

LOS PACIENTES
CANDIDATOS A
RECIBIR CAR-T
SE VACUNAN

PÁG. 6

EMBRIONES DE
PIEL HUMANA, UN
VALIOSO MODELO
DE INVESTIGACIÓN

PÁG. 7

CON EL PATROCINIO DE

 **GILEAD**
Creating Possible

 **Kite**
A GILEAD Company



**EL IMPACTO
DE LA PANDEMIA
EN LAS TERAPIAS
AVANZADAS**

ASÍ SE ENCAJÓ EL GOLPE DE LA COVID EN LAS TERAPIAS AVANZADAS

Los servicios de Hematología, donde hoy se administran algunas de las terapias más complejas y avanzadas de los hospitales, tuvieron que encajar un duro golpe el pasado marzo. Transcurrido un año desde que la pandemia por SARS-CoV-2 paralizó a un país, especialistas implicados en esos tratamientos y pacientes hacen balance, y exponen cómo se adaptaron para amortiguar el impacto de la emergencia

POR SONIA MORENO





UN AÑO DESPUÉS DE QUE LA PANDEMIA de covid-19 sacudiera nuestro sistema nacional de salud, surgen las reflexiones sobre lo vivido. Aunque es difícil y se necesitará tiempo para cuantificar todo el alcance del daño causado, para los equipos que manejan las terapias avanzadas oncohematológicas, una de las primeras conclusiones es que ante el colapso inicial, el compromiso de los profesionales implicados logró compensar a lo largo del año la actividad terapéutica.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 llegó acompañado de altas tasas de hospitalización (un análisis sobre población china publicado en abril en *The New England Journal of Medicine* estimaba un 20% de los diagnosticados de covid) y de mortalidad (otro trabajo de enero de 2021 en

The Lancet la situaba en el 2%). Pero esas cifras han sido mucho peores entre los pacientes oncohematológicos. Diversos estudios, algunos realizados sobre pacientes españoles y publicados en revistas internacionales, como el coordinado por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia en *Journal Hematology & Oncology*, demuestran que el enfermo con cáncer de la sangre está entre los más vulnerables frente a la covid-19.

José Luis Piñana, del Grupo de Trabajo de Complicaciones Infecciosas y No Infecciosas integrado a su vez en el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), sitúa la mortalidad relacionada directamente con el SARS-CoV-2 en un 30% entre los pacientes hematológicos, aunque la cifra varía dependiendo del tipo

de enfermedad. Así, en leucemia aguda o mieloma múltiple está por encima del 40%, mientras que en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos se sitúa en torno al 20%. "Al igual que en la población general, los que más han sufrido el virus dentro de este grupo de pacientes han sido los mayores, aquellos con enfermedades activas y peor estado general, pero también ha afectado gravemente a pacientes jóvenes", puntualiza.

Esos números se verifican en un análisis sobre el primer mes de pandemia (del 13 de marzo al 12 de abril de 2020) realizado en el servicio de Hematología del Instituto Catalán de Oncología (ICO) y del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell). El estudio se centra en lo que pasó en un único centro, pero supone un reflejo de otros hospitales de España y Europa en ese terrible primer momento de la pandemia. Según este grupo de investigadores, dirigido por Alberto Mussetti, el riesgo de contagio entre los pacientes oncohematológicos no es superior al del resto de la población, lo que probablemente pueda explicarse por un confinamiento preventivo riguroso de los enfermos. Sin embargo, por desgracia, la mortalidad por covid se confirma mucho mayor (46%) respecto al resto de infectados sin cáncer (10% en aquel primer mes; las cifras de mortalidad intrahospitalaria han mejorado).

También observan un deterioro respiratorio peor y más rápido en esos pacientes comparados con el resto de infectados. La propia enfermedad y el tratamiento inmunosupresor pueden influir, pero, como afirma Mussetti, "la causa de la muerte en todos los casos ha sido la insuficiencia respiratoria. Por tanto, creemos que el SARS-CoV-2 ha jugado un papel clave en sus muertes".

El trabajo, publicado recientemente en *Cancer Reports*, recoge también algunas de las consecuencias indirectas de la covid: una disminución en el número de nuevas admisiones de pacientes hematológicos (en este trabajo, la caída es del 35% con respecto a los tres meses previos) y la aparición de retrasos diagnósticos (sobre todo los que dependieron de pruebas quirúrgicas y radiológicas).

