

CON EL PATROCINIO DE



INVESTIGAN CÓMO
EXPLOTAR LOS
LINFOCITOS TREG
EN LA CLÍNICA

PÁG. 4

LO QUE TIENE
QUE DECIR LA
MICROBIOTA A LA
INMUNOTERAPIA

PÁG. 6

LA TERAPIA CAR,
¿UN NUEVO ELIXIR
DE JUVENTUD?

PÁG. 7



**LA TERAPIA CELULAR
INMUNE YA ES UN
PILAR DEL
TRATAMIENTO
DEL CÁNCER**



INMUNOTERAPIA

LA CUARTA COLUMNA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Servirse del sistema inmune, eliminando sus “frenos” para que actúen contra el tumor, o bien infundiendo linfocitos del paciente modificados para que actúen contra una hemopatía, es hoy una opción más a los clásicos “pilares terapéuticos” contra el cáncer.

POR SONIA MORENO

LA INMUNOTERAPIA SE HA CONVERTIDO en una parte importante del tratamiento de algunos tipos de cáncer (junto a la cirugía—en el caso de los tumores sólidos— o el trasplante de médula ósea —en la enfermedad hematológica—, la radioterapia y la quimioterapia y terapias dirigidas, el tratamiento que emplea el sistema inmune del paciente es ya un cuarto pilar en el manejo oncohematológico.

Como ha quedado reflejado en el último congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO 2020), que en esta edición se ha celebrado de forma virtual, cada vez más tratamientos de inmunoterapia se administran en diferentes fases de la enfermedad (incluida la neoadyuvancia), y su proyección sigue en expansión. El empleo de los inhibidores del punto de control—los fármacos que, básicamente, eliminan “los frenos” (*checkpoint*) del sistema inmune para que reconozca y ataque a las células cancerosas—han demostrado mejores resultados que el tratamiento estándar en primera línea en el cáncer colorrectal con inestabilidad de microsátelites. Y en cáncer de vejiga avanzado tratado con quimioterapia, el bloqueo de *checkpoint* obtiene una mejoría en la supervivencia general, por citar dos de los ensayos multicéntricos desarrollados en hospitales españoles que es de esperar cambien pronto la práctica clínica en esos tumores.

El ritmo al que se descubren nuevas formas de tratar con el sistema inmune avanza muy rápido. Además de los inhibidores del punto de control, otro tipo de inmunoterapia, más reciente, pero que también ha alcanzado ya la práctica clínica son las células CAR-T o los linfocitos T extraídos del propio paciente y modificados con un receptor de antígeno quimérico (CAR) para que se unan a las células del cáncer y las destruyan.

“La terapia CAR-T es una nueva estrategia de inmunoterapia para tratar a pacientes con enfermedades hematológicas, y también con potencial en tumores sólidos. Es una herramienta terapéutica reciente que se ha integrado en nuestra práctica clínica habitual”, afirma Josep María Ribera, director de la Unidad de Trasplante de Células Madre en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y jefe del Departamento de Hematología

Clínica del Instituto Catalán de Oncología (ICO) también en este hospital de Badalona (Barcelona). “El tratamiento con los linfocitos T CAR ha llegado a los pacientes con enfermedades hematológicas para quedarse”, coincide María Victoria Mateos, directora de la Unidad de Mieloma del Hospital Universitario de Salamanca y miembro del Grupo Español de Mieloma (GEM-Pethema).

UN SISTEMA BIEN ENGRASADO. Las dos únicas células CAR-T con indicaciones aprobadas para ciertos tipos de linfoma y de leucemia -tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel- recibieron la recomendación para su autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) hace exactamente dos años; en España, el sistema de administración de CAR-T a nivel nacional se puso en marcha hace apenas uno. No obstante, José Antonio Pérez Simón, director de la Unidad de Gestión Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, destaca que, “tanto desde el punto de vista asistencial y médico –sin tener en cuenta el impacto que ha supuesto la pandemia– como desde el administrativo, la maquinaria está bien engrasada a nivel central y autonómico, en cuanto a las solicitudes de autorización de uso y la derivación para el tratamiento de los pacientes que tengan indicaciones a los centros CAR asignados a nivel nacional”.

El especialista se apoya en un dato aportado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT): el año pasado se infundieron 133 terapias CAR-T, una cifra relevante, “teniendo en cuenta que se partía de cero”.

