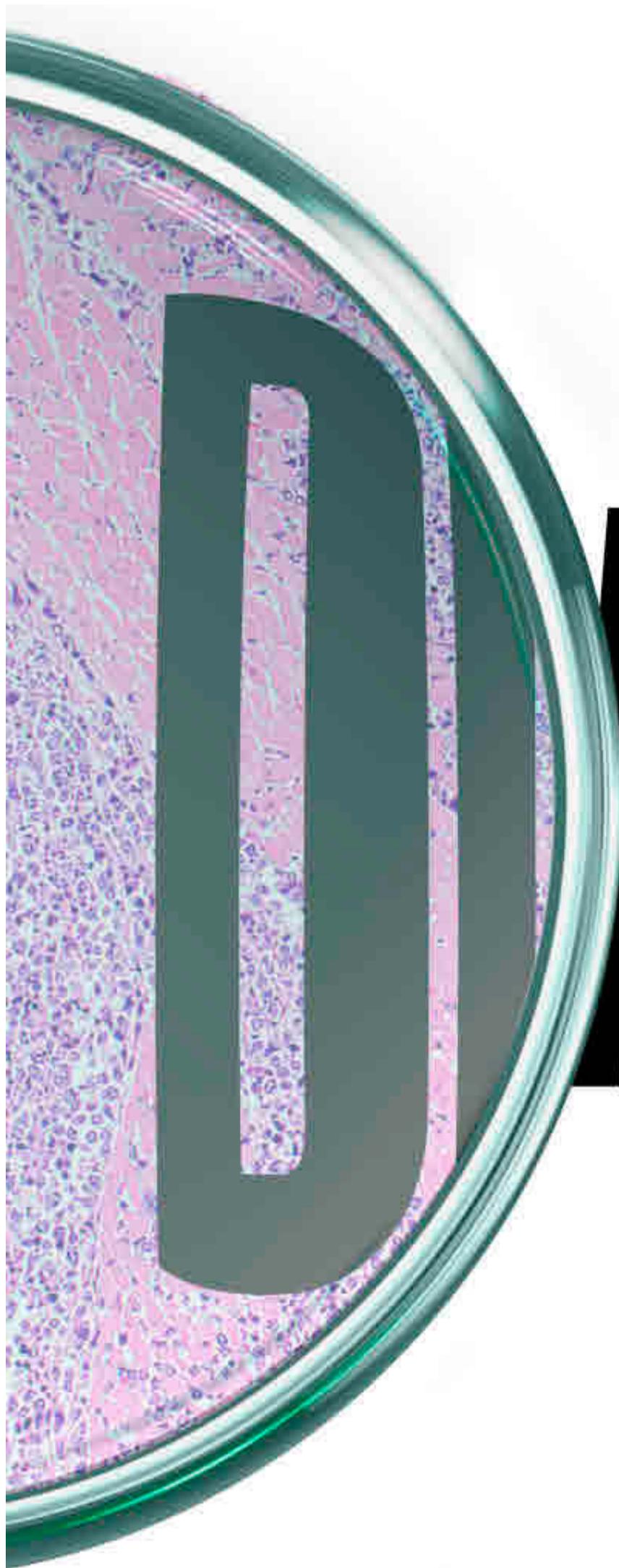


CON EL PATROCINIO DE

A large, stylized letter 'D' is cut out from a microscopic image of tissue, showing cellular structures in shades of pink and purple. The 'D' is dark green and has a 3D effect with a shadow.

# DANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, JUNIO 2021

**UNA MIRADA EXPERTA  
FILTRA LOS AVANCES EN  
TERAPIAS AVANZADAS DEL  
CONGRESO DE LA EHA**

# CAR-T

## EUROPA SE PREPARA PARA LAS NUEVAS INDICACIONES DE LAS

Por segundo año, la reunión de la Hematología europea ha tenido lugar a través de la pantalla. Es de esperar –siempre con el permiso de la pandemia de covid-19– que la Asociación Europea de Hematología (EHA) no celebre sus próximas citas anuales de forma telemática. En cambio, lo que sí se va a repetir es el protagonismo acaparado por las terapias avanzadas, tanto por la terapia CAR-T, como por la terapia génica. DIANA ha consultado a expertos en estos campos para que filtren algunas de las novedades de esta medicina de vanguardia que se han comunicado en el congreso de la EHA, y destaquen su impacto en la práctica clínica de los próximos años.

POR SONIA MORENO  
FOTOS ALBERTO VERA,  
ARABA PRESS, JUAN  
CARLOS BEJARANO



## Los nuevos objetivos, como el mieloma, harán necesario que las CAR-T se administren en más centros”

MARÍA VICTORIA MATEOS  
UNIDAD DE MIELOMA Y JEFA  
DE ENSAYOS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA



**L**A TERAPIA AVANZADA QUE HA cambiado el pronóstico de las hemopatías malignas en los últimos años, la que ofrecen los linfocitos T que incorporan un receptor de antígeno quimérico (CAR), ha sido uno de los grandes temas del congreso de la EHA (EHA 2021), como viene ocurriendo en otras importantes citas científicas.

Según lo expuesto en el encuentro europeo EHA 2021, y en especial a tenor de los datos de vida real, todo apunta a que el empleo de la terapia CAR-T se está consolidando, y a que el número de pacientes que se va a poder beneficiarse de ese tratamiento continuará creciendo. Por tanto, los expertos coinciden en que en un futuro más bien próximo habrá que contar con más centros acreditados para su administración.