PARAR Y RETOMAR. No obstante, tras esa parada brusca, la actividad se retomó e intensificó en los meses siguientes, lo que ha permitido que el impacto en los procedimientos de trasplante haya sido mucho menor del que cabía esperar en un principio. Piñana destaca que "hemos mantenido la actividad, con una disminución global al final del año del 2% en el número de trasplantes a nivel nacional,

cuando, en concreto, la reducción de la actividad en trasplantes de médula ósea alogénicos en los peores meses superaba el 50%. Para este especialista, una reducción del 2% es "heroica". Así lo reflejan algunos datos comparativos: la actividad de los trasplantes, de media, según ha informado la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se redujo en un 18,8% con respecto a 2019, y la Asociación Española de Cirugía (AEC) estima que sumando los retrasos acumulados durante las dos olas de la covid-19, la actividad quirúrgica debería aumentar en un 30% durante todo el año 2021 para volver a cifras de listas de espera quirúrgica previas al pasado mes de marzo.

Piñana reconoce que en los primeros meses (marzo, abril, mayo) los efectos indirectos fueron dramáticos. "Hemos vivido una angustia compartida entre los pacientes, que temían acudir al hospital, y los médicos, que vimos cómo teníamos que retrasar los tratamientos que no eran urgentes". A los pocos días de decretarse el confinamiento en España, el Grupo de Trabajo de Complicaciones Infecciosas y No Infecciosas del GETH elaboró unas recomendaciones sobre el manejo de estos pacientes en el contexto de la covid, que enviaron a los asociados de la Sociedad Española de Hematología Hemoterapia (SEHH), para contribuir en un momento de incertidumbre generalizada.

Los pacientes a los que se les paralizó el tratamiento también vivieron esos momentos "con preocupación y, en algunos casos, miedo. No han sido tiempos fáciles", apostilla la presidenta de la Asociación Española de Afectados por Linfoma (AEAL) y del Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), Begoña Barragán. "No podemos generalizar", dice sobre el impacto de la pandemia en el tratamiento recibido por los pacientes con cáncer hematológico. "Cada paciente es completamente diferente, por lo que en cada caso ha sido el hematólogo el encargado de estudiar y decidir si era conveniente interrumpir el tratamiento o no, en función de los riesgos y beneficios. Esto ha variado mucho dependiendo del tipo de tratamiento que se estaba administrando, si la persona estaba contagiada por la covid-19 o no, entre otros factores. Del mismo modo, ha sido el propio hematólogo el responsable de decidir cuándo se reiniciaba el tratamiento en el supuesto de haberlo paralizado". Reflexiona que, en este tipo de tratamientos, "realmente cualquier retraso en su aplicación supone una pérdida de oportunidad para los pacientes, además de un aumento de incertidumbre y desasosiego en ellos y sus familias".

También recuerda la incertidumbre de los primeros momentos Dolores Caballero, jefa de Sección de Hematología Clínica del Hospital Universitario de Salamanca, quien se encargó de organizar la asistencia del Servicio durante la pandemia. "En la segunda semana de marzo, tomamos la decisión inicial de suspender todos los procedimientos de terapia celular que no fueran urgentes. Para el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos mantuvimos la actividad en aquellos pacientes que por su pronóstico no podían retrasarlo; en la terapia con células CAR-T, continuamos con las infusiones a los pacientes de los que ya teníamos las células preparadas o estábamos a punto de recibirlos". También disminuyó el reclutamiento de nuevos pacientes para ensayos clínicos en esos dos meses, afirma.

En la segunda y tercera semana de marzo, "éramos una isla, la única planta del hospital que no tenía enfermos covid", detalla la hematóloga, que formó parte de los equipos Covid del hospital salmantino. De hecho, otro suceso recurrente en la pandemia es que los hematólogos han tenido que trabajar con equipos mermados, para atender a la llegada incesante de pacientes con el virus.

El trasplante de médula ósea alogénico ha sido un claro ejemplo de afectación indirecta del coronavirus. Piñana relata que "cuando solo estaban abiertos los aeropuertos de Barcelona y Madrid, en el momento más cerrado del confinamiento, hubo algunas dificultades de acceso"; él mismo tuvo que desplazarse al aeropuerto barcelonés para recibir las células hematopoyéticas de un paciente que estaba esperando el trasplante. Anécdotas aparte, la pandemia ha traído cambios en el procedimiento de este tipo de trasplante de donante no emparentado compatible: "Antes infundíamos los productos celulares en fresco y el hecho de que se cerraran fronteras y aeropuertos nos ha hecho criopreservar el producto, ya sea en origen o en destino; de esta forma nos aseguramos de disponer de las células. La pandemia nos ha vuelto más precavidos", afirma o, como comenta al respecto Caballero, "ha complicado el proceso".

EN LAS CAR-T. Más difícil de cuantificar es el impacto de la pandemia en la terapia con células CAR-T, puesto que la comparación se hace con un año (2019) en el que arrancaba este programa en los centros españoles. Como toda nueva terapia, lo esperable era que en 2020 su aplicación fuera en aumento, pero llegó la covid-19. El informe de seguimiento del Ministerio de Sanidad

sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS) muestra un descenso en el número de solicitudes que coincide con la primera ola covidica en España: en febrero, se registra el mayor número de solicitudes (30) del año, que languidecen en los meses de marzo y abril (24, 20) hasta caer a las 17 en mayo. No obstante, en junio y julio, el número se recupera, con 29 y 28 solicitudes, respectivamente.