La fuerza con la que ha irrumpido la terapia CAR-T se explica por el hecho de que viene a cubrir una necesidad médica. “Prácticamente cualquier hematólogo en cualquier hospital puede prescribir la terapia CAR-T y referir al paciente a uno de los ocho centros para el tratamiento de adultos o de los cuatro para pacientes pediátricos que en España tienen la capacidad para administrarla”, dice Mateos.

“En los pacientes donde hay indicación, no había ninguna alternativa terapéutica eficaz”, recuerda Pérez Simón. “En linfoma no Hodgkin difuso de células grandes en recaída o progresión tras más de dos líneas de tratamiento, los grandes estudios que han servido de referencia indican una expectativa de supervivencia de en torno a

los 5 meses, mientras que con las CAR-T un 30% de pacientes se mantienen vivos en el seguimiento actual, que ya rebasa los tres años. Es comparar dos cifras que no tienen absolutamente nada que ver una con otra”.

Lo mismo ocurre con la otra indicación comercializada, la leucemia linfoblástica aguda: los pacientes en recaída o refractarios tras varias líneas de tratamiento tenían unas expectativas de supervivencia de, en general, un 10-15% a los cuatro años, mientras que con terapias CAR-T, más de la mitad de los pacientes en tres años están vivos y libres de su enfermedad.

Ribera destaca que este tratamiento tiene la ventaja de que muestra eficacia incluso en pacientes multirresistentes, y es “relativamente poco tóxico”. Si el paciente supera determinadas toxicidades agudas “que tenemos bien identificadas, la calidad de vida posterior es muy buena. La parte no tan positiva es que la administración de una terapia CAR-T no asegura siempre que el enfermo responda, ni el hecho de que lo haga impida un riesgo de recaída. No hemos de idealizar al CAR-T como una terapia definitiva. A veces es una terapia puente a un trasplante; otras, es un tratamiento que se da con una finalidad curativa pero no logra curar. Hay que tener presente lo que puede dar de sí”.

NUEVAS INDICACIONES. En otras patologías, como la leucemia aguda mieloblástica, linfoma del manto, de Hodgkin, leucemia linfática crónica y mieloma múltiple, la terapia CAR-T no ha alcanzado aún ese grado de rutina clínica, pero aun restringida a los ensayos clínicos está sometida a una intensa actividad.

En mieloma, de hecho, “es probable que a finales de este año o principios de 2021 podamos disponer de uno o dos linfocitos T CAR”, confía Mateos. La especialista ha aludido a algunos ensayos con tres terapias CAR-T diferentes que han obtenido tasas de respuesta muy positivas, incluyendo a pacientes que han recibido ya todos los tratamientos convencionales; una mediana de cinco y hasta seis líneas previas.

“El problema en el mieloma es que estas respuestas tan excelentes no son muy duraderas en el tiempo”, reconoce. Una posible explicación es que se trata de una enfermedad en la que el sistema in-

mune está muy implicado, y “probablemente estamos haciendo CAR-T utilizando linfocitos T que están muy agotados, exhaustos, de pacientes que han recibido ya varias líneas de tratamiento. Cuando vayamos a fases más precoces, e incluso pongamos tratamiento de mantenimiento después del CAR-T, a lo mejor conseguimos que las respuestas se mantengan en el tiempo y consigamos supervivencias libres de progresión muy largas”.

En leucemia linfoblástica también se busca en ensayos clínicos aplicar CAR-T en adultos –la actual indicación para tisagenlecleucel es hasta 25 años–, así como un uso en fases más precoces, incluso en primera línea en pacientes de muy alto riesgo. “Esto podría revolucionar la forma en que tratamos la leucemia aguda linfoblástica”, opina Ribera. “Quizá si aplicamos con éxito las células CAR-T en primera línea, el esquema empezaría con un tratamiento de inducción con QT, seguido de una consolidación con CAR-T, lo que podría ser un tratamiento definitivo”. De igual forma se ensayan fases precoces en linfoma y en mieloma. “Parece claro que la tendencia es administrar las CAR-T cada vez más pronto”.

También hay estudios con tumores sólidos. Pérez Simón indica que en su centro, sin ir más lejos, estudian en dos ensayos clínicos el tratamiento en sarcoma. Y más allá de las nuevas indicaciones, “la sensación que tiene todo el mundo es de que aun ofreciendo muy buenos resultados los actuales, de aquí a diez años se habrán quedado obsoletos, porque se está produciendo un desarrollo tecnológico que seguramente dará lugar a CAR de nueva generación”. La innovación de los productos en sí mismos casi no se abarca con la imaginación: se investiga en cuál es el mejor subtipo celular; la mejor proporción linfocitaria; en la modificación del vector viral para humanizar los receptores (CAR) de forma que sean menos inmunogénicos, o en si es posible desactivar el receptor nativo del linfocito T y, de esta manera, disponer de linfocitos preparados, evitando la aféresis a los pacientes. Sin duda, es una auténtica revolución de la medicina, que superará el campo hematológico y el oncológico, pues llegará a otras enfermedades, como las autoinmunes. Se abierto una puerta a las estrellas que no sabemos hasta dónde nos va a llevar”.