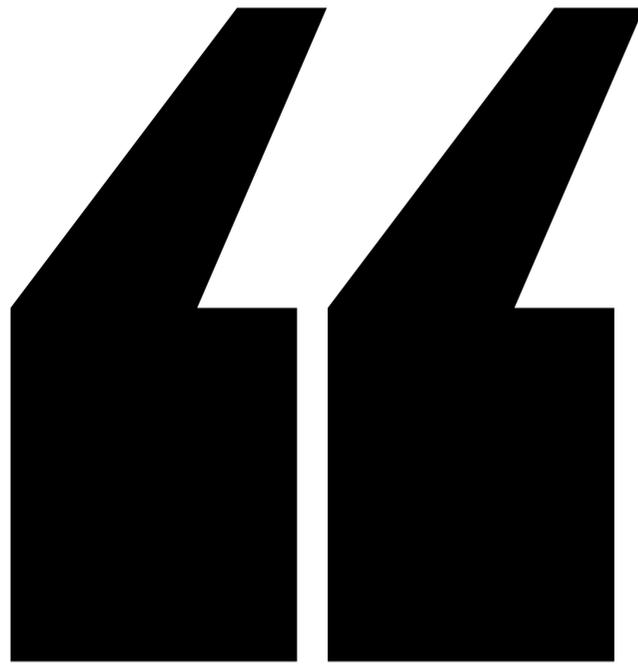
En el ámbito del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), que

supone la principal indicación para este tipo de terapia celular, los datos presentados implican para la práctica clínica que la terapia con linfocitos CAR-T dirigidos a CD19 se ha convertido en el estándar de tratamiento de tercera línea en pacientes con ese tipo de linfoma. Los especialistas destacan que con esta estrategia se ofrece una opción terapéutica a un subgrupo de enfermos con muy mal pronóstico, que hasta hace unos años no tenían una opción curativa, como aquellos primariamente refractarios o los no candidatos a trasplante.

Y ello queda refrendado, más allá de los ensayos controlados y randomizados, con la vida real. El congreso ha acogido nuevas actualizaciones sobre la experiencia en el entorno clínico no controlado bajo ensayo. Steven Le Gouill, del Centro Hospitalario Universitario (CHU) de Nantes, en Francia, comunicó datos del DESCAR-T, el registro nacional francés de pacientes tratados con CAR-T en todas las neoplasias hematológicas, cuyo objetivo es recopilar datos del mundo real, incluida la seguridad y la eficacia, hasta 15 años después de la infusión. Se registraron aproximadamente 50 nuevos pacientes cada mes. De los pacientes registrados, se solicitaron células CAR-T para 607 pacientes y se infundieron a 550 enfermos. El tiempo medio desde la solicitud de CAR-T hasta la infusión fue de 50 días. De los pacientes que completaron la terapia CAR-T, 350 pacientes recibieron una infusión de axicabtagén (axi-cel) y 200 recibieron tisagenlecleucel (tisa-cel).

### REGISTROS DE VIDA REAL.

Según comenta Leyre Bento de Miguel, médico adjunto en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Son Espases, en Palma de Mallorca, “la supervivencia global a los seis meses de los pacientes tratados se sitúa en un 80% y la supervivencia libre de progresión del 44%. Los resultados presentados confirman una seguridad y eficacia similar a la de los estudios pivotaes, si bien, como ha comentado el investigador principal en la presentación, hace falta un mayor seguimiento para confirmar la duración de la respuesta en el tiempo”. Esos datos coinciden con los aportados por otros estudios de vida real europeos, como los publicados recientemente de los registros españoles”.



Partiendo de los buenos resultados, el comentario general, reiterado en simposios y mesas redondas de expertos, es que el futuro de la terapia CAR-T va dirigido a su aplicación en líneas más precoces, lo que probablemente mejorará la supervivencia de los pacientes. “De hecho, ya existen ensayos clínicos en segunda línea o incluso en primera línea en pacientes con LBDCG de alto riesgo de los que se espera peor evolución como doble o triple *hit*”, recuerda Bento, también investigadora del Grupo de Clínica y Biología de las Neoplasias Hematológicas del Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa).

Alejandro Martín García-Sancho, del Departamento de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, apunta que en los diferentes registros europeos los resultados de vida real no han sido tan homogéneos como en los estudios de vida real en Estados Unidos. “Puede ser que en Europa se esté pagando cierta curva de aprendizaje, y en Estados Unidos se cuente con cierta ventaja al tener una experiencia con este tratamiento más larga”, comenta.

**EN SEGUNDA LÍNEA.** Martín considera que para que se adelante la indicación a líneas de tratamiento previas serán claves los resultados de los diferentes productos CAR-T que están aprobados para el linfoma B difuso de célula grande (axi-cel, tisa-cel, y liso-cel, en Estados Unidos). “Estamos a la espera de conocer los últimos resultados de estudios que comparan individualmente estos tratamientos con la terapia estándar en segunda línea, que es la quimioterapia de rescate y el trasplante autólogo. Esperamos los datos concretos para los próximos congresos. Si esos ensayos son positivos, podríamos administrar la terapia CAR-T en segunda línea, y todo apunta a que es una posibilidad cercana”.

El también especialista del Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC) considera que “acortar los plazos de aprobación y de fabricación es muy importante en el LBDCG”; al hilo comenta que se han presentado también algunos datos sobre la administración ambulatoria, en concreto, experiencias de centros estadounidenses, con resultados preliminares positivos “que indican que esta sería una estrategia factible”.

# En diferentes tipos de linfoma cada vez está más cerca que esta terapia avanzada se adelante una línea terapéutica”

ALEJANDRO MARTÍN  
HEMATÓLOGO DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA  
IBMCC (USAL-CSIC)



De cara a la práctica clínica, también se ha incidido en cómo mejorar la selección de los pacientes candidatos a la terapia con CAR-T, haciendo hincapié en la importancia de las características de los enfermos, medida con la escala ECOG, o la carga tumoral determinada con distintos marcadores clínicos, como la LDH. Bento señala que también se ha discutido la optimización en el manejo de la potencial toxicidad y efectos adversos, así como sobre la situación de la enfermedad previa a la infusión del CAR-T y el papel de la terapia ‘puente’. “Sobre esta última parece claro que el paciente que no la recibe presenta una enfermedad más controlada y por tanto mayor posibilidad de responder. No obstante, la mayoría van a necesitarla, pues se encuentran en progresión o con la enfermedad activa. Acortar los tiempos del proceso de administración de los linfocitos CAR-T reduciría esa necesidad”.