Mi Kwon, jefa de Sección Clínica del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de Madrid, uno de los centros de referencia de estos tratamientos, aclara que, "una vez pasada la primera ola, ha

habido una tendencia a aumentar la actividad, como también ha ocurrido con el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Y así lo hemos observado, además, con las derivaciones de pacientes de otros hospitales para el tratamiento con CAR-T". La especialista destaca que ni siquiera durante el confinamiento más restrictivo hubo problemas con el envío y recepción de las células.

Desde el punto de vista de la Farmacia Hospitalaria, elemento

esencial en este proceso, Carla Alonso, farmacéutica de la Unidad de Terapias Avanzadas del Servicio de Farmacia y la Unidad de Farmacia oncohematológicas, en el Hospital Vall d'Hebron, en Barcelona, apunta que la preparación de los linfocitos T con CAR no ha sufrido retrasos, probablemente por el hecho de que la logística con estos fármacos, que se encuentran sujetos al esquema de pago por resultados, ya se encuentra afinada con máxima pre-



JOSÉ LUIS PIÑANA Hospital Clínico de Valencia
"Hemos intensificado nuestra actividad trasplantadora, para cerrar el año con una disminución global del 2%"

CARLA ALONSO Hospital Vall d'Hebron de Barcelona
"Las restricciones de movilidad no han impedido la preparación y envíos de las CAR-T"

DOLORES CABALLERO
Hospital Universitario de Salamanca

“La principal razón para aplazar la terapia CAR en la primera ola fue la saturación de las UCI”

MI KWON Hospital Gregorio Marañón de Madrid

“No todo ha sido negativo: la atención domiciliaria y la telemedicina han salido reforzadas”

BEGOÑA BARRAGÁN Presidenta de GEPAC y AEAL

“Un retraso en estos tratamientos supone un aumento de la incertidumbre para el paciente”

cisión. Del 24 marzo de 2020 al 11 de marzo de 2021, este centro ha infundido a 40 pacientes con CAR-T asistenciales. La Unidad de Terapias Avanzadas, relata, ha sido “una isla de normalidad” en el hospital, incluso durante los peores momentos. Expone también que no llegaron a tener falta de suministro de tocilizumab, el fármaco que debe estar disponible para tratar un eventual efecto adverso de las CAR-T.

Las restricciones asociadas al

confinamiento tampoco han afectado a la movilidad de los pacientes, ni siquiera entre comunidades. De hecho, Kwon recuerda, a modo de ejemplo, que durante estos meses pandémicos, en su centro han recibido a algún paciente de País Vasco y Canarias.

La presidenta de GEPAC y AEAL coincide en que, a pesar de los retrasos en la administración de la terapia CAR, “que, nos consta, ha habido”, las restricciones de movilidad han respetado “tan-

to a los pacientes como a los familiares que hayan sido considerados imprescindibles para acompañar a los enfermos”.

Pero la principal preocupación con este procedimiento ha sido la de contar con camas UCI cuando estas eran un lujo. Para llevar a cabo el tratamiento con CAR-T con garantías hay que contar con el acceso, por si el paciente lo necesitara, a una unidad de vigilancia intensiva, y la saturación de esas unidades, explica Caballero, ha sido una de las razones “por las que cerramos la actividad de CAR al principio de la pandemia”.

Kwon reconoce que hubo momentos en los que tuvieron que cambiar algunos aspectos de planificación habitual, pero “nunca

estuvimos descubiertos”. Piñana indica que “hemos mantenido a los pacientes hasta poder bajar la presión de las UCI y poder retomarlos”. Todos coinciden en que las camas UCI necesarias, ahora que se habla tanto de su expansión en los hospitales, deben estar completamente equipadas y contar con *uciólogos* y profesionales de enfermería formados en esta terapia.

En general, los profesionales que hacen posible las terapias avanzadas hematológicas han recuperado, entre ola y ola, el ritmo de procedimientos que tuvieron que aplazarse. “Puede decirse que teníamos margen de entre uno y tres meses para posponer algunos tratamientos, y las olas, por suerte, han durado unos dos o tres meses, así que en los periodos donde la covid nos ha dado un respiro, hemos tenido que acelerar”, comenta Piñana. Como tantos otros servicios de Hematología, Kwon afirma que el de su hospital se adaptó tras el primer impacto del coronavirus y puso en práctica los recursos necesarios para poder mantener la actividad al margen de las oleadas de covid que puedan llegar. Caballero también apunta que, aunque en su centro en abril y mayo “no tratamos a ningún paciente con CAR, después retomamos la actividad con normalidad”.

