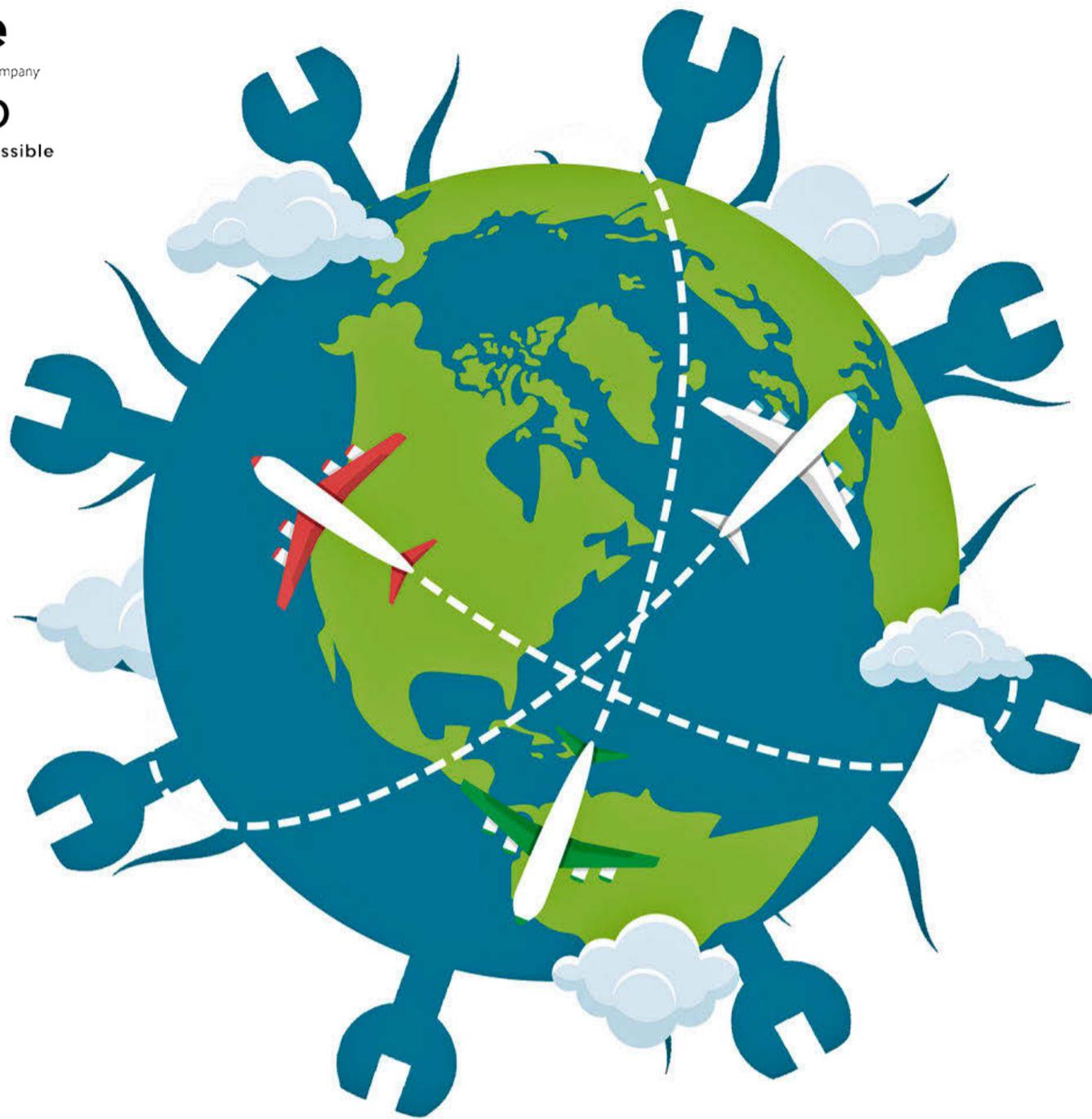


CON EL PATROCINIO DE



LA VUELTA AL MUNDO DE LA TERAPIA CAR

DIANA

LA FORMACIÓN
HACE CRECER
LAS TERAPIAS
AVANZADAS

PÁG. 5

VIRUS ONCOLÍTI-
COS SE SUMAN A
LAS CAR FRENTE
AL TUMOR SÓLIDO

PÁG. 6

CÉLULAS 'MUSE',
OTRO AGENTE DE
LA MEDICINA
REGENERATIVA

PÁG. 7



**LA EXPERIENCIA CON
CAR-T APORTADA DESDE
ESTADOS UNIDOS, REINO
UNIDO Y ESPAÑA**



¿Qué se ha aprendido del tratamiento con CAR-T en la clínica diaria? Especialistas de Estados Unidos, Reino Unido y España que administran esta terapia avanzada aportan su experiencia con esta nueva tecnología. En cada región del mundo, hay diferentes factores susceptibles de mejora, pero un dato compartido es que los resultados en la vida real están a la altura de las expectativas de los ensayos clínicos.

POR SONIA MORENO
MADRID

LA POSIBILIDAD DE TRATAR DETERMINADAS enfermedades oncohematológicas con células CAR-T ha supuesto un cambio radical para un grupo de enfermos en cuanto a su pronóstico y supervivencia a largo plazo. Esta terapia de alta exigencia médica y carácter multidisciplinar implica un laborioso proceso de producción que ha puesto a prueba a los sistemas sanitarios en todo el mundo. La experiencia alcanzada en tres de ellos -el estadounidense, el británico y el español- revela aspectos susceptibles de mejora específicos de cada región, si bien los resultados clínicos logrados son equiparables.

El Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) ha reunido en el webinar *CAR-T, ¿qué hemos aprendido de esta nueva tecnología?* a diferentes especialistas de Reino Unido, Estados Unidos y España para compartir su experiencia con la terapia CAR-T en el linfoma difuso de células grandes B en recidiva, una de las dos indicaciones para las que se ha aprobado este tipo de tratamientos celulares.