Otros tipos histológicos de linfoma también se empiezan a beneficiar de la terapia CAR-T. Martín destaca la comunicación de resultados del ensayo clínico en fase

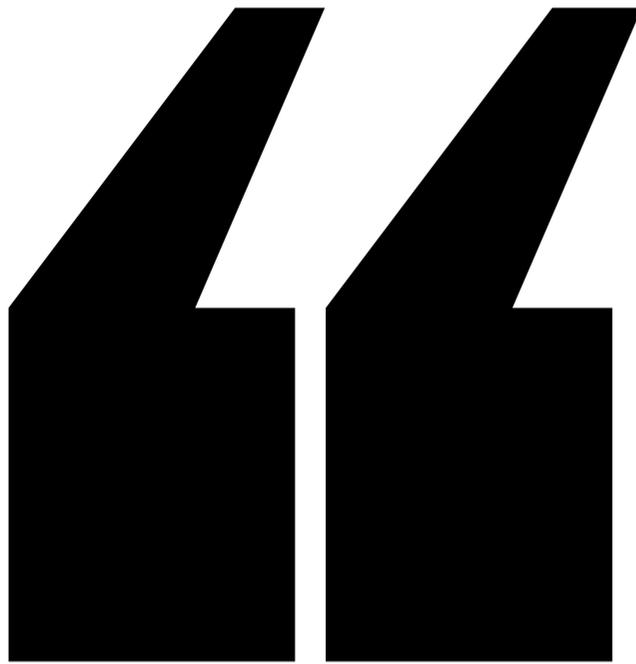
II sobre pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario tratados con tisa-cel. “El ensayo se ha realizado con pacientes muy pretratados, con una mediana de tratamiento de cuatro líneas previas, y se confirma una eficacia muy elevada, con tasas de respuesta altas y dos tercios de pacientes aproximadamente hacen remisión completa, con muy poca toxicidad. No obstante, el seguimiento de estos estudios es aún corto, aproximadamente de un año y medio; a veces los pacientes hacen recaídas tardías, y para determinar si ocurrirá también con este tratamiento aún hay que esperar unos años. Es pronto para afirmar que tiene potencial curativo, como sí ocurre con las CAR-T en el LBDCG”.

**LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA PRECOZ.** El linfoma folicular es el segundo tipo de linfoma más común a nivel mundial, después del LBDCG, y la forma más común de linfoma indolente. Representa aproximadamente el 22% de todos los linfomas diagnosticados en el mundo. “Es mucho menos agresivo, su crecimiento es más lento, pero en general los pacientes necesitan varias líneas de tratamiento a lo largo de su evolución. Hoy día tiene una supervivencia larga, pero la recaída es frecuente, y la duración de las remisiones con las sucesivas líneas de tratamiento se va acortando. Hay un grupo de pacientes con peor pronóstico que recaen en los dos años de iniciar el tratamiento de primera línea, son las recaídas precoces. Para ellos, el tratamiento con CAR-T puede suponer una buena opción de tratamiento”.

Recientemente, la FDA ha aprobado axi-cel para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída después de recibir dos o más líneas de terapia sistémica. Otro trabajo destacado por Martín ha medido la eficacia de este CAR-T en pacientes con linfoma folicular que recaen precozmente comparados con los que no. Y aunque la eficacia es algo menor en los de recaída precoz, la terapia CAR-T consigue también una tasa de respuesta elevada en este tipo de pacientes.

También en el linfoma folicular se comparó, mediante un análisis de puntuación de propensión, la administración de axi-cel frente a un grupo control de pacientes





con características similares que recibieron otros tratamientos (por ejemplo, quimioinmunoterapia, pequeños inhibidores), y la terapia CAR-T obtuvo claramente mejores resultados. Martín recuerda que esos hallazgos no proceden de un ensayo randomizado, por lo que hay que interpretarlos con precaución, pero son investigaciones muy útiles para generar hipótesis. Los resultados fueron claramente favorables a las CAR-T: la respuesta general con axi-cel se situó en 94,2% frente al 49,9% de la cohorte control. Los tratamientos estándar registraron una mediana de supervivencia de casi 60 meses, mientras que aún no se ha llegado a la mediana con las CAR-T.

**LINFOMA DEL MANTO.** En linfoma del manto, con el producto aprobado por la EMA *Tecartus* (células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19) un subanálisis del ensayo que ha dado lugar a la aprobación muestra que, al comparar los pacientes con progresión precoz (en los dos años de tratamiento de primera línea) con los que no, se encontraba eficacia también en los enfermos con progresión precoz. Martín opina que “en el linfoma de células del manto, esta terapia va a cambiar el estándar de tratamiento. Es un linfoma en el que el tratamiento está muy bien establecido en la primera línea y segunda línea (con inhibidores de BTK), pero los pacientes que progresan tras recibirlos tienen muy mal pronóstico. Seguramente la terapia CAR-T se va a convertir en el tratamiento estándar en tercera línea, a partir de estos hallazgos”. Si aumentan las indicaciones a una línea más precoz y también con los nuevos tipos histológicos, “es posible que se necesiten más centros acreditados para administrarla”.