ADAPTACIÓN. Esta hematóloga describe algunas de las claves con las que se han adaptado a la pandemia: “Restringimos visitas; dividimos personal para que no se mezclara; hicimos las sesiones clínicas telemáticas; en caso de sospecha de infección, hicimos pruebas a todo el personal de la planta, por encima de las recomendaciones, más laxas, de medicina preventiva y salud laboral; en definitiva, nos blindamos, y gracias a eso, en la planta de hematología en todo este año ningún paciente ha contraído la covid (para ser exactos, hubo un caso afortunadamente leve)”, enumera. No obstante, advierte del daño asociado a los retrasos en el diagnóstico, “que estamos estudiando ahora, pues es difícil de cuantificar”. También lamenta lo duro que ha sido ver a los pacientes morir sin sus familias.

Por su parte, Barragán incide en que “la relación entre los pacientes y los profesionales se ha mantenido intacta”, probablemente, porque el contacto ya suele ser estrecho, “dada la gravedad de estos enfermos que necesitan las terapias avanzadas. Ahora bien, quizá en algunos casos hubiera sido deseable una comunicación personal mayor entre ambos, si bien debido a las circunstancias, solo podemos agradecer el esfuerzo de los profesionales sanitarios”. Des-

taca también que “desde GEPAC y AEAL hemos intentado complementar la atención con nuestros psicooncólogos, que han prestado gran ayuda a pacientes y familiares”.

En esta emergencia sanitaria, también quedó espacio para extraer enseñanzas positivas. “Hemos aprendido mucho sobre el trabajo colaborativo y multidisciplinar”, afirma Kwon al recordar cómo se han apoyado entre las diferentes especialidades para tratar a los pacientes covid. “Las medidas higiénicas y de barrera instauradas también han hecho que este año infecciones que azotan a nuestros pacientes inmunocomprometidos como la gripe y el virus sincitial hayan desaparecido”.

Además, destaca el impulso que estos meses de distanciamiento físico han supuesto para la atención domiciliaria y la telemedicina. El estudio de Mussetti en el ICO desvela que en esta situación excepcional, la reducción de las visitas presenciales de seguimiento se reemplazó casi por completo por visitas telefónicas. La introducción acelerada de los servicios de telemedicina incrementó en un 581% el número de consultas telefónicas, indica el trabajo, y ha ido mejorando desde la primera ola de la pandemia, una situación que puede mantenerse y potenciar la calidad de vida de los pacientes.

Así lo aprecia también Kwon, cuyo equipo ya venía apostando, primero con el trasplante de médula ósea, y más recientemente con las CAR-T, por la atención domiciliaria, modalidad asistencial que la covid ha impuesto de forma obligada en tantos servicios hospitalarios. La especialista explica que el programa domiciliario de CAR-T permitirá “identificar qué pacientes pueden recibir este tratamiento de forma ambulatoria, en un hospital de día, y después ir a su casa. Ahora, por cuestiones de seguridad y porque estamos ganando experiencia, tenemos unos criterios muy estrictos para determinar qué pacientes, una vez se les ha infundido la terapia, pueden quedarse en su casa a los pocos días”, detalla sobre una estrategia muy ambiciosa en la que se integra un equipo específicamente formado para acudir al domicilio del paciente cada día, y que se completa con videoconsultas.

Junto a la telemedicina y las medidas preventivas, la pandemia también ha revelado el papel necesario de la atención primaria. Caballero opina que la lección de “dotar con más recursos a la primaria, rebajar su carga burocrática y facilitar su trabajo domiciliario” puede ser de gran utilidad para enfrentarse a esta y otras pandemias.



Todavía no hay evidencias específicas sobre los resultados de la vacunación de covid en el paciente con hematopatías, pero su elevado riesgo ante el coronavirus lo hace prioritario para esta inmunización

VACUNAS

PROTECCIÓN INCIERTA, PERO NECESARIA

POR S. MORENO

LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS, especialmente los afectados por cáncer y los receptores de trasplante de médula ósea, registran una elevada mortalidad por covid-19, mayor incluso que la observada en pacientes con tumor sólido y en los mayores de 80 años, por lo que constituyen un grupo prioritario para la vacunación frente al coronavirus.

Además, los estudios han señalado por su especial vulnerabilidad dentro de este grupo de enfermos a aquellos con edad avanzada (>60-70 años), estado general debilitado, neutropenia, enfermedad activa, tratamiento con anticuerpos monoclonales y leucemia mieloblástica aguda o neoplasias linfoproliferativas.

Se estima que en España hay unos 20.000 receptores de trasplante hematopoyético y unos 64.000 pacientes con los cánceres de la sangre más frecuentes (mielomas, linfomas y leucemias), por lo que Rafael de la Cámara de Llanza, coordinador del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (EBMT en siglas inglesas), destaca que "no es un grupo importante cuantitativamente sino cualitativamente, pues la prevención en ellos supone evitar muchas muertes".