LINFOCITOS TREG



GUARDIANES DE ÉLITE DEL SISTEMA INMUNE

Los linfocitos T reguladores (Treg), una subpoblación celular, controlan el buen funcionamiento de la respuesta inmune. Podrían dar lugar a una nueva generación de terapia celular adoptiva que irrumpa en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el lupus eritematoso, la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide, o bien utilizarse en las patologías asociadas al rechazo de los trasplantes.

POR S. MORENO
FOTO GETTY

LA TERAPIA CON CÉLULAS inmunes tiene un potencial que no se restringe al cáncer. Una nueva generación de terapia celular adoptiva aspira a curar enfermedades crónicas autoinmunes como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el lupus eritematoso, la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide, o bien disminuir el impacto del rechazo de los trasplantes (sólidos y hematológicos).

A diferencia de la terapia CART, el uso de linfocitos T reguladores (Treg) no busca reforzar unas defensas debilitadas (por ejemplo, ante el cáncer), sino justo lo contrario: son células que, como su propio nombre indica, regulan la respuesta exacerbada, como la que se produce en las enfermedades autoinmunes.

Aunque los Tregs constituyen poco más del 1% de los linfocitos de sangre periférica, son los controladores principales de la autotolerancia (por la cual las células inmunes pueden reconocer sustancias extrañas e ignorar los tejidos propios, evitando así atacarlos e iniciar procesos patológicos de autoinmunidad), así como la inflamación de los tejidos y la homeostasis inmune a largo plazo.

Los linfocitos T reguladores “modulan el medio interno inmune”, al actuar sobre otras subpoblaciones de linfocitos, explica José María Moraleda, presidente del Grupo Español de Terapia Celular y Criobiología de la Sociedad Española de Hematología y He-

matología (SEHH). En condiciones normales, se encargan de bloquear la actividad de las células inmunes para mantener la tolerancia: “Son los *campeones* de la tolerancia”.

Por ello, los Treg tienen un papel muy relevante en los trasplantes. “Nuestro problema fundamental con los pacientes trasplantados, ya sea de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas, es el rechazo”, expone Moraleda. Los linfocitos Treg pueden evitarlo en los injertos de órganos sólidos; también, en principio, podrían disminuir el riesgo de enfermedad de injerto contra receptor tras recibir un trasplante de médula ósea.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR. En el Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, se lleva a cabo un ensayo clínico, integrado en un consorcio europeo, para determinar esa utilidad. El responsable de Hematología del centro e investigador principal del estudio, José Antonio Pérez Simón, detalla que “empleamos los Treg en pacientes sometidos a un trasplante alogénico y que desarrollan enfermedad injerto contra huésped”.

En esa enfermedad, los linfocitos del donante se activan y atacan órganos y tejidos sanos del paciente receptor. “Puesto que los T reguladores son capaces de bloquear esta activación, pensamos que pueden tener un efecto beneficioso y estamos evaluando la potencial eficacia de eos linfocitos”. Para ello, los recogen y seleccionan del propio donante de médula y luego los infunden al paciente.

“Estamos viendo que no tienen efectos secundarios y una potencial eficacia muy interesante: la mayor parte de los enfermos a los que se los hemos infundido mejoran de su enfermedad injerto contra huésped, hasta el punto de poder retirar con rapidez prácticamente todo el tratamiento inmunosupresor”.

La esperanza de Pérez Simón es que si funcionan en la enfermedad injerto contra receptor, donde la respuesta inmunológica está muy exacerbada, potencialmente los linfocitos Treg podrían tener un efecto similar en otras patologías autoinmunes.

Esta es, de hecho, otra potencial vía terapéutica de las Treg que se investiga. En la diabetes tipo 1, sin ir más lejos, los linfocitos T atacan por error a las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos, sin que se vean frenadas por los linfocitos reguladores, que no funcionan correctamente. El grupo de David Rawlings, director del Centro de Inmunidad e Inmunoterapias del Instituto de Investigación Infantil de Seattle, ha modificado una población de linfocitos T extraídos de pacientes con diabetes tipo 1. Mediante ingeniería genética, consiguen que estas células expresen la proteína FOXP3, que envía las instrucciones para especializarse en linfocitos Treg.