En ello coincide Bento, quien opina que, “a tenor de los resultados que se están conociendo tanto en las indicaciones ya aprobadas como en las que parecen próximas, el objetivo a corto plazo debería ser aumentar el número de centros acreditados para la administración de CAR-T a nivel nacional, para que el tratamiento pueda llegar de forma más ágil y fácil a un mayor número de pacientes. También es importante recordar que recortar el tiempo entre la preparación de la terapia CAR-T y la infusión de las células podría evitar que determinados pacien-

# Recortar el tiempo entre la preparación de CAR-T y su infusión evitaría que algunos no lleguen a recibirlas”

LEIRE BENTO DE MIGUEL  
HEMATÓLOGA DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SON ESPASES



tes no lleguen a recibirla”. Similar reflexión hace María Victoria Mateos, responsable de la Unidad de Mieloma del Hospital Universitario de Salamanca, y vocal de Gammapatías Monoclonales en el Consejo del Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA), de la SEHH. Mateos alude a la cercanía de la indicación de la terapia avanzada en el mieloma múltiple.

## ATERRIZAJE EN MIELOMA.

“Haciendo una estimación de acuerdo a la indicación que presumiblemente se tendrá en mieloma, en España puede que haya unos cien pacientes. En mi opinión, la selección de centros es una medida de seguridad necesaria con una terapia nueva y que debe reservarse para los centros especializados. La precaución nunca es mala al inicio, pero creo que dentro de quince años proba-

blemente estos términos nos chocarán, pues estaremos ante una estrategia disponible en muchos centros”. La hematóloga destaca que en el congreso ha quedado patente que “la terapia con linfocitos CAR-T frente a BCMA en mieloma

sigue consolidándose”, y es de esperar que en unos meses la EMA dé luz verde a idecabtagene vicleucel (ide-cel), ya aprobado por la FDA para pacientes que han recibido al menos cuatro líneas previas en Estados Unidos y tres líneas en Canadá, que incluyen los fármacos convencionales que utilizamos en mieloma, los inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y los anticuerpos anti-CD38. “La mediana de supervivencia global es de 25 meses. Estos pacientes incluidos en la vida real con los tratamientos de rescate tendrían una supervivencia global de 8 ó 9 meses, con lo que tener casi 25 meses, mantenidos en mayores de 65 años, en pacientes con enfermedad extramedular y en pacientes refractarios son datos muy positivos”.

Otro tratamiento CAR-T frente a BCMA cuyos datos también se han actualizado en el EHA 2021 es ciltacabtagene autoleucel (ciltacel). “En 97 pacientes con mieloma múltiple tras haber recibido los tratamientos convencionales, la tasa global de respuestas es de un 98% y las remisiones completas del 80%, con un 60% de enfermedad mínima residual negativa y una mediana de supervivencia libre de progresión de dos años, aunque se espera que sea más larga, pues la curva no está madura”, afirma Mateos. Recuerda también que ya hay ensayos con la terapia CAR-T en primera línea para el paciente candidato y no candidato a trasplante. “Claramente, es un tratamiento que ha venido para quedarse en el mieloma”.

**LLA EN ADULTOS.** Otros límites para las CAR-T que se van superando son los de la edad. Así lo atestiguan dos estudios sobre leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes fuera de los márgenes etarios habituales. Sara Ghoshian, del Instituto de Salud Infantil Great Ormond Street, en Londres, expuso datos positivos de tisa-cel en niños menores de 3 años con LLA. Y en el estudio más amplio realizado hasta el momento sobre población adulta con LLA, la terapia CAR *Tecartus* obtuvo una tasa de respuesta completa del 71%. Bijal Shah, oncólogo del Centro del Cáncer Moffitt en Tampa (Florida), concluyó en su presentación que “con una mediana de seguimiento de 16,4 meses, una única infusión de KTE-X19 [*Tecartus*] mostró una tasa de respuesta alta y duradera”.

# TERAPIA GÉNICA

## ÚLTIMO ESCALÓN TERAPÉUTICO EN LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

RAFAEL DEL ORBE BARRETO  
SECRETARIO DEL GRUPO DE ERITROPATOLOGÍA DE LA SEHH



**L**A LISTA DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS para las que se investiga en terapia génica incluye las hemofilias, la anemia de células falciformes, la beta-talasemia y la anemia de Fanconi. No obstante, es en la beta-talasemia dependiente de transfusión donde esta terapia avanzada ha llegado al mayor desarrollo, como refleja el hecho de que la agencia reguladora del medicamento europea (EMA) haya aprobado ya la primera terapia génica para esa indicación. El éxito cosechado en la beta-talasemia impulsa también a la terapia génica en la anemia de célula falciforme, como puso de relieve Haydar Frangoul, del Insti-

tuto de Investigación Sarah Cannon, en Londres, en una presentación específica sobre la terapia génica y las hemoglobinopatías en el congreso de la EHA.

En general, la terapia génica que se desarrolla para estas enfermedades hematológicas emplea a las propias células del paciente –a modo de autotrasplante–, que se extraen y se modifican mediante técnicas de adición o de edición. Con la adición, las células se cambian a través de la infección con un virus que lleva el material genético corregido; la edición genética utiliza la tecnología de CRISPR-Cas9 para la modificación. Una vez corregidas las células con uno de estos procedimientos *ex vivo* se infunden en el paciente. Antes de la infusión, el enfermo tiene que recibir una quimioterapia de acondicionamiento, necesaria para dejar *espacio* que permita a las células tratadas su implantación.

### OBSTÁCULOS SUPERADOS.

Rafael del Orbe, secretario del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), expone a DIANA que, en las hemoglobinopatías, “la terapia génica ha ido superando los obstáculos iniciales, como la baja tasa de infectividad del vector viral utilizado, lo que impedía alcanzar la cifra de hemoglobina deseada, y los efectos secundarios asociados al proceso de movilización y recogida de las células autólogas, corregidos mediante el uso del fármaco plerixafor”.

En la beta-talasemia dependiente de transfusiones, la terapia génica aprobada por la EMA –betibeglogene autotemcel, que todavía no ha llegado a España– consiste en utilizar células CD34 positivas autólogas del paciente transducidas *ex vivo* con un lentivirus que contiene una secuencia de cadena de globina beta modificada (con un cambio en



En el registro de pacientes del Grupo de Eritropatología, vamos a identificar a los que se pueden beneficiar de esta terapia”

un aminoácido). Esas células progenitoras hematopoyéticas producen así la cadena de globina que falta en la enfermedad.