La comisión de Salud Pública, en la que se encuentran representadas todas las comunidades y ciudades autónomas y el Ministerio de Sanidad, ya ha incluido después de los primeros grupos prioritarios de las residencias geriátricas, el personal sanitario de primera línea y los mayores de 80 años, a las personas de 70 a 79 años, en paralelo con los pacientes inmunocomprometidos, entre otros enfermos de alto riesgo.

José Luis Piñana, uno de los expertos del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), que ha elaborado el documento de *Recomendaciones Vacuna COVID-19 en Paciente Hematológico*, indica que "en general, se sabe que la respuesta inmune alcanzada en pacientes hematológicos suele ser inferior a la de la población inmunocompetente, pero eso no significa que no haya respuesta y, además, esta es muy variable, por lo que esos enfermos se siguen beneficiando de la protección que ofrecen las vacunas en un número importante de casos".

Con todo, puesto que los pacientes con cáncer de la sangre podrían tener una menor tasa de respuesta a la vacunación, es importante que los cuidadores y/o convivientes reciban la vacuna, recalcan desde la GETH. Y aun

siendo la vacuna efectiva, también se recomienda seguir utilizando mascarilla, mantener la distancia física y el lavado frecuente de manos o el uso de geles hidroalcohólicos.

EN EL MOMENTO IDÓNEO.

Para De la Cámara, también autor del documento de recomendaciones, "en cada caso y para cada enfermedad, se debe sopesar el beneficio de una protección inmediata frente a un retraso de la vacunación para mejorar la probabilidad de respuesta".

Concretando más, y como ya se recoge en el citado documento, en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, se aconseja vacunar a los tres meses, si el entorno del paciente tiene una incidencia alta, y si no, esperar a los seis meses para asegurar la respuesta.

En los pacientes candidatos a la terapia CAR-T, Piñana remarca que "todo lo que podamos decir está dentro del terreno especulati-

Los expertos recomiendan la vacunación de covid seis meses después de tratar con CAR-T

vo, a falta de datos y estudios. Debido a lo novedoso de esta terapia, y a diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos avanzados, no podemos atenernos a lo que sabe sobre la vacunación frente a otros patógenos".

Las recomendaciones elaboradas por los diferentes grupos colaborativos para la SEHH recogen que la vacunación frente a covid puede realizarse durante las 4-6 semanas previas al tratamiento con los linfocitos T modificados, si no reciben quimioterapia, y que pueden vacunarse a los seis meses después de haber recibido la terapia de células CAR-T.

Sobre la eficacia de las vacunas bajo estos tratamientos hay que tener en cuenta que la terapia CAR-T autorizada se dirige, de alguna manera, a las células que regulan la fabricación de los anticuerpos que inducen las vacunas. En cuanto a los tipos de vacunas, se recomienda que no contengan virus vivo o replicante, por lo que puede administrarse cualquiera de las actuales vacunas licenciadas en la Unión Europea.

ESTUDIOS EN CURSO

UNAS CÉLULAS DE PIEL HUMANA, UN molde tridimensional de gelatina y una técnica reproprogramadora han bastado para obtener los primeros embriones humanos en un laboratorio. El logro, alcanzado de la mano del equipo de José Polo, de la Universidad de Monash, en Melbourne (Australia), abre nuevas posibilidades de investigación en el embrión humano, con todas sus implicaciones en el conocimiento de los trastornos en las primeras fases del desarrollo y de las alteraciones de la reproducción.

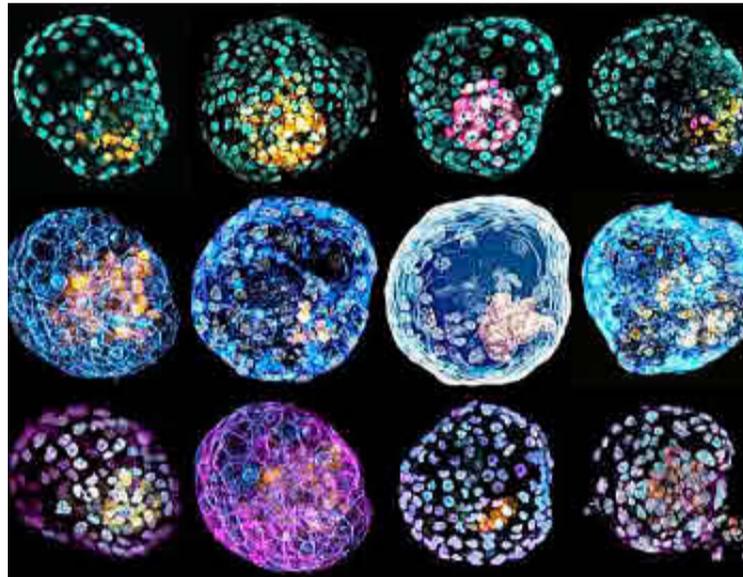
Según describen en *Nature*, los investigadores australianos tomaron fibroblastos de personas adultas que con ayuda de la reprogramación nuclear revirtieron a un estado previo y menos diferenciado; las líneas celulares obtenidas se cultivaron en una especie de moldes o andamiajes tridimensionales que sirvieron para que las células crecieran y se agruparan formando unas estructuras similares a los blastocistos. Los científicos las han bautizado como *iBlastoides*.