Los resultados del experimento se presentaron este mes en *Science Translational Medicine*, donde estos autores indicaron que las células Treg resultantes se parecían mucho a las naturales. También funcionaron como linfocitos reguladores naturales cuando se

Los Tregs, controladores de la autotolerancia, son un 1% de los linfocitos de sangre periférica

Hay estudios clínicos en marcha sobre su utilidad en pacientes trasplantados



probaron tanto en modelos animales como en cultivos de tejidos. Finalmente, los investigadores demostraron cómo podían hacer que las células modificadas se dirigieran específicamente para un antígeno. Según Rawlings, esta característica, que se logra como en la tecnología CAR, con la unión de un receptor de células T a la superficie de la célula modificada, será fundamental para dirigir las células al páncreas en un paciente diabético.

El trabajo supone una demostración de que “la ingeniería genética con la activación de FOXP3 es suficiente para tener un producto celular funcional similar a Treg”, afirma Rawlings. “No solo es un hallazgo clave en la investigación, sino que puede trasladarse al uso clínico”.

La proteína FOXP3 es uno de los marcadores específicos de los Treg. Entre los obstáculos que plantea trabajar con este grupo “selecto” de linfocitos se encuentra su baja proporción en sangre periférica –también se pueden obtener de sangre de cordón umbilical y del timo–, lo que dificulta el poder aislarlos y obtener una población pura. En términos generales, en los últimos años se ha establecido que existen dos tipos de células Treg: el tímico y el inducido. Los linfocitos tímicos se generan a una edad neonatal en el timo y nos protegen de las reacciones autoinmunes fatales. Mientras que los inducidos se forman más tarde en la vida y se acumulan predominantemente en las barreras mucosas como las del intestino y el pulmón.

“Los marcadores utilizados inicialmente para aislar las células Treg fueron CD4 y CD25”, exponen en una revisión en *Nature Reviews Drug Discovery* Jeffrey A. Bluestone y Qizhi Tang, de la Universidad de California en San Francisco. Aunque la expresión de estos “fue suficiente para aislar células Treg de donante no autólogo, no bastó para aislar las Treg de sangre periférica adulta” entre otras poblaciones celulares.

UNA POBLACIÓN CELULAR ‘PURA’. De ahí que en la selección entrara también en juego la baja expresión de CD127, lo que “aumentó enormemente la pureza de las células Treg y la recuperación de sangre periférica y tejido linfoide”. No obstante, tomados todos los marcadores identificados,

Los linfocitos reguladores podrían ser la base de una nueva generación de células CAR

aún no se alcanza al 100% de esta subpoblación celular, dice Moraleda.

Sin dejar el plano de la investigación, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es otra de las enfermedades donde se estudia el potencial de estas células. El grupo de Stanley Appel, director del Instituto Neurológico Metodista de Houston, en colaboración con el Programa de Trasplante de Células Madre y Terapia Celular del MD Anderson, en Hous-

ton, abrió camino con un trabajo piloto, iniciado en tres pacientes, publicado en *Neurology: Neuroimmunology Neuroinflammation*. Los linfocitos Treg obtenidos de los pacientes y expandidos en el laboratorio para su infusión se toleraron bien. Con una experiencia tan incipiente resulta muy prematuro hablar de tratamiento, pero uno de los investigadores del trabajo, el neurólogo Jason Thonhoff, afirmó que si bien “se requerirán estudios más amplios para determinar si es un tratamiento efectivo, como clínico e investigador especializado en ELA, me siento entusiasmado con la esperanza que brindan estos hallazgos iniciales”.

Además de en los trasplantes y en las enfermedades autoinmunes, las infecciones crónicas y el cáncer también podrían beneficiarse del potencial terapéutico de los linfocitos T reguladores. Pero para poder explotarlas plenamente es importante entender cómo reaccionan estas células a las diversas señales ambientales. “Las señales en el entorno determinan su comportamiento, que puede ir en una u otra dirección”, apunta Moraleda. Como células vivas “pueden cambiar su apariencia y características dependiendo de la forma en que se producen y almacenan, así como también cambian dentro del paciente que las recibe”, lo que invita a pensar en el uso de unos linfocitos modulados por la biología sintética, como ocurre con la terapia CAR, que asegura siempre una acción concreta de la célula.