En los pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B que han fracasado a dos o más líneas de abordaje, los tratamientos convencionales obtienen un mal pronóstico. Como recuerda Anna Sureda, presidenta del GETH y moderadora del encuentro, los datos de los dos estudios pivotaes en fase II con un seguimiento de varios años indican que aproximadamente el 40-50% de estos pacientes tratados con las células CAR-T están vivos y sin evidencia de enfermedad más allá de los dos años. "Hemos pasado de pacientes que tenían un pronóstico infausto y sin estrategia curativa a curar probablemente una proporción no despreciable de ellos. Y los datos de vida real, fuera de ensayo clínico, indican que los resultados de los ensayos pivotaes se replican bastante bien, aunque aún hace falta más tiempo de seguimiento".

La misma cifra aporta Loretta Nastoupil, especialista del Centro del Cáncer MD Anderson, en Houston (Texas), para quien "la principal ventaja de la terapia con células CAR-T es que un solo tratamiento puede resultar en la curación de al menos el 40% de los pacientes. No existe una opción alternativa para el linfoma de células grandes B en recaída que resulte en la misma eficacia con un solo tratamiento".

En ello coincide el hematólogo Robin Sanderson, que también destaca que los datos de vida real no difieren mucho de la eficacia obtenida en los ensayos. Sanderson, que se ha apoyado en datos de la serie de pacientes tratados en su centro, el Hospital King's College, de Londres, frente a los

“
Los datos de vida real replican en general los de los estudios pivotaes”

ANNA SUREDA

Presidenta del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH).

“
En EE UU, perder semanas de trabajo puede dificultar el acceso al tratamiento”

LORETTA NASTOUPIL

Centro del Cáncer MD Anderson (Houston, Texas).

del ensayo *ZUMA1* y los de vida real con la terapia CAR axicabtagén ciloleucel (axi-cel) comunicados a las sociedades científicas.

Las discrepancias llegan al hablar de los tiempos de administración de las CAR-T. Los expertos convienen en que el tiempo desde la identificación de un candidato potencial hasta la infusión celular debe ser lo más breve posible. Sin embargo, resulta desigual entre Estados Unidos y Europa, si bien, como destaca Sanderson, "con la llegada de fábricas de células CAR-T a Europa -la última puesta en marcha en Ámsterdam- es de esperar que se acorten los tiempos de disponibilidad de las células para el paciente europeo".

En Reino Unido, las CAR-T se administran dentro del contexto del sistema nacional de salud (NHS), por lo que necesitan de la aprobación de un comité regulador a nivel nacional. "Tratamos de asegurar que el paciente propuesto como candidato se encuentre en el mejor estado clínico posible para recibir el tratamiento", afirma Sanderson. "En el esquema habitual de administración de CAR-T de nuestro centro, mantenemos al paciente ingresado dos semanas desde la leucoféresis, a la espera de la fabricación del tratamiento". Según expone el especialista, la mayoría de sus pacientes requiere algún tipo de terapia "puente".

APROBACIÓN A VARIOS NIVELES. De igual forma, en España el tratamiento con CAR-T debe contar con el visto bueno de un comité nacional, tras la aprobación previa de un comité autonómico y otro a nivel hospitalario. Anna Sureda, jefe de Servicio de Hematología Clínica del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en L'Hospitalet (Barcelona), reconoce que, si bien "todos estos procesos son rápidos, consumen una serie de días que además se duplican cuando el paciente para el que se solicita la terapia CAR-T tiene que ser derivado a otro centro diferente del suyo".

De ahí que la terapia "puente", a la espera de alcanzar el tratamiento resulte también habitual en los centros españoles, como destaca Lucía López Corral, hematóloga del Hospital Clínico de Salamanca. La especialista expone que en el ensayo pivotal de uno de los CAR-T no se permitió el tratamiento *puente*, pero "lo cierto es que el periodo de fabricación de las células en ese ensayo fue más corto. En la vida real, en cambio, muchos pacientes requieren ese tratamiento *puente*, no solo para mantener el control de la enfermedad y poder recibir las células CAR-T, sino porque en aquellos enfermos con un crecimiento tumoral rápido, les sitúa en menor

riesgo de toxicidad aguda tras la infusión de las CAR-T”.

López Corral considera que la agilización de los tiempos burocráticos para obtener la aprobación del tratamiento y una buena coordinación entre el servicio de Hematología del centro de origen y el del centro receptor son determinantes para el éxito del tratamiento. “No es lo mismo tratar al paciente en la tercera línea de tratamiento que en la sexta, aunque ambas sean indicaciones de la terapia con CAR-T”, abunda en este sentido Sureda.

OTRAS DEMORAS. En Estados Unidos, en cambio, no se ha tenido que lidiar con la demora de fabricar las células en otro continente ni con un proceso de aprobación estatal, aunque sí con el “engorroso proceso de autorización financiera”, explica Nastoupil. En general, todo el proceso “requiere derivación a un centro de tratamiento (1-3 semanas), la evaluación del paciente y presentación de la autorización financiera (1 semana), la aprobación financiera (1-3 semanas), la recolección y fabricación de células (3-4 semanas) y la infusión”.

La especialista admite que “muchos pacientes necesitarán viajar hasta un centro de tratamiento y tener un cuidador que los acompañe, y ambos perderán el trabajo por un mínimo de entre cuatro y ocho semanas, y esto puede crear barreras para la derivación de pacientes”.

La solución para acortar tiempos es multifactorial –en España, consideran los expertos, incluiría agilizar el paso de una misma solicitud por diferentes “mesas” e incidir en la formación de los especialistas para identificar precozmente a los candidatos–.

También debe tenerse en cuenta el hecho de que trabajar con células autólogas alarga la producción de la terapia. “La próxima generación de CAR intentará abordar los problemas de acceso a través de células CAR alogénicas, que pueden acortar el tiempo desde la identificación del paciente hasta la infusión celular en semanas”, opina Nastoupil.

“Esto también puede reducir drásticamente los costes, ya que no será necesaria la recolección de células individuales vinculada a la infusión de un solo paciente. Es muy prometedor, pues permitiría tratar a muchos más pacientes de manera más eficiente. Sin embargo, la pregunta es si perdurarán esos CAR-T alogénicos lo suficiente como para ser tan efectivos como los CAR autólogo. Los datos preliminares, con un tamaño de muestra muy pequeño, sugieren que la seguridad será muy comparable. Todos esperamos ansiosamente datos sobre la eficacia”.