En las mismas páginas de la revista científica, otro grupo de científicos estadounidenses y chinos, encabezado por Jun Wu, de la Universidad de Texas Southwestern, en Dallas, detalla un proceso reproprogramador similar, también con células de la piel humanas que han revertido a células pluripotentes. De nuevo, con ayuda de estructuras en 3D, lograron desarrollar lo que ellos han llamado *blastoides*.

EMBRIONES

'A FLOR DE PIEL'

Dos recientes experimentos emplean células de la piel adulta para imitar al blastocisto, poniendo en bandeja un modelo valioso para la investigación del desarrollo humano



Hasta ahora, la única forma de estudiar los primeros días del embrión ha sido mediante el uso de blastocistos obtenidos de procedimientos de fecundación in vitro (FIV). "Los *iBlastoides* permitirán a los científicos estudiar los primeros pasos del desarrollo humano y algunas de las causas de la infertilidad, las enfermedades congénitas y el impacto de las toxinas y los virus en los embriones en fase temprana, sin el uso de blastocistos humanos y, lo que es más importante, a una escala sin precedentes, acelerando nuestra comprensión y el desarrollo de nuevas terapias", ha dicho el profesor Polo. A lo que Jia Ping Tan, primer autor y estudiante de doctorado en el laboratorio de Polo, añade: "Estamos realmente asombrados de que las células de la piel puedan reprogramarse en estas estructuras celulares en 3D que se asemejan al blastocisto".

No obstante, los investigadores reconocen que estos blastocistos artificiales no son exactamente

iguales a los embriones formados por un espermatozoide y un óvulo. "Los *iBlastoides* no son completamente idénticos a un blastocisto", escriben. Por ejemplo, los blastocistos humanos están encerrados dentro de la zona pelúcida, una membrana derivada del óvulo que interactúa con los espermatozoides durante el proceso de fertilización y luego desaparece. Como los *iBlastoides* se derivan de fibroblastos adultos, no poseen esa zona pelúcida. De igual forma ocurre con los *blastoides*, para los que vieron algunas anomalías así como células que normalmente no están presentes en el embrión.

Estos modelos embrionarios humanos surgen justo cuando la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre está a punto de publicar una actualización de sus directrices para la investigación sobre el modelado de embriones humanos *in vitro*, una vez que científicos británicos y holandeses generaran blastoides de ratón.

La ISSCR emitió el día en que aparecieron los dos estudios sobre modelos de blastocistos humanos una declaración en la que, además de comprometerse a actualizar esas guías pronto, aportaba una serie de recomendaciones a las que pueden atenerse los científicos mientras tanto; entre ellas, una solicitud de que los cultivos celulares de estructuras similares a embriones de más de 14 días se notifiquen al comité de supervisión para la investigación con embriones.

SNA

ÁCIDO NUCLEICO ESFÉRICO EN LA FARMACOPEA

UN PRIMER ENSAYO CLÍNICO REALIZADO en pacientes con glioblastoma ha demostrado que un fármaco experimental de ácido nucleico esférico (SNA) desarrollado por científicos de la Universidad Northwestern de Chicago es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y terminar con las células tumorales.

La estrategia resultó segura en ocho pacientes, como también se había demostrado en un modelo de primates no humanos, lo que sugiere que debería evaluarse más a fondo en nuevos ensayos en pacientes con esta neoplasia maligna.

Los glioblastomas pueden ser muy complejos de tratar, ya que

los médicos carecen de terapias precisas que puedan neutralizar los tumores sin afectar a los tejidos sanos. Además, las moléculas pequeñas dirigidas también tienen dificultades para alcanzar a estos tumores ubicados más allá de la barrera hematoencefálica, un límite impenetrable para muchas proteínas y moléculas.

Sobre la base de investigaciones previas, el equipo de Priya Kumthekar en la Universidad Northwestern, ha probado esta terapia de precisión denominada NU-0129, y que se basa en ácidos nucleicos esféricos o SNA que pueden penetrar la barrera hematoencefálica. Los resultados de esta investigación se han publicado en *Science Translational Medicine*.