El mismo vector lentiviral se ha aprovechado para desarrollar una terapia génica para la anemia falciforme, como se expuso en el encuentro de la EHA, donde se aportaron resultados de una cohorte de pacientes a los que se administró el tratamiento. Frangoul destacó que los datos de la terapia génica con este vector son alentadores, si bien “se requieren nuevos estudios que determinen el riesgo de que aparezca malignidad secundaria”. Aludía así al caso de leucemia mieloide aguda y al de síndrome mielodisplásico referidos en recientes ensayos clínicos con la terapia, que se están investigando, si bien todo apunta a que no están causados por el vector viral.

En los estudios que emplean la edición génica con CRISPR-Cas9, la terapia denominada CTX 001 obtuvo “resultados clínicamente significativos” en los primeros pacientes tratados –siete enfermos con beta-talasemia y tres con anemia falciforme– a los que se han sumado otros pacientes en ensayo, y que apuntan a que el tratamiento génico puede liberar de las crisis de dolor y de la necesidad de transfusiones.

No obstante, entre las limitaciones de ese abordaje de vanguardia Frangoul enumeró la “necesidad de administrar altas dosis de quimioterapia” y el hecho de que el seguimiento todavía es corto. “Hace falta más tiempo para determinar la seguridad a largo plazo y la persistencia de las células modificadas genéticamente”.

### TERAPIA DE VANGUARDIA EN LA PRÁCTICA.

¿Qué implican estos avances para la clínica en España? Del Orbe apunta que en el Grupo Español de Eritropatología cuentan con un registro de pacientes con hemoglobinopatías, donde “queremos identificar, en los próximos meses, a aquellos que se podrían beneficiar de esas terapias innovadoras”. Lo cierto es que enfermedades como la anemia falciforme que eran una rareza en nuestro país han aumentado debido a los flujos migratorios. Igualmente, desde este grupo ofrecen su conocimiento y experiencia a las autoridades pertinentes “para intentar que los pacientes que lo necesiten puedan acceder al tratamiento”.

# CAR-NK

## LA TERAPIA CAR-T NO TIENE POR QUÉ COMPETIR FRENTE A LA

ULRIKE KÖHL

PROFESORA EN EL INSTITUTO FRAUNHOFER DE TERAPIA CELULAR

El especialista del Hospital Universitario de Cruces, en Bilbao, incide en que hoy día el tratamiento curativo estándar tanto para la beta-talasemia como para la anemia falciforme es el trasplante alogénico de un donante familiar compatible. Se trata de una opción limitada –que se indica solo en pacientes pediátricos o muy jóvenes– por la dificultad de tener donantes HLA idénticos, si bien está mejorando a medida que avanza el trasplante de donantes alternativos o el trasplante haploidéntico. La terapia génica, en cambio, puede administrarse en enfermos a partir de 15 años, “pero no todos los pacientes candidatos reúnen las condiciones adecuadas para recibirla”.

**EL ÚLTIMO RECURSO.** La terapia génica es, a juicio de este experto, “el último recurso, al que se llega cuando ya han fallado muchas otras estrategias preventivas y terapéuticas”. Y destaca que “en España hemos avanzado mucho gracias a la incorporación de los programas de cribado neonatal, que permiten instaurar los tratamientos de forma precoz. Unido al seguimiento de los pacientes y al asesoramiento genético a las familias para un diagnóstico prenatal, se están transformando las expectativas en esta enfermedad”.

Hace cuatro años, recuerda Del Orbe, se contaban tres tratamientos en la anemia de célula falciforme: transfusiones, manejo del dolor e hidroxiurea. “En cuestión de poco tiempo ha llegado una avalancha de conocimiento de donde surgen opciones terapéuticas, no solo de terapia génica, sino de nuevos fármacos, que permiten vislumbrar un futuro de esperanza para estos enfermos”, afirma.

Y esos pacientes no serán los únicos que verán ampliadas sus opciones. Mención especial hace Del Orbe a dos grupos de investigación en España que participan en el desarrollo de terapia génica para sendas hematopatías: el equipo de Juan Bueren, jefe de la División de Terapias Innovadoras del Ciemat (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas), se encuentra en pleno ensayo clínico para su terapia en anemia de Fanconi, y el grupo de José Carlos Segovia, también del Ciemat, está en fase de desarrollo clínico con una terapia génica lentiviral para la anemia hemolítica por déficit de piruvato cinasa.

**L**AS CÉLULAS NK PUEDEN OFRECER nuevas ventajas, incluida la posibilidad de administrarse sin tener que prepararlas específicamente para cada paciente. Una de las sesiones plenarias del congreso EHA 2021 se dedicó a la terapia CAR-NK, todavía en el ámbito de la investigación. La profesora Ulrike Köhl, del Instituto Fraunhofer de Terapia Celular e Inmunología (IZI) en la Universidad de Leipzig (Alemania) que se hizo cargo de la ponencia, reflexiona para DIANA sobre el momento que atraviesa esta terapia.

De las enfermedades que podrían tratarse expone que “las células NK genéticamente modificadas, similares a las células CAR-T, se dirigen a antígenos para el tratamiento de leucemias y linfomas y también de tumores sólidos. La investigación del equipo de la doctora Katy Rezvani, del Centro del Cáncer MD Anderson en la Universidad de Texas, dio pie a un ensayo clínico de fase I/II actualmente en curso. Allí, el uso de células CAR-NK anti-CD19 sin HLA compatible, producidas a partir de sangre de cordón umbilical mostró los primeros resultados prometedores en el tratamiento de neoplasias linfoides B, como la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin. Si estos resultados se confirman en un ensayo clínico de fase III, lo más probable es que veamos primero el tratamiento de las neoplasias malignas de células B, como fue el caso de las terapias con CAR-T, pero con la diferencia de que se trata de un tratamiento alogénico”.

