

CRECE LA
'FAMILIA' DE
CÉLULAS EN LA
TÉCNICA CAR

PÁG. 5

ENTREVISTA A
ANA BENZAQUÉN,
PRIMERA BECADA
FEHH-GILEAD

PÁG. 6

PRMEROS
EMBRIONES
QUIMÉRICOS
SIMIO-HUMANO

PÁG. 7

CON EL PATROCINIO DE



**PASOS QUE
MEJORARÁN EL
BENEFICIO EN LOS
PACIENTES DE LA
TERAPIA CAR-T**

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ABRIL 2021

DIANA

LOS SIGUIENTES

PASOS

EN LA TERAPIA CAR T

El tratamiento con células CAR-T es una realidad clínica. Ahora, los especialistas observan cómo se comporta esta terapia avanzada en la vida real y toman nota de posibles mejoras. Entre los siguientes pasos esperables, se encuentran las estrategias para optimizar la eficacia del producto y otras para que ningún enfermo que lo necesite se quede sin su beneficio

POR SONIA MORENO

LA TERAPIA CAR-T, QUE IMPLICA la modificación de los linfocitos T del propio paciente para reconocer y destruir con precisión a las células cancerosas, ofrece un tratamiento valioso para algunas personas con cáncer hematológico. Sin embargo, aún hay margen para que este tratamiento –con un recorrido desde su comercialización de apenas cuatro años– pueda llegar a más enfermos y alcanzar mayores cotas de eficacia. Para ello, se están desarrollando diversas líneas de investigación, con las que dar los siguientes pasos en la selección de los pacientes, momento de administración de la terapia, sola o en combinación con otros tratamientos, y manejo de los potenciales efectos adversos. La clínica diaria, fuera del encorsetamiento de estudio y ensayos, contribuye a aportar resultados que orienten en ese camino hacia la optimización.

Al detenerse a observar lo que se ha aprendido hasta el momento, se extraen importantes conclusiones. Ran Reshef, director del Programa de Terapia Celular y de Trasplante Hematológico y Médula Ósea en el Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia, en Nueva York, aporta su visión desde Estados Unidos, donde esta terapia avanzada se aprobó antes que en Europa y ya ha sido administrada a varios miles de pacientes. El profesor Reshef es también el responsable del Programa de Células CAR-T de la universidad neoyorkina. Destaca que “la evidencia del mundo real (también conocida como estudios observacionales poscomercialización) es tremendamente importante en este campo en rápida evolución de la terapia con células CAR-T”.

El especialista expone, ante cuestiones planteadas por este medio, que “los ensayos fundamentales fueron relativamente pequeños, emplearon criterios de selección estrictos, se llevaron a cabo en centros académicos altamente especializados y utilizaron algoritmos de gestión de la toxicidad

que desde entonces han evolucionado y mejorado”. Reshef afirma que “generar evidencia del mundo real fue un compromiso de los fabricantes con la FDA [agencia reguladora estadounidense] y para este propósito se fundó *Cellular Immunotherapy Data Resource* (CIDR), que comenzó a recopilar datos en 2016. Además, varios consorcios de centros tanto en Estados Unidos como en Europa han recopilado y publicado datos de eficacia y seguridad con un número de pacientes tratados que superan a los tratados en ensayos fundamentales”.

PACIENTES DE 90

AÑOS. A partir de esta información, extrae algunas conclusiones: “Para los dos productos CAR-T aprobados en la Unión Europea (axicabtagén ciloleucel y tisa-geneleucel) los datos de eficacia son notablemente similares a los ob-

servados en los ensayos fundamentales. Además, la evidencia del mundo real muestra que los parámetros de seguridad, principalmente las tasas de síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad, no son significativamente diferentes en comparación con los datos de los ensayos clínicos y, en algunos casos, la incidencia de efectos secundarios graves es menor, lo que refleja la mejora en las estrategias de mitigación, que minimizan la toxicidad. El perfil de seguridad estable es particularmente impresionante considerando el hecho de que la evidencia del mundo real contiene a pacientes mayores y más enfermos, que con frecuencia no cumplirían con los estrictos criterios de elegibilidad de los ensayos clínicos. Por ejemplo, el registro CIDR informa sobre pacientes de hasta 91 años y varios pacientes de 80 años que han recibido células CAR-T, lo que demuestra la viabilidad de administrar células CAR-T a personas mayores. Estos datos son muy alentadores”.

MEJORAR LA SELECCIÓN. La selección de pacientes es de especial relevancia en una terapia con un complejo proceso de elaboración y que en los hospitales españoles está sometida al escrutinio de las autoridades sanitarias. ¿Cómo mejorar esa selección a corto plazo para asegurar que ningún enfermo que pueda beneficiarse se quede sin la opción terapéutica? Reshef remite, de nuevo, a las enseñanzas aportadas por las evidencias del mundo real. “Hay muy pocos pacientes que deberían ser excluidos de recibir

células CAR-T debido a comorbilidades graves o un estado funcional muy deficiente. Nosotros y otros hemos tratado ahora a pacientes con función cardíaca, pulmonar, renal o hepática comprometida, pacientes con antecedentes de coagulación, trastornos neurológicos o infecciones recientes. Seguimos siendo muy cautelosos con los pacientes que tienen infecciones activas no resueltas o con un compromiso activo del sistema nervioso central. Estos enfermos pueden aumentar la incidencia de toxicidades graves a un nivel inaceptable y deben tratarse antes de administrar células CAR-T”, matiza.