“**El tratamiento ‘puente’ puede ser necesario para muchos de los enfermos”**”

LUCÍA LÓPEZ CORRAL
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

“**Al seleccionar al paciente, hay que tener muy en cuenta su estado clínico”**”

ROBIN SANDERSON
Hospital King's College de Londres

“**Las CAR-T alogénicas reducirían tiempo y costes de producción”**”

LORETTA NASTOUPIL
Centro del Cáncer MD Anderson (Houston, Texas).

Opina Lucía López Corral que “a veces queremos incluir en el tratamiento a pacientes que se encuentran en una situación clínica límite y eso puede impactar en el resultado. Los criterios de selección tienen que considerar convenientemente comorbilidades, masa tumoral y parámetros inflamatorios, entre otros marcadores”.

Para Sanderson, “cuando piensas en la selección de pacientes, creo que has de tener en mente a un enfermo en condiciones de tolerar un tratamiento intensivo”, si bien considera que hay pacientes excluidos de los ensayos pivotaes, por ejemplo por sufrir enfermedades autoinmunes, que han alcanzado buenas respuestas en vida real, como ilustra el caso de una de sus pacientes con enfermedad de Crohn tratada con células CAR-T.

No obstante, todos coinciden en que, globalmente, los pacientes que llegan al tratamiento con peor estado general y mayor carga tumoral, definida por datos clínicos o analíticos, tendrán peor respuesta a las CAR-T y más riesgo de toxicidad.

Nastoupil sintetiza que “los pacientes con buen estado funcional y en los que la enfermedad no prolifera rápidamente tienden a tener los resultados más favorables. ¿Existen estrategias que puedan mejorar el estado funcional o ralentizar la velocidad de progresión? La única forma posible de hacerlo es con una terapia eficaz y, hasta ahora, las células CAR-T parecen ser la estrategia más eficaz para los pacientes con linfoma recidivante. La identificación más temprana de los pacientes y la derivación a los centros de tratamiento es probablemente la mejor estrategia para mejorar los resultados en este momento”.

EL MANEJO DE LAS TOXICIDADES. Otro elemento bien tenido en cuenta en este proceso de terapia avanzada es la toxicidad. “Es un tratamiento aceptablemente bien tolerado, pero tiene cierta toxicidad que hemos aprendido a manejar”, afirma Sureda.

Los efectos adversos inmediatos más analizados han sido los neurológicos y el síndrome de liberación de citocinas. Su tratamiento requiere de un equipo multidisciplinar, algo a lo que ya están acostumbrados los especialistas que manejan terapias de hematología intensiva, sin ir más lejos, el trasplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, en las células CAR-T los neurólogos tienen un papel muy relevante, así como la medicina intensiva.

Otras toxicidades que los especialistas tienen bien presentes son la hematológica, las infecciones asociadas a toxicidad hema-

tológica y la necesidad de que el paciente deba recibir inmunoglobulinas durante un tiempo.

Nastoupil, en cuyo centro han tratado a unos 200 pacientes con axi-cel desde su aprobación por la agencia reguladora FDA, recuerda que en el ingreso, una vez infundidas las células, se vigila a los pacientes para detectar síntomas similares a los de la gripe (fiebre, dolores corporales, alteración de la frecuencia cardíaca, presión arterial, a veces disfunción orgánica, dificultad para respirar, problemas renales y hepáticos) y cualquier signo de confusión, temblor, actividad convulsiva. “Si presenta alguno de estos síntomas (lo más probable es que tenga fiebre), permanecerá en el hospital hasta que desaparezcan por completo”. Lo habitual, expone la especialista, es que los eventuales síntomas desaparezcan por completo, pero una vez dada el alta, se les aconseja que permanezcan en un radio de dos horas cercano al hospital.

VIGILANCIA DURANTE AÑOS. “La mayoría de los efectos secundarios aparecen en los primeros 7-14 días”, comenta Nastoupil, si bien los pacientes se controlan por posible toxicidad tardía durante varios años.

La hematóloga del MD Anderson hace una reflexión sobre el acceso a estas terapias en Estados Unidos: “Actualmente, la terapia con células CAR-T está infrutilizada. Lo más probable es se deba a la preocupación por utilizar recursos sanitarios, algo presente incluso antes de la covid. Aproximadamente, un tercio de los pacientes tratados con células CAR-T necesitarán ir a la unidad de cuidados intensivos y, de promedio, permanecerán en el hospital durante 14 días”.

Considera como una importante barrera para el acceso al tratamiento “la carga financiera para el paciente y el cuidador, al tener que dejar de trabajar durante varias semanas y, a veces, trasladarse a otra ciudad con los gastos que ello implica. Como resultado, muchos pacientes y algunos proveedores exploran primero cualquier opción alternativa. Eso para mí es decepcionante, ya que sabemos que es más probable que este tratamiento sea eficaz en las primeras líneas de terapia con pacientes en mejor forma y con menor afectación de su estado clínico por la enfermedad. También ofrece una buena posibilidad de curación. Hasta que no abordemos estas barreras de acceso o mejoremos la eficacia hasta el punto de que no puedan pasarse por alto (tasa de curación > 75%), sospecho que seguirá siendo para unos pocos pacientes seleccionados”.

ANTE LA SEGUNDA OLA PANDEMICA

La primera ola de la pandemia por covid en España, al igual que otros países europeos y en Estados Unidos, ha supuesto una disminución significativa en el número de procedimientos hematológicos complejos, tanto trasplantes como terapias con CAR-T. Cada centro lo ha vivido marcado por la situación epidemiológica de su medio. Robin Sanderson, en el King's College, un gran hospital en el centro de Londres, refirió momentos especialmente críticos en abril, con un gran impacto de los pacientes con covid ingresados en las salas de cuidados intensivos. Con todo, afirma que siempre apostaron por continuar en la medida de lo posible los tratamientos. La hematóloga del Hospital Clínico de Salamanca Lucía López Corral, recuerda dos semanas concretas en marzo, durante las que hubo que reajustar el programa de trasplantes y terapia celular, lo que llegó a impactar en algún paciente.