La gran mayoría de los ensayos clínicos con CAR-NK se están llevando a cabo fuera de Europa, lo que, reconoce Köhl, también sucede en los ensayos con células CAR-T. “Aunque Europa tiene un panorama de investigación excelente, vemos que Estados Unidos y China cuentan con una clara ventaja en el inicio de ensayos clínicos”. Entre las razones, cita que se debe a los considerables recursos financieros y humanos para reali-

zar tales estudios. “Los programas de financiación gubernamental con un volumen financiero tan elevado solo están disponibles de forma limitada dentro de la Unión Europea”. En Europa, apenas se encuentra la posibilidad de financiación a través de capital riesgo (como en Estados Unidos) o de la financiación gubernamental (como en China).

**REGULACIONES.** Además, “las complejas regulaciones legales de los medicamentos de terapia avanzada (*advanced therapy medicinal products*, ATMP) también deben ser consideradas en un contexto internacional, ya que tienen implicaciones para nuestra competitividad”. No obstante, Köhl no ve motivo de preocupación en cuanto al acceso a estos tratamientos para los pacientes europeos: “Europa está bien posicionada con su gran número de centros de tratamiento y plantas de fabricación cualificados”.

A la pregunta de si las terapias CAR-NK competirán con los linfocitos CAR-T, la especialista niega la mayor y descarta el término “competencia” en este momento. “Ambas terapias tienen un alto potencial terapéutico. Las CAR-NK se puede utilizar como otra terapia altamente eficaz en inmuno-oncología, con la opción de superar los obstáculos encontrados con las células CAR-T. Por tanto, una ventaja importante es el perfil de efectos secundarios más bajo y la posibilidad de un producto alogénico *listo para usar* de donantes sanos para diversos pacientes. Queda por ver cuál de las terapias se usará en última instancia para cada enfermedad o si habrá enfoques combinados en los ensayos futuros”.



Europa está bien situada con sus centros de tratamiento y plantas de fabricación cualificados”



## INVESTIGACIÓN

LA MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LAS células citotóxicas (*natural killer* o NK) puede revertir la supresión inmunológica que generan las células madre del glioblastoma y, de esta forma, destruir al tumor. Así lo ha demostrado en un modelo experimental el equipo de Katy Rezvani, profesora en el Departamento de Trasplante de Células Madre y Terapia Celular del Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas, en Houston.

Según se expone en un estudio que publica *The Journal of Clinical Investigation*, las células madre del glioblastoma liberan la proteína de señalización TGF-beta, que bloquea la actividad celular de los linfocitos NK. Al eliminar el receptor de TGF-beta en las células NK, se hicieron resistentes a esa inmunosupresión, lo que permitió su actividad antitumoral frente al glioblastoma, la forma más común y agresiva de tumor cerebral primario en adultos.

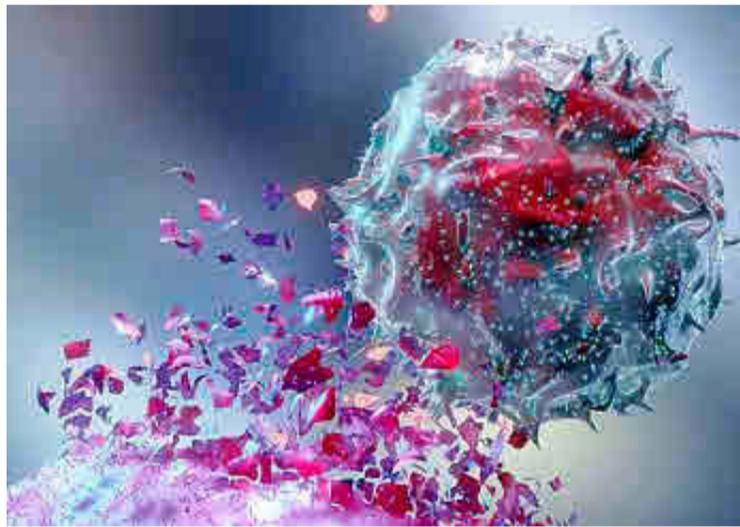
“Existe un gran interés en utilizar la inmunoterapia para mejorar los tratamientos de los pacientes con glioblastoma, pero hasta la fecha ha habido un éxito limitado”, explica Rezvani en declaraciones sobre el estudio. “Podimos superar el entorno inmunosupresor en el cerebro mediante la ingeniería genética de las células NK, que luego fueron capaces de eliminar las células madre de glioblastoma que genera el tumor. Estos primeros resultados nos alientan y esperamos aplicar estrategias similares para explorar te-

# LA INMUNOTERAPIA CELULAR ENCUENTRA UNA VÍA PARA ATACAR AL GLIOBLASTOMA

Los linfocitos NK modificados genéticamente para evitar que al infiltrarse en el cerebro se suprima su acción antitumoral muestran visos prometedores en experimentos para el glioblastoma

rapias con células NK en más tipos de tumores sólidos”. El trabajo del grupo de Rezvani se centra en promover las células NK como terapia contra el cáncer con el apoyo del *Moon Shots Program*, del MD Anderson, un esfuerzo colaborativo para obtener con rapidez avances clínicos significativos.

En investigaciones anteriores se había sugerido que las células NK pueden ser capaces de dirigirse a las células madre tumorales, pero no se había determinado si esas células madre serían realmente susceptibles al ataque de las células NK, destruyendo así al tumor.



Con este estudio, primero confirmaron que, efectivamente, las células NK pueden dirigirse eficazmente a las células madre de glioblastoma *in vitro*; así lo demostraron con células madre tumorales derivadas de paciente que fueron alcanzadas por los linfocitos NK, mientras que las células cerebrales normales, los astrocitos, no se vieron afectados.