COMO UNA 'BOLA DE KOOSH'

Esos ácidos nucleicos consisten en nanopartículas de oro fusionadas con moléculas de ARN que reprimen al gen desarrollador del cáncer Bcl2L12. Se trata de un diseño único, una nanopartícula similar a un bola de Koosh, capaz de infiltrarse en las células tumorales para corregir sus genes y hacerlas susceptibles de ser eliminadas. El NU-0129 es el primer fármaco basado en el SNA que se

desarrolla para uso sistémico.

Los médicos administraron NU-0129 a los ocho pacientes con glioblastoma recurrente antes de la resección quirúrgica del tumor. Los pacientes no presentaron efectos secundarios graves y el análisis de laboratorio reveló que las partículas penetraron en los tumores de glioblastoma y redujeron las cantidades de la proteína Bcl2L12.

"Demostramos que el fármaco NU-0129, incluso en dosis muy pequeñas, hace que las células tumorales sufran lo que se denomina apoptosis o muerte celular programada", afirma la investigadora principal, Kumthekar, profesora asociada de Neurología de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern y médica de dicha institución. Estos investigadores planean iniciar más estudios para determinar si el nuevo fármaco puede prolongar la supervivencia, combinado con quimioterapia u otros tratamientos estándar.

La novedosa plataforma de SNA puede aplicarse a otros tipos de enfermedades, como las neurológicas, como el mal de Alzheimer, el Huntington y el Parkinson.

SILENCIAR LOS

GENES

DEL DOLOR

UNA TÉCNICA DE SILENCIAMIENTO DE GENES basada en CRISPR puede aliviar el dolor en experimentos con animales murinos. Aunque la terapia todavía está lejos de llegar a la clínica, los científicos dicen que sería un enfoque prometedor para reducir el dolor crónico, de meses o incluso años de duración. Este tipo de dolor generalmente se trata con opioides, que pueden provocar adicción. El equipo, dirigido por la bioingeniera Ana Moreno, de la Universidad de California en San Diego (UCSD), comenzó con una versión modificada de la proteína Cas9 que normalmente forma parte del sistema de edición genética CRISPR.

Al Cas9 modificado añadieron una segunda proteína *represora* que detiene la expresión Nav1.7, molécula que puede desempeñar un papel clave en el dolor crónico. Este sistema se empaqueta en un vector pequeño e inactivo, un virus adenoasociado, para transportarlo al interior de las células.

La terapia en los ratones produjo el silenciamiento génico; al intentar inducir el dolor crónico inyectándoles quimioterapéuticos o inflamatorios, los animales fueron más tolerantes a los estímulos dolorosos. Y los ratones que ya sufrían de dolor crónico se beneficiaron de la terapia, explican estos investigadores en *Science Translational Medicine*.

**JOSEP M BORRÀS,
COORDINADOR
CIENTÍFICO DE LA
ESTRATEGIA CONTRA EL
CÁNCER DEL SNS**

EL RETO ES APLICAR LA ESTRATEGIA DE FORMA INTEGRADA



lidad del funcionamiento asistencial. De hecho, el cribado del cáncer ha vuelto a la normalidad en prácticamente todos los casos.

La atención oncológica requiere de la implicación de distintos especialistas, que pueden no estar en el mismo hospital, y debe organizarse en forma de equipos multidisciplinares para cada tipo de cáncer. Solo así se puede conseguir una atención coordinada y efectiva que permita mejorar los resultados clínicos en un contexto especializado. Esta necesidad de plantear la organización de la asistencia como eje de la calidad asistencial es particularmente relevante en los tumores raros, como se pone de manifiesto en la estrategia, así como en los Centros de Referencia (CSUR) del SNS y en las redes europeas de referencia para estos tumores. Es necesario afrontar el debate de qué tratamientos o procesos complejos centralizar para avanzar en la mejora de los resultados clínicos en nuestro país, en los cuales tenemos margen de mejora, como muestra el análisis epidemiológico incluido en la estrategia. Finalmente, se refuerza la importancia de potenciar la prevención primaria.

En resumen, la *Estrategia contra el Cáncer del SNS* establece las prioridades y objetivos acordados con sociedades científicas, asociaciones de voluntarios y pacientes, así como representantes de CCAA; el reto ahora es llevarla a la práctica en cada ámbito del sistema sanitario de nuestro país. Solo así mejorarán los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer; ellos se lo merecen.

LA PANDEMIA CAUSADA POR LA COVID-19 NO NOS puede hacer olvidar que el cáncer continúa siendo un problema de salud prioritario en nuestro país y en el mundo. El impacto de la pandemia se ha notado en el ámbito de la oncología con retrasos en los procesos diagnósticos y terapéuticos significativos. Todo esto ha convertido en muy relevante que las CCAA y el Ministerio de Sanidad hayan impulsado la tercera revisión de la *Estrategia Contra el Cáncer del SNS*, aprobada en febrero de este año por el Consejo Interterritorial. Es importante resaltar que esta estrategia se aprobó en paralelo a la europea *-Europe's Beating Cancer Plan-*, con la que está alineada en objetivos y marco conceptual.