En Estados Unidos, Nastoupil opina que la covid claramente ha tenido un impacto en la cantidad de infusiones de linfocitos T con CAR realizadas entre los últimos tres y seis meses. La pandemia ha provocado retrasos en algunos pacientes en parte por una mayor supervisión de la utilización de los recursos sanitarios, así como por la necesidad de camas en la UCI. “El acceso a la atención médica aquí es ahora limitado o restringido, lo que hace que se deriven menos pacientes”. También existe cierto temor por la salud del paciente, que puede estar inmunodeprimido unos meses durante y después de la terapia con células T CAR, lo que podría ser un riesgo en el contexto de una pandemia. No obstante, para la especialista, “el mayor problema es que los pacientes se quedan en casa y no quieren viajar a los centros de tratamiento o a la consulta del oncohematólogo por temor a contraer la covid”.

Durante la primera ola, diversas sociedades científicas han publicado documentos que justificaban el retraso en alguno de estos procedimientos ante la pandemia. Ahora, con la experiencia vivida y teniendo en cuenta que la ventana terapéutica para estos pacientes es muy estrecha, Anna Sureda, presidenta del GETH, no renuncia a un planteamiento optimista sobre el equilibrio del riesgo ante el coronavirus y la necesidad vital de recibir el tratamiento. “Hemos aprendido de la primera ola lecciones que seguramente nos permitirán gestionar mejor ese difícil equilibrio”.

APRENDIENDO EL 'IDIOMA' DE LAS CAR-T

Mejorar el conocimiento de profesionales, gestores y pacientes sobre la terapia avanzada y sus procesos de fabricación y acceso ayuda a reforzar el potencial beneficioso.

POR S. MORENO

LA TERAPIA CAR-T HA SUPUESTO una revolución en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer hematológico, pero además ha generado grandes expectativas en cuanto a su proyección en otras indicaciones, incluidos los tumores sólidos. En apenas unos años, las CAR-T han construido todo un marco terapéutico del que ha surgido un "idioma" propio. Hablar ese *idioma*, conocer en qué consiste y cómo se produce y cuáles son los procedimientos necesarios para acceder a esta nueva tecnología, requiere una formación específica en diferentes nive-

les, pero no debe ser exclusiva de los prescriptores y de los profesionales sanitarios que participan en este tratamiento: gestores, el propio enfermo e incluso la ciudadanía en general pueden también beneficiarse de algún conocimiento de este idioma que permite entender una tecnología biomédica que, previsiblemente, va a ganar presencia en la lucha contra las enfermedades.

Para ello no hay otro camino que la formación. Este aspecto es, de hecho, uno de los elementos susceptibles de mejora en el ámbito de los tratamientos con CAR-T, como se extrae del proyecto RET-A, un *think tank* español sobre terapias avanzadas, en el que han participado alrededor de 40 expertos con un enfoque multidisciplinar. Una de las recomendaciones del decálogo aportado por el proyecto destaca mejorar la formación de los profesionales y del paciente.

Se parte del hecho de que los profesionales que manejan estas terapias avanzadas están alta-

mente cualificados, y que los centros donde se administran han sido sometidos a una exhaustiva selección regulada a nivel nacional.

ALTA CUALIFICACIÓN OBLIGADA. La directora general de Investigación, Docencia y Documentación de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Teresa Chavarría, puntualiza a este medio que "es obligatorio estar cualificado por la compañía [fabricante del producto CAR] para poder administrar un tratamiento CAR-T que se haya aprobado para uso comercial, tanto en nuestra comunidad como a nivel nacional. Esta cualificación implica también disponer de unos recursos específicos".

No obstante, existe margen para la mejora en este ámbito. A juicio de Chavarría, cabe avanzar en "una formación compartida y coordinada, multidisciplinar, donde estén integrados los tres pilares: profesionales sanitarios, gestores y pacientes, con especial

foco en el paciente". La experta destaca que es importante "compartir el conocimiento clínico, trasladando la práctica real desde los profesionales a los pacientes, e incluir también a los gestores, que deben conocer cómo se administran estas terapias, cuáles son sus requisitos".

De forma más concreta, Chavarría recuerda que dentro del plan de formación continuada, la Comunidad de Madrid se encuentra inmersa en la puesta en marcha de un plan para formar a especialistas, posibles prescriptores de la terapia CAR-T, mediante rotaciones internas en una unidad multidisciplinaria de terapia con CAR-T en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

"Queremos que profesionales que forman parte de los equipos médicos de los centros de referencia que administran las CAR-T roten de manera multidisciplinaria en esta unidad y adquieran esa experiencia *in situ*. Por otra parte, intentamos fomentar que los implicados, fundamentalmente los mé-

dicos, tengan el conocimiento suficiente de cómo se accede a las CAR-T, cuáles son los requisitos a nivel normativo y de procedimientos que deben cumplirse para que un paciente pueda acceder a esta terapia, puesto que esto está regulado a nivel nacional por el Ministerio de Sanidad. En la comunidad tenemos procesos y rutas asistenciales para asegurar o garantizar ese acceso a los medicamentos, no solo para pacientes de la propia región, sino también de otras, como parte del Sistema Nacional de Salud (SNS). Nos planteamos una metodología de trabajo de formación continuada, de manera que se forme al profesional a lo largo de su trayectoria, y que permita actualizar esos conocimientos a medida que se avanza en el conocimiento de las CAR-T".

Sobre la formación continuada –siempre necesaria en medicina, pero imprescindible en el ámbito de las terapias avanzadas–, Ramón García Sanz, presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), ve ne-

Las rotaciones por centros de referencia aportarían la experiencia con estas terapias

Pacientes y gestores son dos pilares del tratamiento que se benefician de la formación

cesario su estímulo desde todos los ámbitos, pues “la gran mayoría de esta formación acaba impartiendo desde la industria farmacéutica”.

El presidente alude a la iniciativa de los grupos científicos independientes y de las sociedades científicas que, “casi siempre apoyados por la industria”, promueven la formación a través de jornadas y cursos de especialización universitarios. En realidad, argumenta García Sanz, esto está en línea “con lo que ocurre con la formación médica continuada en otros ámbitos. El Sistema Nacional de Salud no tiene recursos para llevarla cabo, aunque obliga a los profesionales a seguirla, por lo que finalmente recae en el apoyo de las compañías”.