Sin embargo, esa eficacia se perdía cuando las células NK se infiltraron en el cerebro. Las muestras de glioblastoma obtenidas de cirugías realizadas a pacientes

con el tumor contenían un gran número de células NK que infiltran el cáncer. Pero esos linfocitos NK aislados no pudieron acabar con células madre de glioblastoma *in vitro*, lo que sugiere la presencia de un fenómeno inmunosupresor en el cerebro.

El análisis unicelular reveló la activación de la vía de señalización de TGF-beta en las células NK infiltradas, un mecanismo potencial de inmunosupresión. El bloqueo de esa señalización mediante varios inhibidores impidió que las células madre activaran esa vía en las células NK y suprimieran su actividad.

**INHIBIDORES O EDICIÓN GENÉTICA.** “Utilizando un modelo *in vivo* de células madre tumorales derivadas de pacientes, estos investigadores demostraron que la combinación de células NK derivadas de donantes o alogénicas con inhibidores dirigidos a los receptores TGF-beta mejoró el control del tumor en comparación con los controles no tratados.

Pero aún más impresionantes fueron los resultados obtenidos utilizando a las células NK alogénicas a las que se eliminó con edición genética el receptor de TGF-beta llamado TGFBR2. Las células NK modificadas alcanzaron una mejora significativa en la supervivencia global en relación con los controles no tratados o que recibieron el tratamiento con células NK no editadas. Esto dará pie a un ensayo para evaluar el enfoque experimental en glioblastoma.

## NUEVO 'CÓCTEL' REPROGRAMADOR DE CÉLULAS

# IPS EN CÉLULAS BETA

UN GRUPO LIDERADO POR EL INVESTIGADOR español Juan Carlos Izpisua ha desarrollado una estrategia que, a través de un cóctel químico, permitiría reprogramar células madre pluripotentes para convertirlas en células beta de una forma más útil y eficiente. Por el momento, han probado su funcionalidad en modelos de ratón y, en esos casos, las células pancreáticas generadas son capaces de revertir la hiperglucemia durante al menos dos semanas. Se abre así la puerta a, en el futuro, poder disponer de células pancreáticas aptas para el autotrasplante.

El descubrimiento nos coloca un paso más cerca de alcanzar

una posible solución para la diabetes tipo 1, asegura Izpisua, a través del correo electrónico desde su laboratorio en el Instituto Salk, en La Jolla (California, Estados Unidos). “La alta eficiencia de generación de células beta descrita en nuestro nuevo abordaje es realmente clave para la terapia de reemplazo celular para la diabetes tipo 1”.

“Las células beta que hemos generado en el laboratorio son muy prometedoras para la terapia, ya que tienen una capacidad similar a la de los islotes pancreáticos de donantes para revertir los niveles altos de glucosa en sangre en modelos experimentales. Más importante aún, nuestro enfoque en la obtención de células beta a partir de células reprogramadas adultas permite generar una fuente ilimitada de células trasplantables para pacientes con diabetes”, añade el investigador. Todos los detalles del trabajo se publican en la revista *Nature Communications*.

Los investigadores han desarrollado un protocolo que, en primer lugar, permite generar progenitores pancreáticos a partir de células madre humanas pluripotentes. Pero, además, a través de un cóctel de diez sustancias

químicas, la estrategia hace posible que estos se agrupen adecuadamente en estructuras tridimensionales y finalmente den lugar a las células beta. Los científicos comprobaron la utilidad de las células desarrolladas a partir de fuentes diferentes de células madre pluripotenciales, tras lo que probaron su funcionalidad en modelos *in vitro* y animales.

**HACIA LA CLÍNICA.** “Nuestra esperanza es que una vez que se completan los estudios de inmunogeneicidad y seguridad, podamos comenzar a trasladar nuestros resultados a la clínica”, comenta Izpisua, quien cita un plazo de varios años para poder dar ese salto.

Una de las cuestiones que el equipo tendrá que resolver es si estas células reprogramadas tienen un perfil menos inmunogénico que las células beta de un paciente con diabetes, que, por error, son objetivo del sistema inmunitario del propio paciente. “Todavía no tenemos la respuesta definitiva a esta pregunta. Estamos haciendo estudios de seguimiento combinando esta tecnología con otra que descubrimos hace unos años para minimizar la respuesta inmunogénica”.

## TRATAR LA DISTROFIA HEREDITARIA RETINIANA CON TERAPIA

# GENÉTICA

LA DISTROFIA HEREDITARIA DE LA retina afecta en el mundo a una de cada 200.000 personas. En España, los estudios poblacionales apuntan a que hay entre 60 y 350 personas con esta patología. Todas tienen en común la alteración del gen *RPE65*, encargado de codificar una proteína que ayuda a convertir la luz que entra en el ojo en señales eléctricas que se transmiten al cerebro y que crean las imágenes que vemos. Si el gen tiene una mutación, el ciclo visual se ve interrumpido.

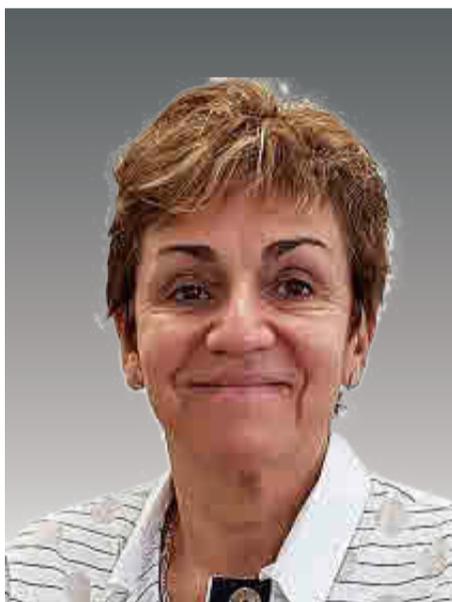
Por primera vez en España, se ha aplicado una terapia génica para esta afección ocular, en concreto a una niña de 12 años, que ha recibido el tratamiento en el Hospital Sant Joan de Déu, en Barcelona. Con esta terapia se

modifica genéticamente un virus no patológico para introducir una copia funcional del gen *RPE65* que, una vez dentro del ojo, reemplaza al mutado, acceda a las células de la retina que aún están vivas, codifique la proteína *RPE65* sana y reactive el ciclo visual.