La contribución de la clínica diaria a perfeccionar el manejo de esta terapia es también el mensaje destacado por Alberto Mussetti, hematólogo a cargo del programa de Terapia Celular en el Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Hospitalet (Barcelona). “Hemos aprendido a seleccionar mejor al paciente candidato a la terapia CAR-T, lo que a su vez repercute en mejores resultados. En la indicación de linfoma, la más prevalente, se está aprendiendo a utilizar esta opción terapéutica en tercera línea, y no

El número de pacientes tratado en vida real ya supera al de los ensayos

Adelantar el tratamiento

Intentar atacar la enfermedad en una fase menos agresiva y cuando el paciente está en mejores condiciones es el objetivo de varios estudios randomizados amplios, cuyos resultados se conocerán en un par de años.

más tarde, como veíamos al inicio del programa, cuando tratábamos a enfermos que habían recibido cinco, seis o incluso más tratamientos previos. En este punto, la enfermedad es menos agresiva, algo importante si se tiene en cuenta que todo el proceso de obtención de la terapia puede llevar varias semanas, debido no solo al tiempo de producción del fármaco sino también a la burocracia que acompaña a cada petición”.

El actual proceso regulador español hace difícil que se pueda acortar el tiempo de obtención de las células. Mussetti recuerda que “a nivel de laboratorio, se necesitan dos semanas para realizar la modificación genética de las células y obtener la bolsa con las CAR-T”. A esto se añaden los controles burocráticos del comité del hospital, las autoridades de la comunidad autónoma y las de la Administración central, lo que puede implicar, si todo va bien, otra semana; y más días para la organización de la linfoaféresis y para el envío y recepción de las células del paciente. “Una manera no médica de mejorar la terapia sería en la medida de lo posible acortar el proceso burocrático”.

UNA LÍNEA ANTERIOR. Una estrategia en la que también se trabaja para *exprimir* los beneficios de las células CAR-T anti-CD19 es adelantarla a líneas previas para atacar a la enfermedad en una fase menos agresiva, cuando el paciente está en mejores condicio-

nes, es decir, sin haber recibido la toxicidad de otros tratamientos. Reshef explica que “hay ensayos en curso que examinan el uso anterior de células CAR-T en la segunda línea o incluso antes en pacientes de alto riesgo, como el linfoma de *doble* o *triple* golpe. Los resultados de estos ensayos se publicarán dentro de los próximos 1-2 años y, si son positivos, cambiarán el estándar de tratamiento y harán avanzar la terapia con células CAR-T a una línea anterior”.

La posibilidad de administrar la terapia en una primera línea en los pacientes con linfoma B difuso de célula grande de mal pronóstico a la que alude fue precisamente uno de los grandes temas abordados en el último encuentro mundial de hematólogos. Los resultados preliminares de esta estrate-

Selección de los pacientes

En vida real, los registros de Estados Unidos y Europa indican que la terapia CAR-T se puede administrar a personas mayores, y que tampoco hay que excluir, de entrada a enfermos con comorbilidades graves o un estado funcional deficiente.

Muy pocos enfermos deberían ser excluidos por comorbilidades

gia se presentaron en la reunión de la Asociación Americana de Hematología (ASH). Sattva S. Neelapu, profesor en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, e investigador de esta estrategia, recordó entonces que, "a pesar de los regímenes de tratamiento estándar bien establecidos en el linfoma B difuso de células grandes recién diagnosticado, los pacientes con enfermedad de alto riesgo no cuentan con las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad. Solo la mitad de estos pacientes logran una remisión a largo plazo con la terapia estándar de primera línea, por lo que existe

El registro CDR informa sobre varios pacientes de más de 80 años que han recibido la terapia CAR-T

dos con CAR-T que no respondieron bien tenían una expresión de genes relacionados con la señalización del interferón tumoral significativamente más alta que los que respondieron. Se trata de una firma genética de interferón (conocida como ISG.RS) que también se ha relacionado con peores resultados en la inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario (*checkpoint*) en el cáncer sólido.

En este trabajo se observó una correlación entre niveles altos en sangre del marcador de inflamación ferritina con un peor crecimiento de los linfocitos CAR-T infundidos en los pacientes. A su vez, la inflamación también se encontraba con más frecuencia en aquellos enfermos con la expresión alta de los genes señalizados del interferón y con elevada presencia de células mieloides supresoras, también en sangre.

No obstante, la realidad es que aún no hay biomarcadores que indiquen de forma fidedigna cómo será esa respuesta ni en qué pacientes aparecerán eventos graves. "En nuestra experiencia", aporta el profesor Reshef, "los pacientes con una alta carga de enfermedad o marcadores inflamatorios elevados al inicio del estudio tienen un riesgo mayor (pero no prohibitivo) de desarrollar efectos adversos. El valor predictivo de estos parámetros no es muy bueno y necesitamos mejores biomarcadores que nos permitan estratificar a los pacientes en fun-

dos podría suponer una nueva indicación de la inmunoterapia celular, como ha ocurrido, recientemente, con el linfoma del manto.

Junto a la estrategia de adelantar la línea de tratamiento, Mussetti apunta que también se analiza la posibilidad de potenciar la eficacia del fármaco, bien desarrollando CAR-T de tercera o cuarta generación, por ejemplo, con una nueva estructura, o bien sumándole otros tratamientos.