El hematólogo opina que la formación para los profesionales no implicados directamente en la administración de las CAR-T aún es insuficiente, “pues todavía hay muchas dudas sobre cómo debe llevarse a cabo la gestión del paciente candidato a entrar en la terapia CAR-T”. La información de que dispone un médico en un hospital no acreditado para administrar CAR-T con un paciente potencial candidato del tratamiento es pobre. “Generalmente, lo resuelve con mucha voluntad, llamando a grupos científicos que le dirigen hacia los médicos responsables de los centros infusores”, y son ellos los que normalmente le orientan ante las trabas burocráticas.

De cara a la formación en la especialidad a través del sistema MIR, el presidente de la SEHH considera que, si bien el sistema es el adecuado, debería tener en cuenta que hace falta más tiempo

para efectuar las rotaciones necesarias, “y eso exige un quinto año de especialidad”, ha recordado.

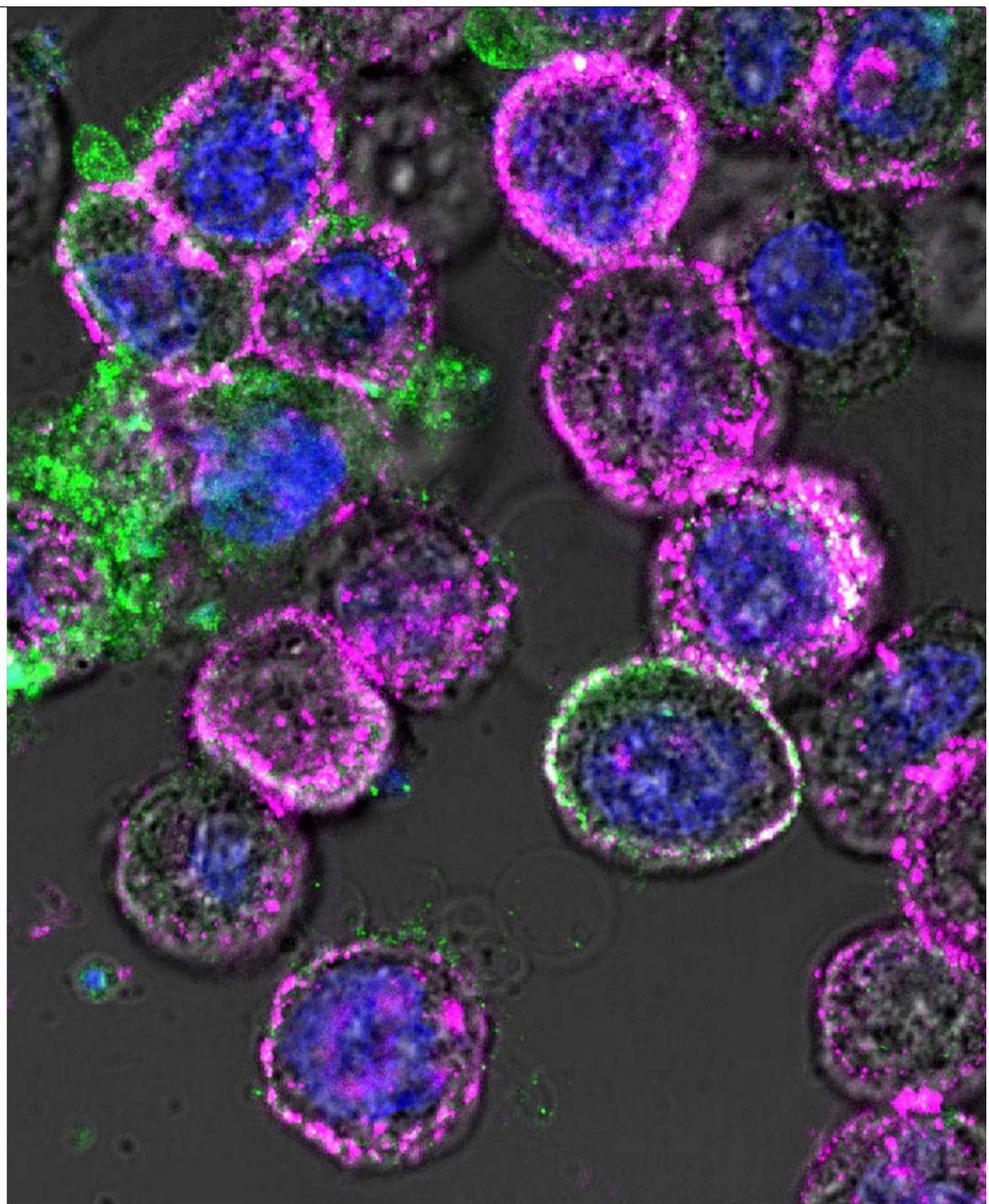
La formación también llega de la mano de la industria a la enfermería, otro colectivo profesional clave en este complejo proceso asistencial. Así lo refiere Carmen Prieto, supervisora de Enfermería de la Unidad de Hematología (Hospitalización y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos) del Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid, uno de los centros pioneros en el ensayo con terapias CAR. La enfermera hace hincapié en la importancia de conocer bien las peculiaridades de estos tratamientos, en concreto los posibles efectos adversos, “ante los que tienes que estar alerta para poner en aviso al facultativo, por si fuese necesario un tratamiento específico que los minimice”.

IMPLICACIÓN DE LOS PACIENTES. Prieto también alude a la implicación del paciente. En consultas previas al inicio del tratamiento, enfermería constituye un refuerzo de la información aportada por el facultativo en la consulta médica. “Si el paciente está bien informado, también puede contribuir a detectar cualquier signo susceptible de alerta”, comenta.

La información sobre las CAR-T ha traspasado los muros hospitalarios, y algunos enfermos llegan a la consulta con las *lecciones del dr. Google* bien aprendidas, pero “siempre insistimos en que la información fiable es la que les facilitan los profesionales que les atienden. Cada paciente es único y estos tratamientos se realizan de forma individualizada”.

