-19, el SRAS-CoV-2, y proteger a pacientes de sus efectos sintomáticos”.

El virólogo se refiere a un estudio que llevó a cabo hace casi diez años, publicado en *The Journal of Virology*, donde su equipo obtuvo una terapia experimental basada en TCR que actuaba frente al coronavirus causante del SRAS, origen de otro brote epidémico a finales de 2002 y principios de 2003.

Este equipo demostró que las células T redirigidas por TCR mostraban un perfil funcional similar al de los linfocitos T CD8 con memoria específica para el

SRAS-CoV de personas que se habían recuperado de la infección por el coronavirus.

“No podemos negar la existencia de dificultades prácticas y preocupaciones de seguridad que aún impiden la traducción clínica generalizada de la terapia con células CAR y TCR-T para las enfermedades infecciosas”, admite Bertoletti. Para sortear potenciales riesgos asociados a esta terapia, ellos proponen emplear técnicas de electroporación del ARN mensajero (ARNm) para el diseño de las células, o incluso introducir en ellas un “gen suicida”.

**INFECCIONES CRÓNICAS.** En un nivel más general, de aplicación de la inmunoterapia celular a las enfermedades infecciosas crónicas, consideran importante evaluar los datos clínicos e inmunológicos generados a partir de pacientes cuyos linfocitos T específicos para antígenos virales se usan para atacar células cancerosas no infectadas sino relacionadas con virus. “Con suerte, los datos recopilados de estos pacientes, que sufren las consecuencias más terribles de las infecciones crónicas, podrían proporcionar el conocimiento que permitirá la implantación del tratamiento con células CAR / TCR-T en las primeras etapas de la infección”.

**LA INMUNOMODULACIÓN SE INVESTIGA PARA FREJAR EL VIH, VHB, EPSTEIN-BARR, CITOMEGALOVIRUS Y ‘ASPERGILLUS’**

El éxito de las células CAR-T en el cáncer también se busca en las patologías infecciosas. De hecho, el primer linfocito que incorporaba un “receptor de antígeno quimérico” (CAR),

diseñado a principios de los 90, se dirigía a una glicoproteína del virus del sida (VIH). Aunque esos ensayos clínicos no alcanzaron el éxito esperado, sí demostraron que se trataba de una estrategia factible y segura. Más tarde, se ha desarrollado en modelo experimental de terapia celular adoptiva para potenciar el sistema inmunitario frente al virus de la hepatitis B (VHB), el citomegalovirus, el de

Epstein-Barr, e incluso para patógenos oportunistas (el causante de la aspergilosis). Diseñar células CAR-T dirigidas a un microorganismo concreto tiene la ventaja del objetivo único, evitando así el potencial riesgo de alcanzar a dianas no deseadas y provocar efectos secundarios; pero también plantea retos, entre los que destaca el de superar la capacidad evasiva del patógeno, que aprende a zafarse de las defensas, y actuar sobre los reservorios.

ADN

LA INYECCION DEL GEN DE LA FOLISTATINA MANTIENE A RAYA EL PESO EN RATONES

**¿Y SI EL CONTROL DE LA OBESIDAD TU** viera un aliado en la terapia génica? Es lo que sugieren algunas líneas de investigación recientes. En ratones, se ha demostrado que eliminar el gen *rcan1* contribuía a convertir la grasa blanca en grasa marrón; incluso se ha empleado el *corta-pega* genómico CRISPR para *borrar* otro gen murino, *fabp4*, en animales cebados con una dieta muy grasa, consiguiendo así una pérdida del 20% de peso corporal y una reducción en la resistencia insulínica.

Una nueva propuesta, presentada en *Science Advances* por un equipo de científicos de la Universidad de Washington en Saint Louis, consiste en administrar a ratones jóvenes una inyección del gen que produce folistatina, la proteína que a su vez bloquea la miostatina, una molécula clave para el crecimiento muscular. La inyección produjo una acumulación significativa de masa muscular en los ratones, y al mismo tiempo evitó la obesidad.

Como explicó el investigador principal, Farshid Guilak, “identificamos una forma de usar la terapia génica para desarrollar músculo rápidamente. Tuvo un efecto profundo en los ratones y mantuvo su peso bajo control, lo que sugiere que un enfoque similar puede ser efectivo contra la artritis, en especial en casos de obesidad mórbida”.