Entre los más de 500 estudios clínicos que se están desarrollando en todo el mundo sobre las CAR-T, (269 en Asia; 225 en Estados Unidos, y 62 en Europa), según los datos recogidos en una revisión del pasado marzo en *Gene Therapy*, algunos se centran en analizar la terapia con linfocitos CAR-T en combinación con otros tratamientos.

Una de las posibilidades es aliar a la terapia celular con el inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica, enfermedad para la que la terapia CAR no está aprobada. También se evalúan asociaciones con inhibidores de puntos de control, más concretamente, con anti-

En cuanto a las múltiples posibilidades de mejorar el fármaco, en la reciente reunión anual de la Asociación Americana para la Investigación en Cáncer (AACR) se han dado a conocer los datos preliminares de los linfocitos T con CAR biespecífico, capaz de actuar frente a CD19 y CD20.

APUNTAR A DOS DIRECCIONES. La investigadora que expuso los resultados en el congreso, Sanaz Ghafouri, onco-hematóloga del Centro Médico de la Universidad de California en Los Ángeles, declaró allí que "es la primera terapia de células T con CAR biespecífico desarrollada con linfocitos T de memoria *naïve* que se probará en pacientes. Presumimos que este enfoque podría aumentar la persistencia y expansión de las células T con CAR en el paciente, al tiempo que limita las recaídas debido a la pérdida del antígeno tumoral". De momento, refrenda la seguridad en linfoma.

Marcadores predictivos

Muchos estudios analizan potenciales biomarcadores que puedan ayudar a predecir la respuesta del tratamiento o indicar qué enfermos son más susceptibles de presentar un evento adverso grave.

Varios estudios examinan las CAR-T en segunda línea o en primera para ciertos pacientes

una gran necesidad de terapias con potencial para mejorar los resultados para más pacientes", y comentó sobre esos primeros resultados en los que la terapia avanzada se administra en primera línea que "son muy alentadores para el potencial de las CAR T en este entorno de pacientes con alto riesgo".

MARCADORES. Si bien la terapia CAR-T es un tratamiento que los pacientes suelen tolerar mejor que otros convencionales para la enfermedad hematológica, siempre se busca cómo minimizar el impacto de los eventuales efectos secundarios y asegurar la mejor respuesta. En diversos estudios se ha expuesto que el estado general de los pacientes cuando van a recibir las CAR-T, la carga de la enfermedad o ciertos rasgos genéticos pueden dar alguna pista en ese sentido. Un trabajo publicado en febrero en *Blood* por un equipo de investigadores del Centro del Cáncer Moffitt, en Tampa (Florida), ha sugerido que los pacientes trata-

ción de su riesgo de sufrir efectos adversos graves".

OTROS LINFOMAS. Este especialista participa en algunos de los estudios que buscan ampliar las indicaciones de las CAR-T para beneficiar a más pacientes. En concreto, investiga la terapia en enfermos con linfoma no Hodgkin indolente en recidiva o refractario, un linfoma de progresión lenta que supone un 40% de todos los casos de linfoma no Hodgkin. De confirmarse los resultados obteni-

dos podría suponer una nueva indicación de la inmunoterapia celular, como ha ocurrido, recientemente, con el linfoma del manto. Junto a la estrategia de adelantar la línea de tratamiento, Mussetti apunta que también se analiza la posibilidad de potenciar la eficacia del fármaco, bien desarrollando CAR-T de tercera o cuarta generación, por ejemplo, con una nueva estructura, o bien sumándole otros tratamientos. Entre los más de 500 estudios clínicos que se están desarrollando en todo el mundo sobre las CAR-T, (269 en Asia; 225 en Estados Unidos, y 62 en Europa), según los datos recogidos en una revisión del pasado marzo en *Gene Therapy*, algunos se centran en analizar la terapia con linfocitos CAR-T en combinación con otros tratamientos. Una de las posibilidades es aliar a la terapia celular con el inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica, enfermedad para la que la terapia CAR no está aprobada. También se evalúan asociaciones con inhibidores de puntos de control, más concretamente, con anti-

Ese trabajo es un ejemplo más de la explosión de investigaciones que está viviendo este campo. Profesionales y pacientes se encuentran hoy con un área terapéutica que, como sintetiza Reshef, "está evolucionando rápidamente", y de la que surgirán nuevas generaciones de terapias celulares. "Es de particular interés el uso potencial de otras células efectoras inmunes, como las células *natural killer* [NK] o los macrófagos, como plataforma para el desarrollo de CAR. Además, las indicaciones de tumores sólidos siguen siendo un objetivo muy codiciado, que hasta ahora parece un éxito modesto en comparación con las neoplasias malignas hematológicas".

Combinar

Entre los más de 500 estudios clínicos que se están llevando a cabo en todo el mundo con las células CAR-T, algunos analizan si se potencia el efecto clínico en combinación con otra inmunoterapia, la que bloquea los puntos de control inmune.