Para Chavarría, una asignatura pendiente en todo este proceso es la puesta en marcha de iniciativas con las que el paciente acceda a la información que necesita para conocer en qué consisten estas terapias y cuál es el proceso de administración. Valora que este tipo de información se “abra un poco más a la ciudadanía, no solo al paciente en sí”. Son procesos complejos pero su presencia va creciendo, por lo que es razonable que el ciudadano “sepa diferenciar entre la terapia celular y la génica, y qué implicaciones tiene cada una de ellas”.

Considerando, como apunta García Sanz, que “pronto, esta terapia saltará a otras patologías hematológicas, y seguramente a los tumores sólidos”, parece que al igual que la población actual entiende, en mayor o menor medida, el *idioma* de la quimioterapia o de las vacunas, las nuevas generaciones aprendan a hablar el de la inmunoterapia y las CAR-T.



VIRUS ONCOLÍTICOS Y CAR-T: ACCIÓN DUAL CONTRA TUMORES SÓLIDOS

Las células CAR-T pueden reforzarse con virus oncolíticos (diseñados para atacar células tumorales). Esta doble acción, según se ha demostrado en un experimento, podría ser útil frente al cáncer.

POR S. M. B.

UNA COMBINACIÓN DE DOS POTENTES INMUNOTERAPIAS, un virus oncolítico y linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR), podría ser útil para atacar y erradicar tumores sólidos que de otra manera serían difíciles de tratar con la terapia CAR-T por sí sola. Un equipo de investigadores del centro médico californiano City of Hope ha dotado a las células CAR-T de la capacidad de eliminar tumores sólidos de manera más eficaz en modelos de ratón.

Esta estrategia combinada consiste en preparar a las CAR-T como tratamientos para tumores sólidos. Si bien las CAR-T se han aprobado para tratar ciertos tipos de leucemia y de linfoma y parecen próximas otras indicaciones en patología hematológica, su potencial en el tumor sólido no acaba de llegar a la clínica.

Un obstáculo que hay que superar para conseguirlo se encuentra en los antígenos reconocibles, que no se distribuyen uniformemente en los tumores sólidos y, a menudo, también están presentes en el tejido normal. Para superarlo, estos científicos, según exponen en *Science Translational Medicine*, han recurrido a virus oncolíticos. Así, diseñaron un virus específico (OV19t) que expresa una versión modificada de la proteína CD19, que es fácilmente reconocida por

las células T a los que se ha incluido el CAR CD19. Las células de cáncer de mama y otros tumores sólidos con la proteína CD19 en su superficie que se infectaron con este virus resultaron rápidamente destruidas por las células CAR-T CD19. Además, las células cancerosas neutralizadas liberaron viriones que a su vez infectaron a otras células tumorales, esparciendo así la “señal” por todo el tumor.

DIFERENTES TIPOS. Este tratamiento combinado redujo los tumores y extendió la supervivencia en ratones con cáncer de cerebro, de colon y metástasis secundarias en el abdomen. “Estos hallazgos potencialmente extienden el uso de células CAR-T CD19 clínicamente aprobadas más allá de las neoplasias malignas de células B y en un paradigma de tratamiento para múltiples tumores sólidos”, concluye el equipo.

El investigador principal del estudio, Saul Priceman, del Departamento de Hematología y Trasplante Celular Hematopoyético del City of Hope, afirma que la investigación “demuestra que los virus oncolíticos son un enfoque sólido y prometedor de que se puede combinar estratégicamente con la terapia con células CAR-T para atacar de manera más efectiva los tumores sólidos”.

ELA

TERAPIA ANTISENIDO
PARA LA ELA Y
DEMENCIA

LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y LA esclerosis lateral amiotrófica (ELA) son dos enfermedades neurodegenerativas diferentes, pero en las que se ha encontrado un mecanismo subyacente común: una mutación en el gen *C9orf72* que genera la acumulación tóxica de la proteína TDP-43 en el cerebro. Utilizando una terapia basada en oligonucleótidos antisentido, un grupo de científicos de la Clínica Mayo y de la Universidad de Pensilvania, ha mostrado cómo reducir esa proteína, exponen en un experimento en *Science Translational Medicine*.

Los oligonucleótidos son pequeños fragmentos de ácido nucleico que complementan para una secuencia específica de un gen, con objeto de unirse al ARNm y evitar así la producción de una proteína mutada. Este prometedor enfoque se está ensayando ya en la clínica y en concreto para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se esperan primeros datos de un ensayo en fase I para el próximo año.

Con este nuevo trabajo, los científicos han aclarado el complejo mecanismo fisiopatológico por el cual se produce la acumulación tóxica de TDP-43, al mismo tiempo que confirman la potencial utilidad de los oligonucleótidos en las enfermedades neurodegenerativas. El tratamiento redujo significativamente los niveles de la proteína tóxica en animales. Es más, el medicamento evitó la pérdida de neuronas.

CÉLULAS 'MUSE' PARA REPARAR LA

CÓRNEA

Las llamadas células MUSE, un tipo celular pluripotente con alta resistencia a situaciones de estrés, podrían servir como terapia regenerativa de la córnea dañada.

UN PROTOCOLO QUE APROVECHA las propiedades regenerativas de cierto tipo de células madre (conocidas como MUSE) podría servir para reparar la córnea, según se ha comprobado en experimentos con animales. Esta terapia con células pluripotentes podría achicar la gravedad de la cicatrización corneal, responsable de entre el 35% y el 50% de los casos de ceguera en todo el mundo.

Las cicatrices en la córnea aparecen a medida que el tejido se cura tras lesiones traumáticas o causadas por una inflamación. Desde hace años, se explora si la terapia con células madre podría usarse para acelerar la curación y limitar la formación cicatricial, pero las células madre trasplantadas hasta ahora no logran sobrevivir en el

ambiente pobre en oxígeno del revestimiento corneal dañado.