Los ratones no solo desarrollaron músculo, sino que, de hecho, casi duplicaron su fuerza sin hacer más ejercicio del habitual. A pesar de ser alimentados con una dieta alta hiperlipídica, tuvieron menos problemas metabólicos y cardiacos que los animales que no recibieron el gen de la folistatina. Sus articulaciones también eran más saludables, y sufrieron menos deterioro en el cartílago que los animales no tratados.

La terapia génica también promovió que parte del tejido adiposo blanco se convirtiera en grasa marrón, que “se correlaciona positivamente con una mayor eliminación de triglicéridos, un nivel normal de glucosa y una reducción de la inflamación”, lo que podría ser útil en la obesidad grave.

## UNA OPORTUNIDAD PARA LA TELEMEDICINA

CARLOS SOLANO, JEFE DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE VALENCIA



tuciones como la actual. Sería muy deseable su extensión en la red sanitaria y en distintas especialidades.

El estudio *Digital Readiness Index 2019*, elaborado por la empresa de telecomunicaciones Cisco, evalúa la preparación digital de 141 países de todo el mundo. Analiza siete indicadores y clasifica cada país en cuatro etapas en función de su puntuación. España se sitúa en el puesto número 26, con una puntuación de 15,74. Aunque el informe mide la infraestructura tecnológica, la tecnología por sí sola no es suficiente. También analiza las necesidades humanas, el desarrollo de habilidades, entornos empresariales favorables, así como inversiones públicas y privadas en innovación. En este aspecto, el informe da a España el puesto número 36 en fuerza laboral calificada para apoyar la innovación digital. Es decir, baja bastantes puestos respecto a la media, e indica la necesidad de una mayor dedicación de recursos en la formación de los profesionales.

En la aplicación de inmunoterapias celulares, incluyendo las terapias CAR-T este tipo de tecnología puede tener una importante aplicación, desde su uso en la gestión de casos y la puesta en común de información médica del paciente, entre centros de origen y el centro que va a realizar el tratamiento, como en la monitorización de pacientes en los que por una buena evolución inicial se dan de alta de forma precoz después de la infusión de CAR-T. Ojalá esta crisis del Covid-19 sirva para un mayor impulso de la telemedicina.

LA PANDEMIA POR COVID PUEDE SER UNA OPORTUNIDAD para extender la telemedicina y superar la "brecha digital" en la práctica de la medicina y de la formación médica. En estos últimos meses, la mayoría de los sanitarios hemos tenido que hacer un curso acelerado en coronavirus pero también en distintas herramientas de tecnología de la información y la comunicación.

Es evidente que, de forma progresiva, se ha ido dotando a los hospitales de sistemas informáticos que han permitido implantar herramientas fundamentales como la historia clínica y la prescripción electrónica. Sin embargo, la fragmentación de los desarrollos a nivel nacional hace que se desperdicie mucho dinero y esfuerzo, que no nos sobran precisamente. Entre los problemas se incluyen la conexión entre los sistemas de información entre primaria y los hospitales y entre los hospitales entre sí, así como el escasísimo desarrollo de la telemedicina, al menos, en la sanidad pública.

Sin embargo, en la sociedad de la información actual, la disponibilidad de instrumentos y el acceso a internet tienen sus limitaciones, que se relacionan en especial con la edad del paciente/ cuidador, el nivel socioeconómico y el entorno rural o urbano. Precisamente, es la población de más edad la que tiene más necesidad de atención sanitaria. Existe una brecha digital que nos priva de aprovechar todas las posibilidades existentes.

Por otra parte, la telemedicina ha demostrado reducir complicaciones y costes. Un claro ejemplo es el seguimiento de tratamientos complejos como el trasplante de

progenitores hematopoyéticos en el domicilio, dentro de programas denominados de "trasplante domiciliario". Puestos en marcha en numerosos hospitales de calidad a nivel mundial, han mostrado su valor para conseguir las ventajas mencionadas.