4

A PESAR DEL ÉXITO DE LA TERAPIA CAR-T para tratar el cáncer hematológico, el uso de linfocitos T autólogos plantea unas limitaciones que llevan a buscar otras células efectoras inmunes como base. La investigación persigue la *célula universal* y crece en torno a los linfocitos *natural killer* (NK), los macrófagos, los linfocitos T gamma/delta y las células dendríticas. Entre ellas, las candidatas a las que se está prestando más atención son las células NK. Constituyen un 5-10% de los linfocitos que se encuentran en sangre periférica (también pueden encontrarse en la sangre del cordón umbilical). Su utilización como terapia celular no causaría enfermedad de injerto contra huésped. Además, como ya indica su nombre, se caracterizan por su habilidad especial para eliminar a las células infectadas por un virus o transformadas por un tumor.

Así las describe en una reciente revisión en *Cancer Discovery*, May Daher y Katayoun (Katy) Rezvani, del Departamento de Terapia Celular y Trasplante de Células Madre del Centro del Cáncer MD Anderson en la Universidad de Texas. Rezvani ha dirigido un

En todo el mundo se ha desplegado una intensa investigación para ampliar el uso de la terapia CAR, utilizando como portadores de esta modificación a múltiples tipos de células inmunes

POR S. MORENO

LA FAMILIA CRECE

estudio cuyos resultados publicó el año pasado *The New England Journal of Medicine*, donde la terapia con células NK obtenidas de sangre de cordón umbilical y modificadas para que expresaran el receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigido a CD19 obtuvo respuestas clínicas en pacientes con linfoma no Hodgkin en recaída o refractario y leucemia linfocítica crónica.

Ninguno de los enfermos experimentó síndrome de liberación de citocinas o neurotoxicidad. La respuesta a la terapia con CAR-NK se mantuvo un mes después de la infusión, y se confirmó la persistencia de esas células hasta un año más tarde desde el tratamiento. Estos beneficios observados, unido a la facilidad para la obtención de las células NK (de sangre de cordón umbilical) y a la posibilidad de administrarlas en cualquier paciente, hacen de ellas, a juicio de Rezvani, "el santo grial de la terapia celular".

Junto con este ensayo del Centro del Cáncer MD Anderson, a día de hoy hay en marcha una veintena de estudios clínicos que utilizan las células NK como base de la tecnología CAR. Son preliminares, aún en fases iniciales, frente a diferentes cánceres de la sangre, pero también en pacientes con cáncer metastá-

sico o avanzado de próstata, de ovario, de páncreas, de mama triple negativo, gástrico y glioblastoma, entre otros tumores sólidos. Para obtener las células NK, en estos ensayos se recaban las células mediante leucoaféresis de donante o en algunos casos del propio paciente; también se obtienen de la sangre de cordón umbilical almacenada en biobancos, e incluso hay algún estudio que parte de células adultas que reprograman para inducir su capacidad pluripotente, convirtiéndolas así en células iPS y, posteriormente, diferenciándolas en las células *natural killer*.

Entre las dificultades que hay que superar para que la terapia con CAR-NK se haga realidad está en gran medida "su resistencia a la transducción para una edición genética estable y su capacidad limitada para expandirse y persistir", según destacan investigadores del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), encabezados por Guozhu Xie en un análisis del campo en *The Lancet*.

"La mutagénesis de inserción y el impacto deletéreo sobre la viabilidad de las células NK primarias relacionadas con la transducción retroviral son algunas de las principales limitaciones de este enfoque en un entorno clínico", comentan sobre los principales vectores para insertar el receptor quimérico en las células. "En comparación con los vectores retrovirales, la transducción basada en lentivirus representa una opción más segura debido a una menor genotoxicidad y mutagénesis de inserción. Pero la eficacia de la transducción lentiviral en las células NK primarias es baja, lo que a menudo requiere múltiples rondas de transducción". Estas, entre otras cuestiones, alejan por el momento la posibilidad de que las NK suplanten a los linfocitos T.

MACRÓFAGOS. Algunas de esas limitaciones sí podrían superarse con los macrófagos. Además de ser el fagocito más numeroso del sistema inmunitario, tiene la capacidad de infiltrar a los tumores en grandes cantidades, formando los denominados macrófagos asociados a tumores, que llegan a constituir el 50% de la masa tumoral. De ahí que en tumores sólidos, donde la terapia CAR está

teniendo dificultades para arrancar, pueden ser un vehículo muy prometedor.

A diferencia de las células T, los macrófagos marcan a múltiples proteínas expresadas en la superficie de las células tumorales, facilitando también que las reconozcan, para atacarlas, los linfocitos T.

En un experimento con ratones publicado en marzo de 2020 en *Nature Biotechnology*, con Michael Klichinsky, de la Universidad de Pensilvania, como primer firmante, demostraron el potencial antitumoral de los macrófagos con CAR (CAR-M) dirigidos a diferentes antígenos tumorales, entre ellos, la proteína HER2. Los animales que recibieron la inyección con CAR-M presentaron las mayores respuestas antitumorales, frente a los grupos control.

Con esa publicación y otros resultados aportados por la recién fundada biotecnológica Carisma Therapeutics, se ha llegado recientemente a la aprobación de un ensayo clínico con macrófagos CAR en pacientes oncológicos. El estudio está ahora en marcha en dos centros estadounidenses (en Pensilvania y en Carolina del Norte), e incluirá a un pequeño grupo de pacientes con algún cáncer avanzado que exprese HER2, lo que supone una amplia variedad de tipos tumorales.