Al igual que ahora se estudia la aplicación de CAR en las células *natural killer* (NK) o en los linfocitos T de memoria, una siguiente generación de células CAR bien podría obtenerse a partir de linfocitos Treg, y de esta forma, mejorar su persistencia, potencia y estabilidad con fines terapéuticos.

Jennifer McQuade, del Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas.



LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA QUE LOGRA LA

MICROBIOTA

La microbiota intestinal es diferente en los pacientes que reponen a la inmunoterapia de los que no lo hacen. Estudian si es útil modularla antes de iniciar el tratamiento.

LA MICROBIOTA ES UNO DE LOS factores que más se están estudiando en relación a la inmunoterapia. El Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas tiene una línea de investigación centrada en ese campo, impulsada, entre otros, por la oncóloga Jennifer McQuade. La especialista, que participó hace unos meses en el segundo simpo-

sio sobre inmunoterapia y cáncer organizado por la Sociedad Española de Oncología Médica, ha observado en diversos trabajos que el microbioma intestinal es distinto entre los pacientes que responden y los que no lo hacen a la inmunoterapia.

“Teóricamente, tendría sentido intentar cambiar la microbiota antes de empezar un tratamiento inmunoterápico. Potencialmente,

podría modificarse mediante el trasplante de microbiota, o con ciertos prebióticos y la dieta”. Ella suele abordar el tema de la dieta en la conversación que mantiene con sus pacientes antes de iniciar la terapia avanzada, al igual que les explica los resultados esperados y la potencial toxicidad.

“En mi opinión, es importante tener en cuenta ciertos aspectos del estilo de vida”, comenta a DIANA, si

bien recalca que, de momento, en pacientes aún no está probado de forma fehaciente que la microbiota y su modulación a través de los alimentos determine la respuesta.

Pero sí indica que cada vez más estudios van en esa dirección. Los más impactantes aparecieron en *Science* en 2015 en modelo animal. “La cuestión se volvió relevante y se pusieron en marcha trabajos con pacientes, que están mostrando que los respondedores a la inmunoterapia [inhibidores de PD-1 y de CTLA-4, solos y en combinación] tienen un perfil de microbiota intestinal diferente al de los que no responden. Lo importante ahora es demostrar la causalidad. Un estudio ha observado en ratones que respondían a la inmunoterapia cuando se les trasplantaba la microbiota de enfermos respondedores”, afirma McQuade.

¿CUÁL ES LA MEJOR MICROBIOTA? La potencial influencia de la microbiota se ha observado en tumores muy diversos: además de en el cáncer colorrectal, se investiga en melanoma, carcinoma renal y de pulmón.

“Uno de los temas de controversia actuales es cuál sería la composición de la microbiota que favorece la respuesta a la inmunoterapia. Hemos encontrado una asociación en las bacterias que contribuyen a digerir la fibra. Estudiamos a pacientes que van a iniciar la inmunoterapia y los que siguen una alimentación alta en fibra [consumo habitual de frutas, verduras y cereales integrales] tenían cinco veces más probabilidades de responder al tratamiento”.

Este estudio observacional da pie a una investigación que compara en pacientes con cáncer de forma aleatorizada el efecto de una dieta rica en fibra frente a otra sana, pero con menos fibra, antes de que inicien la inmunoterapia. Los mecanismos que explican la relación entre ciertas bacterias y los resultados clínicos del tratamiento están por determinar.

En las bacterias que digieren la fibra, McQuade sugiere que “el proceso de fermentación produce ácidos grasos de cadena corta que son el principal nutriente de los enterocitos, las células que conforman la capa mucosa del intestino, y que, a su vez, contribuye a la inmunidad. También se ha visto recientemente que los ácidos grasos de cadena corta pueden intervenir en cambios epigenéticos de las células T CD8 y en la conversión de las células T efectoras en célula de memoria”. Lo que parece no funcionar, afirma, son los probióticos. No los recomienda, “porque no favorecen la diversidad ni el tipo de bacteria necesario”.

SENEESCENCIA

TERAPIA CELULAR CONTRA CÉLULAS SENESCENTES

Las células CAR-T senolíticas se exploran como tratamiento de la aterosclerosis y la diabetes, entre otras asociadas al envejecimiento.

EL POTENCIAL DE LAS CÉLULAS CAR-T aún está por delimitar. Un grupo de científicos del Centro del Cáncer Memorial Sloan Kettering (MSKCC) explora su aplicación en la senescencia, el deterioro crónico de los tejidos que está detrás de enfermedades tan comunes como la aterosclerosis, la diabetes y la fibrosis hepática.