Los últimos años han testimoniado un cambio relevante en las prioridades del control del cáncer en nuestro entorno. La relevancia dada a las necesidades de los pacientes después del tratamiento y durante su seguimiento, a la percepción de su calidad de vida y a la definición de las prioridades en su cuidado, constituyen probablemente las principales novedades. En los próximos años, se debe introducir progresivamente un plan de seguimiento individualizado tras el tratamiento activo y tener en cuenta los aspectos psicosociales, de nutrición y hábitos de vida saludables y la importancia del entorno social y familiar, además del impacto del tratamiento y el pronóstico para decidir y ofrecer qué tipo de seguimiento va a necesitar cada paciente. Debemos individualizar el seguimiento, además del tratamiento.

Un segundo aspecto de cambio es la relevancia dada a la oncología de precisión, fruto de la investigación sobre el cáncer, que debe ser impulsada en nuestro país con criterios compartidos en el SNS, tanto de alteraciones evaluables, como de criterios de calidad de las pruebas o de la información que damos al paciente. Junto a estos aspectos más novedosos, no se puede olvidar la necesidad de promover el acceso rápido entre atención primaria y hospital para los pacientes con sospecha de cáncer. Este es un aspecto particularmente afectado por la pandemia, junto con la interrupción del cribado poblacional, y debe ser una prioridad del retorno a la normalidad del funcionamiento asistencial.

EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DEBERÁ CONTEMPLAR HáBITOS, NUTRICIÓN, ENTORNO SOCIAL Y FAMILIAR...

LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN DEBE SER IMPULSADA EN ESPAÑA CON CRITERIOS COMPARTIDOS EN EL SNS

VIVIR UNA EXPERIENCIA EN primera persona es el mejor contacto con la realidad. Sinceramente, siempre he valorado de corazón a todas las personas cuyo día a día consiste en curar y ayudar al resto de la sociedad. Como deportista que he sido durante toda mi vida, he apreciado a los fisioterapeutas y a los médicos; a cada profesional que conforma este sector, a todo ese campo de personas que se dedican a la salud.

Le doy importancia pero no sé si con la consciencia suficiente, porque voy percatándome de la gran cantidad de investigación que es necesaria en el día a día a nivel mundial. Siempre he considerado importante la prevención, pero en estos últimos meses me he dado cuenta de que se destina muy poca atención y muy poca ayuda al campo de la investigación. Deberíamos valorar a los profesionales médicos mucho más de lo que lo hacemos.

Unos meses atrás me detectaron un linfoma. Desde ese momento, afrontando el proceso del tratamiento, realmente te das cuenta de la cantidad de personas que padecen esta enfermedad. Por mensajes que recibes, por pacientes con los que coincides, por los esfuerzos del personal sanitario para tenernos atendidos a todos. Por suerte, en este tipo de cáncer la evolución está siendo muy buena y el índice de curación es bastante elevado.

Escuchando a los profesionales, una admira la dedicación, la profesionalidad y el empeño que ponen para controlar el cuadro clínico. Hay mucho conocimiento y tienen las ideas bastante claras. A pesar de todo, aunque hablamos de una enfermedad muy estudiada, hace falta más investigación en este campo. No podemos olvidar otras enfermedades que necesitan de mayores inversiones y ayudas.

Cuando te sucede algo así, te das cuenta de la cantidad de personas que hay implicadas en el terreno. Esto es un detalle que me ha sorprendido.

Las campañas de concienciación social nos ayudan a percatarnos de esta realidad. Evidentemente, toda ayuda es poca y es importante que todos conozcamos la importancia de un buen diagnóstico. No podemos olvidar un detalle: la investigación salva las vidas de todos, tanto del enfermo como del que a día de hoy goza de una salud plena.

Confío en que compartir mi experiencia pueda ayudar a muchas familias. Con que una persona tome consciencia tras leer este artículo habrá merecido la pena. Por mi parte, estaré dispuesta a ayudar en todo lo que sea necesario y contribuiré a darle una mayor visibilidad.

**CARLA SUÁREZ,
TENISTA
PROFESIONAL**

INVESTIGACIÓN Y CONSCIENCIA, EN PRIMERA PERSONA



LA INVESTIGACIÓN SALVA LA VIDA TANTO DEL ENFERMO, COMO DEL QUE HOY GOZA DE UNA SALUD PLENA

ESCUCHANDO A LOS PROFESIONALES, SE ADMIRA LA DEDICACIÓN, PROFESIONALIDAD Y EMPEÑO QUE PONEN