Pero las posibilidades de la "tecnología" CAR no han hecho más que empezar. Bajo estudio se encuentran los linfocitos T gamma/delta, cuya gran ventaja, de nuevo, es su potencial uso alogénico. Esta pequeña población celular, a caballo entre el sistema inmune innato y el adaptativo, ha mostrado que al modificarse con CAR mantiene una potente acción antitumoral en modelos de leucemia, lo que ha dado pie a estudios clínicos con células T gamma/delta CAR en fases iniciales para cáncer hematológico y tumores sólidos. La inserción de CAR se analiza asimismo en linfocitos T invariantes asociados a la mucosa (conocidos por sus siglas inglesas, MAIT), células dendríticas (DC), células B y células T reguladoras (Treg), entre otros, planteando la posibilidad de un uso que también trasciende la enfermedad oncohematológica y podría alcanzar a otras patologías.



ENTREVISTA

E S LA PRIMERA GANADORA de la Beca de la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia FEHH-Gilead para Formación en Investigación en Terapia Celular en un Centro Internacional. Esta ayuda permite a un especialista llevar a cabo un proyecto de investigación en un centro de referencia en el extranjero en el

ámbito de la terapia celular, durante al menos un año.

Con esta beca, la hematóloga Ana Benzaquén Vallejos ha cambiado el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, donde ejercía, por el Instituto Paoli-Calmettes, centro de referencia de la región francesa conocida por el acrónimo PACA (Provenza-Alpes-Costa Azul). De este enclave tan sugestivo ahora es difícil tener conciencia debido a las restricciones que ha desplegado en los últimos meses el país galo –mucho más duras que las actuales españolas–, reconoce a este medio en una conversación telefónica la joven hematóloga. Si bien, por mirar el vaso medio lleno, también admite que esta especie de reclusión forzada favorece el

concentrarse en la investigación que está desarrollando. Las conclusiones que alcancen podrían ser de utilidad para los pacientes que reciben la terapia CAR-T. **PREGUNTA. ¿Qué objetivo principal se marca con esta beca?**

RESPUESTA. Desarrollar un proyecto que propongo, en un centro internacional de mi elección. En mi caso, me permite trabajar en un gran centro oncológico europeo como es el Instituto Paoli-Calmettes, ganando experiencia asistencial en Onco-Hematología, sobre todo en el campo de la leucemia aguda, los trasplantes de progenitores hematopoyéticos y la inmunoterapia CAR-T, y avanzar en la investigación sobre un potencial marcador con el que evaluar el riesgo de eventos adversos relacionados con la terapia CAR-T.

P. ¿Cuáles son los principales efectos adversos de esa terapia avanzada?

R. El síndrome de liberación de citocinas, que se produce entre la primera y segunda semana del tratamiento. Es poco frecuente que se presente en una forma grave, pero sí puede aparecer más a menudo en sus formas leves,

que se tratan, básicamente, con monitorización y medidas de soporte. Además, como estos pacientes han recibido previamente una linfodepleción, tienen especial riesgo de contraer infecciones importantes. Síntomas como fiebre, hipotensión e hipoxemia pueden encontrarse tanto en una infección grave como en el inicio del síndrome de liberación de citocinas. De ahí el interés de hacer un diagnóstico diferencial. Otro efecto adverso que tenemos presente en este tratamiento es la neurotoxicidad. Es un evento que puede ser muy llamativo, si no estás familiarizado con el proceso, pues se presenta de forma brusca, como un deterioro agudo, si bien lo habitual es que mejore también muy rápidamente.

P. Su proyecto de investigación consiste en estudiar la carga viral del torque teno virus (TTV) para intentar predecir ese riesgo de toxicidades. ¿Qué se sabe sobre ese virus?

R. El TTV no se ha estudiado en el contexto de la terapia con células CAR-T. Es un virus muy prevalente en la población general; se estima que puede infectar a más del 90% de toda la población y podemos detectar la carga viral en sangre durante toda la vida, pero no se ha probado que tenga relación con ninguna enfermedad. No obstante, en la literatura científica se ha asociado con el estado del sistema inmunitario. Hay es-

tudios que lo han analizado en el trasplante de órgano sólido, donde se ha visto que fluctuaciones de la carga del TTV a veces pueden predecir el riesgo de infección en el trasplante; de hecho, se ha constatado que puede indicarlo con cierta antelación, de forma que facilita la modulación del tratamiento. También se ha analizado esa posible relación en el receptor del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

P. ¿Y qué papel tendría en la terapia CAR-T?

R. Vamos a comprobar si la fluctuación de la carga vírica predice la aparición del síndrome de liberación de citocinas y quizá también de la neurotoxicidad. De confirmarse esa relación, nos puede ayudar a diferenciar el síndrome de una infección grave, puesto que ambos procesos tienen una presentación clínica inicial muy similar.

P. ¿Cuentan con otros marcadores de toxicidad?

R. No tenemos marcadores específicos, en esta terapia avanzada. Contamos con algunos factores de riesgo, como por ejemplo, tener una alta carga tumoral, que se ha relacionado con más riesgo de

síndrome de liberación de citocinas. Sin embargo, no nos indica qué pacientes van a presentar un cuadro grave. Si finalmente encontramos un marcador que indique la probabilidad de sufrir eventos adversos graves, podríamos optimizar el tiempo de hospitalización en determinados pacientes. Ahora los que reciben la terapia quedan ingresados un par de semanas por precaución, lo que no siempre es necesario.

P. ¿Cómo se está viviendo la pandemia en este centro oncológico? ¿Está afectando a la administración de las terapias avanzadas?