La senescencia celular es un estado asociado al envejecimiento, cuando las células detienen su crecimiento, pero sin llegar a morir. De hecho, se la considera un arma de doble filo, ya que cuando se encuentran en ese estado, las células pueden tener un papel importante en evitar el cáncer, pues-

to que ya no se dividen, pero a la largan causan inflamación crónica, lo que es a su vez el origen de muchas enfermedades. Encontrar una manera de eliminar estas células de forma segura podría suponer un gran avance médico.

La clave para poner a funcionar a los linfocitos T CAR en estas enfermedades ha sido hallar una diana que permita identificar específicamente a las células senescentes.

Los investigadores, dirigidos por Scott Lowe, responsable del Programa de Biología y Genética del Cáncer en el MSKCC, y Michel Sadelain, director del Centro de Ingeniería Celular en el MSKCC, compararon las moléculas en la

superficie de las células senescentes con otros tipos de células, y así identificaron al receptor del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR), un receptor de superficie celular que se expresa de forma específica en la senescencia.

EN FIBROSIS HEPÁTICA. Según detallan en un estudio publicado en *Nature*, estos científicos diseñaron las células T con CAR que reconoce la molécula uPAR y las probaron en varios modelos murinos de diferentes enfermedades relacionadas con la senescencia, incluidos el cáncer y la fibrosis hepática. Las células T funcionaron muy bien, exponen en el tra-

bajo. Eliminaron con éxito las células senescentes de dos modelos diferentes de fibrosis hepática, uno causado por la dieta y el otro por vías químicas. Además, las células CAR-T frente a uPAR mejoraron la supervivencia en modelo experimental de cáncer de pulmón, que desarrollaron con una combinación de fármacos inductores de senescencia.

El siguiente paso será determinar si las células CAR-T dirigidas a uPAR pueden combatir eficazmente otras enfermedades relacionadas con la senescencia, incluidas la aterosclerosis, la diabetes y la artritis.

Los autores concluyen que estos resultados establecen un potencial terapéutico de las células CAR-T senolíticas frente a las enfermedades asociadas al envejecimiento.

“Este estudio demuestra que la ingeniería de linfocitos T y la terapia CAR pueden ser efectivas más allá de la inmunoterapia del cáncer”, dice Sadelain, cuyo laboratorio es uno de los pioneros en el desarrollo de las primeras células CAR-T eficaces contra el cáncer.

Para Lowe, este enfoque “tiene el potencial de abordar una serie de enfermedades relacionadas con la senescencia para las cuales se necesitan urgentemente nuevos tratamientos”.

La luz puede ser el activador que inicie con precisión y rapidez la modificación del ADN, utilizando las tijeras moleculares CRISPR-Cas9. Esta tecnología de edición genética se aplica en laboratorios de todo el mundo.

Los resultados de unos experimentos realizados en el Instituto Johns Hopkins de Medicina, y que ha publicado *Science*, revelan nuevos detalles sobre el proceso de reparación del ADN, y pueden contribuir en la terapia génica administrada a través de la tecnología CRISPR para múltiples enfermedades.

LUZ

UN SISTEMA BASADO EN LUZ ACELERA LA EDICIÓN GENÉTICA DE CRISPR-CAS9

Este nuevo sistema de edición de genes que emplea la luz “permite realizar un corte dirigido en el ADN segundos después de la activación. Con las tecnologías anteriores, la edición de genes podría llevar mucho más tiempo, incluso horas”, explica uno de los miembros del equipo de investigadores, Yang Liu.

La herramienta CRISPR ha permitido, en los últimos años, cambiar fácilmente las secuencias de ADN y alterar las funciones de los genes, revolucionando la investigación sobre los trastornos relacionados con genes. Los científicos han modificado la herramien-

ta CRISPR-Cas9 mediante una molécula de ARN sensible a la luz que permite que CRISPR corte el ADN genómico en las células vivas sólo cuando se expone a una longitud de onda de luz particular.

DÓNDE Y CUÁNDO. “La ventaja de nuestra técnica es que los investigadores pueden lograr que CRISPR encuentre su objetivo sin cortar prematuramente el gen, reteniendo su acción hasta que se expone a la luz”, dice Roger Zou, también miembro del equipo de investigación.

“Esto permite tener mucho más control sobre el lugar exacto don-

de se corta el ADN, así como el momento preciso”.

Para este estudio, emplearon cultivos de células de riñón embrionario humano y células de cáncer óseo. El equipo descubrió que a los 30 segundos de iluminar las células, la herramienta CRISPR había cortado más del 50% de sus objetivos.