A esas ventajas, se añade la posibilidad de facilitar el distanciamiento social y evitar en lo posible la concentración de pacientes en los centros hospitalarios en si-

**EXISTE UNA BRECHA DIGITAL QUE NOS PRIVA DE UTILIZAR TODAS LAS POSIBILIDADES EXISTENTES**

**UN INFORME DE LA COMPAÑÍA CISCO DESVELA LA CARENCIA DE RECURSOS FORMATIVOS EN ESPAÑA**

ESA NOCHE TENÍA UNAS FIEBRES que me abrasaban, no tenía fuerzas... Hubo un momento que me quedé pálido, sentado, sin poder moverme. Carmen, mi mujer, me arrastró como pudo a la cama. Tenía ganas de decirle: "Déjame morir en paz", pero solamente tenía un pensamiento: me daba pena dejarla sola. Entonces, lo pasé tan mal que sentía que la vida se me iba. Si me muero, con mis 88 años, ya lo he hecho todo, no me voy con pena. Pero la única pena era dejar a Carmen sola. Yo estaba tranquilo y sin miedo. Además, pensaba en mi hija y me decía: "Bueno, voy a ver a Isabel".

He perdido tres amigos íntimos a los que he querido mucho. Cuando se fue Carlos Falcó, escribí un artículo sin pensar que yo iba a pasar casi por lo mismo. Y después Carlos murió solo, en el hospital. Es terrible. Yo no tenía insuficiencia respiratoria y por eso, mi mujer y yo pudimos refugiarnos en casa. Eso me ha salvado. Tengo la sensación de que si hubiera entrado en la clínica y en la UCI, allí sí me habría ido, sin la compañía de Carmen.

Nunca había estado tan cerca de la muerte. Este mes, casi la he vivido en lo personal y en lo familiar. Lo he sufrido con mi hermana, que ha muerto estos días en una residencia en Córdoba, no por coronavirus. No he podido estar allí, por esta inmovilidad que tenemos. Yo quería acompañarla, pero por esta situación, murió sola, sin nadie que le diera la mano ni le acompañara. Con compañía se muere de otra manera.

Cuando pensaba que me iba, que me moría, lo que quería en ese momento es que alguien me diese la mano. Si ya sufres viendo morir a la gente acompañándola, más sufres si no has podido hacerlo, sin que puedas decirle adiós. Esta situación es de una crueldad terrible.

Hoy, cuando veo las estadísticas, pienso: "Falta uno". No sé cómo salir adelante. Me quedé dormido con la fiebre y cuando me desperté, la fiebre había empezado a ceder y empecé a encontrarme mejor. Se me quitaron de pronto los dolores musculares y pensé que iba a vivir. Me sorprendí de estar vivo.

**HE SALIDO DE ESTA, PERO NO PUEDO APLAUDIR PENSANDO EN LAS MILES DE MUERTES POR EL VIRUS**

**SE ME QUITARON DE PRONTO LOS DOLORES MUSCULARES Y PENSÉ QUE IBA A VIVIR**

JAIME PEÑAFIEL  
PERIODISTA  
Y ESCRITOR

## EL VALOR DEL TRABAJO DE LOS SANITARIOS



Con compañía se muere de otra manera.

Cuando pensaba que me iba, que me moría, lo que quería en ese momento es que alguien me diese la mano. Si ya sufres viendo morir a la gente acompañándola, más sufres si no has podido hacerlo, sin que puedas decirle adiós. Esta situación es de una crueldad terrible.

Hoy, cuando veo las estadísticas, pienso: "Falta uno". No sé cómo salir adelante. Me quedé dormido con la fiebre y cuando me desperté, la fiebre había empezado a ceder y empecé a encontrarme mejor. Se me quitaron de pronto los dolores musculares y pensé que iba a vivir. Me sorprendí de estar vivo.

He salido de ésta. Pero no puedo aplaudir por las tardes pensando en las miles de muertes por coronavirus. El 11M murieron 220 personas y fue luto nacional, en las torres gemelas, 3.000 y fue luto mundial. Aquí, llevamos miles de muertos y no se ha puesto luto nacional.

Nunca se reconocerá lo bastante el trabajo de los sanitarios. Y los médicos y enfermeras que han muerto... Cuando lo veo, me emociono.

Esa madrugada tan terrible en la que sentí que me moría, me acordé de la letra de una canción de Demis Roussos, *Morir al lado de mi amor*. Intentaba hacer memoria de cómo era la letra. Yo me moriría al lado de mi amor, acompañado. Y eso me salvó.