R. El Instituto es un gran centro oncológico, con un edificio de reciente construcción enteramente dedicado a la Onco-Hematología y a la terapia celular. Es el único hospital de la región PACA francesa que administra la terapia CAR-T. Por lo que he podido observar estos últimos meses de trabajo aquí, desde que se prescribe en un paciente hasta que se administra, transcurre un tiempo similar al de los centros en España. Al tratar a muchos enfermos inmunodeprimidos, se intenta derivar a los pacientes positivos para el SARS-CoV-2 a otros centros. Eso no significa que estemos al margen de la pandemia, porque cada ingreso con síntomas sospechosos de covid genera una alerta que debemos manejar para evitar un posible brote.

UN MARCADOR DE TOXICIDAD EN LAS CAR-T AYUDARÍA A OPTIMIZAR LA HOSPITALIZACIÓN EN LOS PACIENTES

ANA BENZAQUÉN.
Hematóloga
en el Instituto
Paoli-Calmettes,
en Marsella
(Francia).

POR SONIA
MORENO



ESTUDIOS EN CURSO



CREAN UNA

QUIMERA

SIMIO HUMANA DE EMBRIONES

Un equipo internacional de científicos ha creado embriones con células humanas y de macaco, un modelo que puede servir para allanar el camino en el xenotrasplante

ADEMÁS DE UN SER MITOLÓGICO FORMADO por partes de distintas especies, una quimera es, según la RAE, una ilusión, un sueño, "aquello que se propone a la imaginación como posible o verdadero, no siéndolo". En ciencia se conoce también con este término a los organismos creados en el laboratorio con células de dos especies diferentes. Y los avances logrados en este campo en los últimos años hacen que esta acepción cobre cada vez más protagonismo, allanando el camino a la Medicina Regenerativa y al conocimiento de la biología humana.

El último logro significativo tiene sello español. El equipo de Juan Carlos Izpisua -desde el Instituto Salk de La Jolla (EEUU) y la Universidad Católica San Antonio de Murcia- ha desarrollado, por primera vez, quimeras de humano y mono. En concreto, los investigadores han creado embriones con células de macaco y humanas, algunos de los cuales han sobrevivido hasta 20 días. El experimento se ha lleva-

do a cabo en un laboratorio en China con experiencia en el desarrollo de embriones de primate fuera del cuerpo.

El objetivo de la investigación, subraya Izpisua a través del correo electrónico, no es la creación de una nueva especie híbrida. De hecho, los embriones no se han implantado en ningún organismo y su desarrollo se ha detenido sin que se cumplieran las tres semanas de gestación.

La finalidad del experimento, continúa, es proporcionar un mayor conocimiento sobre las todavía muy desconocidas primeras fases del desarrollo y, a más largo plazo, avanzar en la posibilidad del xenotrasplante.

Los científicos partieron de blastocistos de macaco a los que, seis días después de su creación, les inyectaron 25 células humanas. En concreto, eran un tipo de células madre, desarrollado hace unos años en el laboratorio de Izpisua, con capacidad para diferenciarse además de en cualquier célula embrionaria, en otras de las estructuras

extraembrionarias, como la placenta. Para crear las quimeras emplearon este tipo celular -células madre de pluripotencialidad inducida (iPS) "extendidas"- con el fin de que tengan las máximas capacidades de diferenciación en el embrión de mono.

Al cabo de un día, se detectaron células humanas en 132 embriones. Según los datos del trabajo, que publica *Cell*, la supervivencia de los embriones comenzó a resentirse a partir del décimo día. Al llegar al día 19 seguían vivas tres quimeras. De cualquier manera, los investigadores destacan que el porcentaje de células humanas presentes en los embriones se mantuvo alto todo el tiempo de seguimiento.

Los científicos identificaron varias vías de comunicación entre las células humanas y de mono (tras analizar los transcriptomas), comprobaron que las líneas celulares humanas se habían integrado en el tejido y certificaron que el desarrollo se mantenía pese a la diversidad genética.

PRIMER

ORGANOIDE

DEL CÁNCER DE CÉRVIX

LOS ÓRGANOS EN MINIATURA, LOS denominados organoides, han permitido la creación de versiones reducidas de todo tipo de órganos humanos, facilitando la investigación de múltiples enfermedades y sus potenciales tratamientos en el laboratorio. Por primera vez, se ha obtenido un modelo organoide derivado de paciente para el cáncer de cuello de útero. Lo han logrado investigadores del grupo de Hans Clevers, en el Instituto Hubrecht, en Utrecht (Países Bajos). Junto a este modelo de cérvix enfermo, también han desarrollado otro de cuello uterino humano sano.

Los investigadores esperan poder utilizar esta plataforma de organoides para estudiar las infecciones de transmisión sexual, entre ellas la causada por el virus del papiloma humano (VPH), que también es una de las principales causas de cáncer de cuello uterino. Los nuevos organoides, desarrollados por este equipo en estre-

cha colaboración con el UMC Utrecht, el Centro Princesa Máxima de Oncología Pediátrica y el Instituto del Cáncer de los Países Bajos, se han presentado en *Cell Stem Cell*.

Para desarrollar este miniórgano, utilizaron tejido de cérvix humano de pacientes sanas o con diferentes tipos de cáncer de cuello uterino. A partir de esos tejidos, se construyeron las diminutas estructuras tridimensionales, de alrededor de medio milímetro de tamaño, que reproducen con bastante fidelidad la arquitectura del tejido y los perfiles de expresión génica en cuello uterino real.