Las células conocidas por el acrónimo inglés MUSE (de *Multi-lineage Stress-Enduring*) son una población celular descrita hace unos años que, como indica su nombre, exhiben una resistencia llamativa a ambientes de alto estrés. Son células obtenidas de tejido adiposo que pueden diferenciarse en varios tipos celulares, desde musculares y cardíacos a nerviosos. El equipo de investigadores del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) que las descubrió constató que esta población celular expresa muchos marcadores de células madre embrionarias y es capaz de formar capas de tejido especializado al trasplantarlas al cuerpo de un animal.

UN DESCUBRIMIENTO CASUAL. De hecho, las células MUSE fueron descubiertas por accidente. En un experimento de laboratorio donde se trabajaba con células madre de tejido adiposo, se produjo un fallo que causó la muerte de todas las células en la placa de Petri, excepto las células MUSE. Ese hecho

desveló que eran capaces de sobrevivir en condiciones extremadamente estresantes, ventaja que se atribuía solo a las células cancerosas. De hecho, los investigadores creen que las células MUSE permanecen inactivas en el tejido graso hasta que son activadas por condiciones estresantes.

El estudio que ahora se ha llevado a cabo con este tipo de células parte de la hipótesis del equipo de Yonglong Guo, del Hospital de la Universidad de Jinan en Guangzhou (China), sobre utilizar las células MUSE para regenerar las cicatrices oftálmicas. Los investigadores las aislaron del tejido graso humano y las expandieron para implantarlas en las córneas lesionadas de ratones y musarañas. El experimento, que se publica en *Science Translational Medicine*, demuestra que se diferenciaron en células del estroma corneal para prevenir de forma segura las cicatrices y reparar el tejido de la córnea.

Las células repararon las cicatrices de la córnea incluso tras haber sido congeladas y almacenadas en membranas del tejido conectivo, lo que asegura procesos de almacenaje.

IL-2

LA IL-2 PODRÍA IMPULSAR
LA ACTIVIDAD DE LOS
FÁRMACOS INMUNOTERÁPICOS

CIENTÍFICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO de Zúrich han demostrado que la molécula de señalización inmunitaria interleucina 2 (IL-2) podría ser la clave para reforzar la actividad de los fármacos inmunoterápicos, al interactuar con las células dendríticas, que funcionan como *mensajeros* del sistema inmunológico al presentar antígenos a los linfocitos T.

Los investigadores observaron un aumento importante en el recuento de células dendríticas en el bazo y en los ganglios linfáticos de ratones una vez que se les inyectó una interleucina 2 (IL-2) recombinante.

De esta forma, identificaron que la IL-2 impulsa la expansión de las células dendríticas maduras y acelera la diferenciación de las células dendríticas precursoras al estimular los linfocitos T y las células linfoides para producir otras moléculas inmunes, como el TNF, que a su vez también pueden activar las células dendríticas.

Sobre la base de esos hallazgos, el equipo ha planteado en un estudio en *Science Translational Medicine*, con Miro E. Raeber del citado centro suizo como primer firmante, que la IL-2 podría facilitar las respuestas antitumorales del sistema inmunológico. Según exponen, en modelo de ratón de melanoma, la IL-2 aumentó el número de células dendríticas que viajan a tumores *fríos*, que no respondieron al tratamiento con anticuerpos anti-PD-1, y así retrasaron su crecimiento.

EL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD47 magrolimab, de la estadounidense Gilead, ha recibido la designación de terapia innovadora (*breakthrough therapy*) por parte de la agencia norteamericana FDA para el tratamiento del síndrome mielodisplásico de nuevo diagnóstico. El fármaco es primero de clase que está en desarrollo para el citado síndrome, un tipo de cáncer para el que no se ha aprobado ningún nuevo tratamiento en los últimos 14 años. La media de supervivencia entre los pacientes con esta patología varía entre los 18 meses para los de alto riesgo y los 6 años en los casos de bajo riesgo. La designación concedida por la FDA

está diseñada para acelerar el desarrollo y revisión regulatoria de los tratamientos en investigación dirigidos a patologías graves o que amenazan la supervivencia y que, según las evidencias clínicas preliminares, tienen el potencial de mejorar de forma sustancial la evolución clínica en comparación con los tratamientos disponibles.

En este caso, la designación se ha basado en los resultados positivos de un ensayo en marcha en fase Ib, en el que se evalúa magrolimab en combinación con azacitidina en pacientes no tratados previamente y con la enfermedad en estado de riesgo intermedio, alto y muy alto. En los datos presentados en el Congreso de la Sociedad

ANTICUERPO

MONOCLONAL
INNOVADOR

Europea de Hematología 2020, el 91% de los pacientes tratados con magrolimab más azacitidina alcanzaron el objetivo de respuesta, con un 42% de ellos que lograron una remisión completa. La combi-

nación de magrolimab y azacitidina fue en términos generales bien tolerada. Magrolimab se estudia en el ensayo doble ciego de fase III *Enhance*, randomizado y controlado en pacientes no pretratados.

ÁLVARO HIDALGO
PROFESOR DE LA
UNIVERSIDAD DE CASTI-
LLA-LA MANCHA Y
PRESIDENTE DE LA
FUNDACIÓN WEBER

UNA MIRADA DE FUTURO QUE YA ES PRESENTE



innovación organizacional. Una de las enseñanzas que ha supuesto la crisis de la covid-19 es la necesidad de reformular el sistema sanitario, de llevar a cabo cambios organizativos, de establecer modificaciones sustanciales en la forma de trabajar y en la actitud de los profesionales y los pacientes. En estos tiempos convulsos del coronavirus, hemos visto cómo reformas que se llevan debatiendo durante años en múltiples foros se han aplicado de forma inmediata ante la nueva realidad con la que hemos tenido que aprender a vivir y a gestionar nuestra sanidad.

MIRADA DINÁMICA. Mirando hacia el futuro, debemos replantear al entorno en el que vamos a vivir en los próximos años. Por ello, es esencial no solo una visión estática sino una mirada dinámica y adaptativa a la realidad, migrar hacia un modelo asistencial donde la telemedicina debe normalizarse.

Las terapias avanzadas suponen una revolución y una esperanza para muchos pacientes. Tratamientos personalizados, terapia génica, administración de medicamentos una única vez que no solo consiguen salvar vidas, sino que logran que los pacientes puedan llevar una vida plena.