El estudio muestra que la edición de genes activada por luz es muy rápida y ofrece aplicaciones amplias en la investigación biomédica. Además, la activación de la luz ofrece un mejor control de la ubicación de los medicamentos que se difundan en la célula.

Un nuevo mecanismo de administración basado en un aptámero (una secuencia de ADN o ARN) puede llevar la quimioterapia directamente al tumor con ayuda de las células mieloides infiltrantes, evitando así dañar los tejidos sanos.

Según se ha observado en un estudio publicado en *Science Translational Medicine*, esta estrategia resultó factible y segura en ratones con cáncer de mama y sarcoma, lo que abre la posibilidad de realizar tratamientos de quimioterapia menos tóxicos. Es lo que conseguiría un sistema de administración que concentra el fármaco dentro del tumor, evitando así los tejidos sanos.

En este estudio, encabezado por Adriana De La Fuente, de la Universidad de Miami, como primera firmante, los investigadores diseñaron y probaron una estrategia de administración de fármacos basada en aptámeros de ARN, que se dirigen a moléculas específicas y pueden penetrar profundamente en los tejidos.

Los autores identificaron aptámeros de ARN que se unen a moléculas en la superficie de las células mieloides infiltrantes de tumores. Al fusionar los aptámeros con doxorubicina, el medicamento se une a las células mieloides que penetran en los tumores, maximizando así la concentración intratumoral del medicamento.

APTÁMERO

LA SECUENCIA DE ARN SE UNE LA QUIMIOTERAPIA PARA OPTIMIZARLA

Los aptámeros con doxorubicina suprimieron el crecimiento tumoral y prolongaron la supervivencia en modelos de sarcoma y cáncer de mama murinos, sin causar efectos secundarios como pér-

dida de peso. De La Fuente confía en que otras formulaciones de aptámeros puedan emplearse en la administración de múltiples medicamentos para tratamientos específicos y combinados.

JOAQUÍN MARTÍNEZ LÓPEZ. SERVICIO DE HEMATOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

INNOVANDO EN UN HOSPITAL PÚBLICO



pio CAR-T y está a punto de conseguir la exención hospitalaria. Otros centros estamos realizando nuestros propios desarrollos, como los hospitales de la Paz, el 12 de Octubre, Santa Creu i Sant Pablo y la Clínica Universidad de Navarra.

En nuestro centro, hicimos una apuesta muy importante por la creación de un programa de investigación en terapias avanzadas. En 2014, enviamos a un investigador post-doctoral a Estados Unidos para aprender la tecnología necesaria. En paralelo, convencimos a la dirección del hospital de que estas tecnologías iban a ser muy importantes en el futuro. Establecimos una alianza con Oncología y Hematología para desarrollar el programa de inmunoterapia del cáncer conjunto. Se ha potenciado el programa de trasplante hematopoyético—el año pasado realizamos 91 trasplantes— y se ha acreditado por los estándares JACIE/FAT 7ª edición. También en colaboración con la Fundación CRIS contra el cáncer conseguimos fondos para un programa de investigación preclínico y clínico. Establecimos una colaboración con el CIEMAT, centro experto en terapia génica. Finalmente, logramos atraer ensayos clínicos con terapias CAR-T de la industria farmacéutica. Hemos o estamos participando en 5 ensayos con terapia CAR-T en diferentes enfermedades y tratado a más de 21 enfermos en ensayos con CAR-T.

De cara al futuro, trabajamos en la generación de NK-CAR. Estamos generando nuevos CAR duales como el APRIL-NKG2D y NGK2D-CD70. Pretendemos iniciar ensayos el próximo año en enfermos con mieloma múltiple refractario y leucemia mielode aguda en recaída.

Esto no será posible sin perseverancia, colaboración publica-privada y apoyo de la sociedad y de nuestras instituciones.

LA SANIDAD ESPAÑOLA TIENE GRANDES VIRTUDES, sin embargo, tiene deficiencias que emergen desde su origen. La cultura y directrices de nuestros gestores siempre han sido reticentes a potenciar y favorecer la investigación e innovación. Nunca hemos pensado que la sanidad podría ser un motor para el país, y que algunas partes de este podrían generar riqueza y potenciar nuestra marca como país.

La pandemia Covid-19 ha sido devastadora para la humanidad, pero sin embargo ha puesto de manifiesto dos cosas muy relevantes para el sistema sanitario: el adecuado funcionamiento del sistema sanitario es clave para un país y que no hemos invertido lo suficiente y de una forma eficiente en los últimos años.