En el estudio, una pequeña cantidad de tejido obtenido en una citología fue suficiente para iniciar el cultivo de organoides. Esto abre la posibilidad no solo de observar a las células inmóviles bajo el microscopio, sino también de realizar análisis en profundidad de células vivas que podrían estar en camino de volverse tumorales.

TERAPIA GÉNICA PARA LA ENFERMEDAD DE

HUNTINGTON

LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON surge de una mutación en el gen que codifica la proteína huntingtina, lo que resulta en daño cerebral, síntomas cognitivos y con el tiempo, el fallecimiento. Aunque los tratamientos actuales solo pueden aliviar los síntomas, los científicos esperan que las terapias genéticas que se dirigen a la huntingtina mutada puedan conseguir que la enfermedad evolucione con más lentitud y brindar a los pacientes beneficios duraderos.

Es lo que intenta un equipo de investigadores de la biotecnológica holandesa uniQure, en colaboración con científicos de la República Checa e Italia. En un modelo animal de la enfermedad neurodegenerativa, estos científicos han demostrado que su estrategia de terapia génica reduce durante un año los niveles de proteína huntingtina mutada y, por tanto, la causa de la enfermedad en el cerebro de los animales.

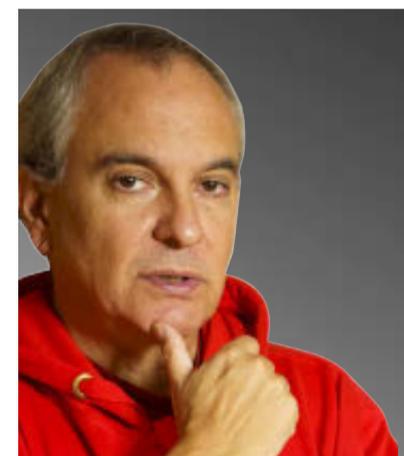
El tratamiento se basa en vectores virales adenoasociados (AAV) que transportan una molécula de microARN dirigida para atacar y suprimir determinada región del gen de la huntingtina alterado. Las técnicas de resonancia magnética revelaron que la inyección de los vectores virales distribuidos por los cerebros de los animales -utilizaron un modelo de minicerdo- reducían los niveles de proteína huntingtina mutada de un 30% a más del 75%, dependiendo de la región del cerebro. Además, los vectores continuaron suprimiendo los niveles de proteína huntingtina mutada hasta en un 30% un año después de la inyección inicial. Así lo refleja el estudio, publicado en *Science Translational Medicine*.

Pese a que se trata de un trabajo experimental, los investigadores consideran que sienta la base para iniciar nuevos estudios con los que identificar con qué dosis iniciar la terapia génica.



MARIONA PASCAL Y MANEL JUAN.
HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA.
PLATAFORMAS BTS-CLINIC, HSJD-CLINIC

INMUNOTERAPIA: UN FUTURO MULTIDISCIPLINAR Y ACADÉMICO



PABLO D'ORS. SACERDOTE, AUTOR
DEL LIBRO 'BIOGRAFÍA DE LA LUZ'
EDITADO POR GALAXIA GUTENBERG

lar cuesta entre 1-3 millones de euros y, por tanto, estamos ante la necesidad de recurrir a otras fuentes de financiación o a vincularse de alguna manera a la industria, que difícilmente encontrará su interés en estos ensayos independientes.

La colaboración público-privada sin duda parece la única salida, pero cuando hablamos de medicina personalizada y especificidad en el tratamiento (una de las grandes virtudes de la inmunoterapia), el número de pacientes que pueden beneficiarse suele ser muy reducido y, por tanto, las opciones de retorno económico final (objetivo de la iniciativa empresarial) son más que remotas. Ante este panorama, si queremos tratar a nuestros pacientes y ser capaces de ir más allá e innovar con nuevas aproximaciones basadas en CAR de última generación, debemos tener capacidad de desarrollo de estos ensayos clínicos independientes, pero bajo un cambio radical de los requisitos y condiciones reguladoras y de gestión económica. En España, el *Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR* del Ministerio de Sanidad y el real decreto 477/2014 sobre la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial (exención hospitalaria) abren una oportunidad en este sentido. La multidisciplinariedad de estas opciones terapéuticas es sin duda un gran apuesta, pero sólo una reflexión más profunda de todos los factores y actores implicados y modificaciones reguladoras para reforzar y hacer posible las propuestas académicas (especialmente cuando sean las únicas posibles) conseguirán hacer que las terapias avanzadas sean una realidad terapéutica para muchos de nuestros pacientes.

TERAPIA CELULAR SOBRE TERAPIA GÉNICA HAN ENCONTRADO en la inmunoterapia CAR-T la conjunción perfecta para revolucionar el campo de las terapias avanzadas. Aunque es posible que en algún caso la fórmula alogénica sea el futuro, y con ella llegar a tener productos más homogéneos que tengan las características de consistencia y reproducibilidad propias de un fármaco, en la actualidad y de cara al futuro más próximo, los productos autólogos son y serán nuestra herramienta principal.