Todo ello es posible gracias a la innovación, y para que ésta siga llegando a nuestros pacientes debemos redefinir nuestras prioridades: es necesario apostar decididamente por la I+D+i y por un sistema sanitario para todos y con suficiencia financiera, y trabajar de forma conjunta con las empresas que lideran la innovación en terapias avanzadas desde las etapas tempranas. La prioridad hoy es frenar la pandemia. El reto de mañana es que, una vez conseguido el objetivo de superar la covid-19, seamos capaces de seguir incorporando terapias avanzadas a nuestro sistema, ya que éstas implican avances sin precedentes para la salud de todos nosotros.

DURANTE EL AÑO 2020, TODO HA CAMBIADO. LA PANDEMIA de la covid-19 ha sumido a nuestra sociedad y nuestro modo de vida en una encrucijada. Su impacto en el sistema sanitario se ha traducido en una crisis sin precedentes y las consecuencias económicas del confinamiento van a enfrentar a nuestra sociedad con una recepción jamás vivida en la reciente historia de España.

Desde mi punto de vista, independientemente de posibles vacunas o de tratamientos efectivos, como el remdesivir, tendremos que aprender a convivir con la covid-19. Es necesario mirar hacia adelante; la vida no puede detenerse y la música no debe parar...

Por ello, en estos tiempos tan excepcionales que estamos viviendo, escribir sobre terapias avanzadas supone sin duda mirar hacia el futuro. La terapia de células CAR-T está suponiendo una revolución terapéutica tanto en el pronóstico como en la esperanza de vida de los pacientes con algunos tipos de cáncer oncohematológico, y su recorrido no ha hecho más que comenzar.

Sin embargo, esta nueva generación de inmunoterapias personalizadas también plantea nuevos retos en el ámbito asistencial, regulatorio y financiero, que es necesario conocer y anticipar, para poder optimizar su abordaje dentro del sistema sanitario.

ESTRUCTURAS DEL SIGLO XX. En este sentido, las terapias avanzadas suponen una innovación del siglo XXI que tiene que ser implementada en un sistema sanitario con estructuras organizativas, de recursos humanos, contables y de gestión del siglo XX.

Por este motivo, implantar una innovación del calado de las CAR-T supone un reto considerable para el Sistema Nacional de Salud, para sus profesionales y también para los pacientes y sus familiares.

La innovación farmacéutica necesita

LA TERAPIA DE CÉLULAS CAR-T ESTÁ SUPONIENDO UNA REVOLUCIÓN EN ALGUNOS CÁNCERES HEMATOLOGICOS

LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA NECESITA INNOVACIÓN ORGANIZACIONAL, REFORMULAR EL SISTEMA

VAMOS A EMPEZAR CON UNA PREGUNTA que te puede desconcertar...

Si pudieras elegir libremente, a tu gusto, ¿qué época elegirías para nacer?

¿Y si fueses mujer, si estuvieses enfermo, si fueses un niño, si pertenecieses a algún tipo de colectivo vulnerable...?

Si la respuesta a esta pregunta es que eliges el siglo XXI es porque intuitivamente sabemos que estamos viviendo tiempos extraordinarios. En mi nuevo libro, *Fuertes, Libres y Nómadas*, he querido destacar en positivo los retos que esta época nos está ofreciendo. Hoy, la pobreza global se ha reducido a un ritmo sin precedentes, la democracia y la alfabetización se han expandido, la esperanza de vida ha aumentado, ¡e incluso tenemos tecnología efectiva para enfrentar desafíos como el cambio climático o el coronavirus!

Pero claro, el cambio y el progreso ni son fáciles, ni son automáticos... Nuestro cerebro humano lleva cuarenta mil años haciendo las cosas de una determinada manera. No le gustan los cambios porque los siente como una amenaza. Y ahora, estos cambios no solo siguen su curso, ¡sino que se están disparando!

El cerebro, con su mochila emocional programada para ayudarnos a sobrevivir -es decir, para esconderse, agredir o huir- genera pesimismo y una cantidad sesgada de emociones negativas: tristeza, ira, sorpresa, miedo... Este exceso de negatividad nos debilita en cuerpo y mente, y nos hace menos inteligentes y creativos. Pero afortunadamente, también estamos dotados para vivir como grandes optimistas. Y es que somos, por esencia, fuertes, libres y nómadas. Nuestros antepasados lograron sobrevivir gracias a estas cualidades. Nos toca, en el siglo XXI, adaptar estas cualidades a nuestros tiempos.

AMOR POR LA NATURALEZA. Uno de los retos más urgentes para la humanidad es reconocer que no hay una salud para el humano y una salud para la naturaleza. El amor y la dependencia de los humanos por la naturaleza tiene sus raíces en nuestra dependencia evolutiva (teníamos más posibilidades de sobrevivir si nos instalábamos cerca del agua o de la vegetación tupida que nos daba protección y alimento). Somos, como poéticamente sugiere el naturalista Joaquín Araujo, "un bosque que un día bajó por las ramas y echó a andar." Necesitamos reconciliarnos y reconectar con el planeta que nos cobija y nos da vida.

Vamos a una forma fluida de vivir sin tribalismos ni fronteras, ni físicas ni mentales. Los nómadas del siglo XXI viajarán ligeros, mental y físicamente. No necesitarán nación o raza. El género, la edad o la etnia son conceptos del pasado.

LA LUCHA MÁS DIFÍCIL ES CONTRA LA INDIFERENCIA, LA CODICIA Y EL CINISMO CORROSIVO QUE SE NIEGA A TENER ESPERANZA

¿Lo que más temo? Que después de esta pandemia regresemos a una zona gris de promesas vacías, resignación y vida insostenible. La lucha más difícil es contra la indiferencia, la codicia y ese cinismo corrosivo que se niega a tener esperanza y a ponerse manos a la obra. Quiero formar parte de un mundo valiente, verde, tecnológico, conectado; es decir, humano en el mejor sentido. Ojalá estos tiempos extraordinarios nos ayuden a despertar y dar voz al niño o niña soñador, fuerte, libre y nómada, que todos llevamos dentro.

ELSA PUNSET
ESCRITORA

VIVIMOS EN TIEMPOS EXTRAORDINARIOS