Existen algunos datos abrumadores de la capacidad investigadora del sistema sanitario español, el ejemplo de los ensayos clínicos más llamativo son los ensayos y en concreto en el área de cáncer. España es el país, tras Estados Unidos, que incluye más enfermos en ensayos clínicos en el área de cáncer, si ajustamos a población nos imponemos por goleada.

Las terapias avanzadas, aquellas que se centran en el uso de terapia celular, terapia génica o ambas simultáneamente, han sido uno de los grandes avances terapéuticos en la última década. Desafortunadamente, Europa ha quedado atrás en el desarrollo de este tipo de terapias. Europa ha llevado un retraso de 5 años para incorporarse a los ensayos clínicos con terapia CAR-T. Varios países como Francia, Alemania, Holanda e Inglaterra han firmado alianzas para establecer centros de producción de terapia CAR-T con la industria farmacéutica. Sin embargo, en España teniendo unas condiciones únicas para situar uno de estos centros de producción hemos perdido la oportunidad.

La principal barrera a la investigación en terapias avanzadas en España es económica. Sin embargo, hay honrosas excepciones en las que somos modelo fuera de nuestras fronteras. El Hospital Clínic de Barcelona ha sido capaz de realizar el desarrollo clínico de un pro-

NUNCA HEMOS PENSADO QUE LA SANIDAD PODRÍA SER UN MOTOR PARA GENERAR RIQUEZA EN EL PAÍS

EN NUESTRO CENTRO, HACE AÑOS, APOSTAMOS POR LA CREACIÓN DE UN PROGRAMA DE TERAPIAS AVANZADAS

TODOS LOS PADRES SABEMOS lo que es la triple vírica (la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola), pero no todos los ciudadanos son conscientes de que los virus también son triples en el siglo XXI. En este intenso 2020 estamos recordando que su origen es biológico y que, desde siempre, se han dedicado a poner en jaque (a menudo mate) al ser humano. Durante las últimas dos décadas, en cambio, sobre todo hemos tenido en mente a los virus informáticos y a los virus digitales. Porque los ordenadores personales y los dispositivos móviles se han vuelto prótesis de nuestra mirada y de nuestro cerebro; y porque la viralidad a través de internet se ha convertido en el motor conceptual de nuestra época.

Fue en los años 90 cuando los gurús del marketing comenzaron a utilizar la metáfora. Las personas más influyentes tenían que convertirse en agentes de contagio. Las ideas y los productos, si querían triunfar, debían aspirar a ser virales. La publicidad más efectiva era la capaz de disparar las ventas provocando modas con la misma estructura que caracteriza a las epidemias.

Se creó la teoría de los memes o ideas contagiosas. Y después se impuso la lógica de internet, de los influencers, de la viralidad digital, de los memes que son chistes, montajes, artefactos en miniatura diseñados para surfear, para ser compartidos, para cambiar nuestra percepción sobre todas las cosas.

Biología y meme, microorganismo y trending topic, el coronavirus SARS-CoV-2 tal vez sea la realidad más doblemente viral que ha conocido el ser humano. Es un patógeno cyborg, que se mueve con igual rapidez tanto por los cuerpos y los medios de transporte como por

JORGE CARRIÓN ES CRÍTICO CULTURAL DE 'THE NEW YORK TIMES' Y ESCRITOR. ESTA SEMANA PUBLICA SU NUEVO LIBRO 'LO VIRAL'

LA TRIPLE VIRAL



los cerebros y las autopistas de la información. Ha monopolizado, al mismo tiempo, los hospitales o las funerarias y las pantallas con sus redes sociales. Pero no hay que olvidar que los virus son de tres tipos. No me extrañaría que cuando el mundo se haya rediseñado radicalmente, cuando ya sea casi imposible que suceda otra pandemia biológica, un virus informático nos sorprenda con resultados devastadores. Nuestra dependencia de la Nube es absoluta. Si la destruyen o la colapsan, en vez de encerrarnos en casa, saldremos a las calles, a los bosques, a los mares.

O no. El futuro no existe. El futuro es siempre distinto a como lo imaginamos. No hay nada más adictivo, más viral, más desconcertante que el futuro. Por eso nos fascina y nos enamora y nos produce terror.

FUE EN LOS AÑOS 90 CUANDO LOS GURÚS DEL MARKETING COMENZARON A UTILIZAR LA METÁFORA

NO HAY NADA MÁS ADICTIVO, MÁS VIRAL, MÁS DESCONCERTANTE QUE EL FUTURO