En este sentido, aunque parece imposible revertir el concepto de la inmunoterapia celular como fármaco, parece evidente la necesidad de estructurar nuevas normas que faciliten su desarrollo. Así, cabe tener en cuenta que las consideraciones sobre "manipulación sustancial", concepto en el que incide la normativa para considerar avanzada una terapia celular, y como tal un fármaco, está lejos de lo que en realidad posiblemente necesitan los pacientes. Productos como la inmunoterapia celular antiviral con linfocitos T específicos (anti-CMV o anti-BK) o con linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), se obtienen y regresan al paciente, como los trasplantes autólogos; pero la necesidad de llegar a una aprobación para disponer de un retorno económico dificulta que estos productos se desarrollen (al menos en el sistema público de salud predominante como el nuestro), si no hay inversión privada.

En otros sistemas de salud privados o basados en seguros de cobertura adecuada al precio de la cuota, los centros académicos recuperan la *gratuidad* de un producto bajo ensayo clínico con costes de hospitalización. En España, los centros académicos son públicos y sus hospitales también, con sistemas fijos de pago por actividad o presupuestos que hacen *onerosos* los ensayos clínicos propios, cien por cien académicos e independientes. Si bien en los últimos años han aparecido ayudas (extraordinariamente competitivas y exigentes) para desarrollar ensayos clínicos *independientes*, éstas cubren poco más del 50% del coste real (cuando no del 20-30%).

Cabe recordar que, a nivel académico, un ensayo clínico en terapia ce-

EN LA ACTUALIDAD, LOS PRODUCTOS AUTÓLOGOS SON Y SERÁN NUESTRA HERRAMIENTA PRINCIPAL

UN ENSAYO CLÍNICO EN TERAPIA CELULAR CUESTA ENTRE 1 Y 3 MILLONES DE EUROS

EL MOMENTO EN EL QUE EL CAPELLÁN DE HOSPITAL ENTRA EN LA HABITACIÓN ES QUIZÁ EL MÁS IMPORTANTE

LA ATENCIÓN QUE DISPENSABAN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD FUE CASI SIEMPRE EJEMPLAR

quilamente a dormir. Yo, al menos, nunca he podido. O quizá sí, pero la verdad es que el sueño, en esa circunstancia, no se deja conciliar con facilidad.

La compañera de Honorio, de cabello grisiento, tenía el rostro desencajado. Por su tremenda agitación, no sabía qué hacer con su cuerpo. De manera que se incorporaba y sentaba a cada rato, o incluso iba de un lado al otro de la habitación sin un propósito concreto. No caminaba como quien da un pequeño paseo, sino como quien busca algo que no encuentra o, mejor, como quien se levanta para buscar algo que olvida en cuando empieza a buscar. Daba casi más pena ella que el propio moribundo. Pocas veces he visto unas facciones en las que pudiera leerse el desasosiego con tanta claridad.

Junto al lecho había también dos mujeres más -las hermanas-, y un hombre, probablemente el esposo de una de ellas. Con ese hombre y con una de aquellas mujeres estuve conversando largo rato al terminar la plegaria, junto al ascensor de la tercera planta. La mujer estaba envenenada y endurecida. Dijo una y otra vez que Honorio había sido una mala persona, un egoísta; dijo que se daba a la bebida y que nunca quiso saber nada de los demás. Nacemos para morir, sentenció, y yo, ¡pobre de mí!, no encontré fuerzas para rebatirla.

La enfermera andaluza estaba detrás y nos escuchaba sin intervenir. Era muy joven. El hombre, por su parte, hablaba con las palmas de las manos en los sobacos, como si tuviera frío. Dijo que lo mejor era que Honorio muriera cuanto antes. Eran las tres de la madrugada y yo conversaba con una mujer envenenada ("también yo he tenido lo mío, no se crea", dijo para terminar) y con un hombre que en ningún momento sacó las manos de sus sobacos. Al cabo, me retiré a mi habitación, preguntándome si este oficio de acompañar el paso a la otra vida, en la que siempre he creído, no me quedaba demasiado grande.

No se puede asistir al declive de un ser humano, a su partida de este mundo, sin preguntarse por cómo estamos viviendo nosotros, los que nos quedamos unos años más, sin atreverse a ponerse entre interrogantes, sin asumir el riesgo de la crisis. Durante la década en que fui capellán hospitalario en el Ramón y Cajal, la vida fue muy generosa conmigo, ofreciéndome mil y una oportunidades, distintas o parecidas a la que acabo de relatar, para crecer como persona. Confío en que algo bueno de mí haya podido dar a todos aquellos con quienes compartí mi tiempo, mis palabras y, sobre todo, mis silencios y mi afecto. Muchos de ellos, la mayoría, sin saberlo, me dieron muchísimo, me enseñaron a vivir. Hoy soy quien soy en buena medida gracias a mi paso por el hospital. No sería quien soy si no hubiera conocido el dolor de primera mano. Cuando ahora paso junto a un hospital, sé que esa no es tanto la casa de la muerte como la del amor, pues nunca he visto tanto amor como en el hospital en el que trabajé como capellán. La atención que vi que dispensaban los profesionales de la salud a los pacientes, en particular las enfermeras, fue casi siempre ejemplar. Todos los días quedaba admirado por su entrega. Siempre he sostenido, y aquí quiero dejar constancia de ello, que para mí que ellos eran los verdaderos sacerdotes y yo, en cambio, su aprendiz.

EL HOSPITAL ES LA CASA DEL AMOR