Como explica el oftalmólogo que trató a la paciente, Jaume Catalá, “a través de una cánula muy fina inyectamos ese virus en el espacio subretiniano, de forma que infecte a las células del epitelio pigmentario para que éstas sean capaces de nuevo de realizar dicho ciclo visual”. La intervención “ha frenado el avance de la enfermedad y ha mejorado su visión central hasta un 10% y, especialmente, ha mejorado su visión periférica”.

Los autores, ambos miembros del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC), exponen las particularidades de la vacunación frente al SARS-CoV-2 entre pacientes onco-hematológicos, especialmente vulnerables por el efecto de sus enfermedades, y de los tratamientos que éstas requieren, sobre su sistema inmune. Para anticipar los posibles efectos de esta inmunización entre los pacientes es necesario basarse en la experiencia y aprendizajes previos de otras vacunaciones.

# VACUNAR DE COVID A PACIENTES, ONCO-HEMATOLÓGICOS



ANNA SUREDA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA  
DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA-  
HOSPITALET, IDIBELL.  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA



JOSÉ LUIS PIÑANA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
DE VALENCIA, INCLIVA

**LA VULNERABILIDAD FRENTE A LAS INFECCIONES DE LOS PACIENTES** onco-hematológicos radica en el estado de inmunosupresión profundo que caracteriza estas enfermedades. Las infecciones producidas por virus respiratorios, y por el propio SARS-CoV-2, suelen ser más prolongadas y graves que en la población general. La inmunidad natural y adquirida están seriamente comprometidas en estos pacientes, bien sea porque sus enfermedades afectan a las células progenitoras o a los linfocitos B y/o T, o porque los tratamientos de estas enfermedades producen un *reset* y posterior hibernación del sistema inmunológico y una incapacidad más o menos duradera de recuperar su función.

El aprendizaje sobre la pérdida de inmunidad y el riesgo de infecciones en el paciente onco-hematológico, y en particular en receptores de trasplante hematopoyético (TPH), ha hecho que desde la década de 1990 se implementara de forma rutinaria tras el TPH la vacunación de los pacientes siguiendo el calendario vacunal vigente en cada periodo. Esta medida ha permitido limitar el impacto de las infecciones prevenibles en estos pacientes y al mismo tiempo observar que, pese a que la enfermedad estuviera bajo control tras el TPH y/o la quimioterapia, un número importante de ellos no consiguiera producir anticuerpos tras la vacunación.

Estudios comparativos entre población general y pacientes con enfermedades onco-hematológicas revelan que estos últimos tienen menos capacidad de generar anticuerpos tras la vacunación. Pese a ello, seguimos encarecidamente recomendando la vacunación, por ejemplo, anualmente contra la gripe. Recientemente hemos observado en una serie de receptores de TPH de los hospitales Clínico y La Fe, de Valencia, que, pese a que la capacidad de generar anticuerpos sea menor que en la población general, la vacuna de la gripe ha sido capaz de reducir su incidencia y amortiguar su severidad en comparación con los no vacunados.

**CAPACIDAD VARIABLE.** Otro de los aspectos aprendidos en diferentes estudios es que la capacidad de generar anticuerpos tras la administración de vacunas varía en función de la enfermedad onco-hematológica, el estado de la enfermedad, el tratamiento, el momento en el que se administra la vacuna y el tiempo transcurrido desde el último tratamiento. La respuesta a la vacunación se optimiza cuando ésta se administra en un plazo de 3-6 meses tras el último tratamiento, o cuando la enfermedad está en remisión. La respuesta humoral en pacientes con hemopatías malignas vacunados de la gripe, neumococo, *Haemophilus influenzae* y/o del virus de la hepatitis B (VHB) es muy variable, del 0% a 85% según la enfermedad y el momento de administración de la vacuna. Estudios en pacientes con leucemia linfática crónica, mieloma múltiple o neoplasias mieloproliferativas que han recibido la vacuna BNT162b2 mRNA frente a SARS-CoV-2 apoyan la menor respuesta en pacientes con enfermedad activa o bajo tratamiento, e incluso en aquellos libres de enfermedad o sin tratamiento las respuestas han sido generalmente inferiores a las de la población general. Por ello sigue siendo imprescindible que nuestros pacientes no bajen la guardia y sigan con las medidas de prevención pese a haber recibido la vacuna frente a la covid-19. Estos datos son de especial relevancia a la hora de diseñar programas de vacunación adaptados a las circunstancias de cada paciente con el objetivo de optimizar al máximo una potencial respuesta protectora. Por ello consideramos que la investigación en esta materia en los pacientes con neoplasias hematológicas debiera ser prioritaria.

Desde el grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular (GETH-TC) y en estrecha colaboración con la SEHH y los diferentes grupos de trabajo que la componen vimos necesario elaborar una guía de vacunación frente al SARS-CoV-2 basada en la experiencia adquirida con las vacunas existentes hasta la fecha. Los objetivos de esta guía eran alertar a las

autoridades sanitarias nacionales de que los pacientes onco-hematológicos fueran considerados prioritarios en la administración de la vacuna, proporcionar a nuestros compañeros razones para aconsejar sobre el mejor momento para recibir la vacuna en función del tipo de enfermedad y el tratamiento recibido y, por último y no menos importante, poner en marcha un estudio prospectivo de registro de vacunación frente al SARS-CoV-2 en el paciente onco-hematológico a nivel nacional. Inicialmente la administración priorizó la vacunación siguiendo los criterios de vulnerabilidad en la población general (básicamente por edad) y desde el 11 de marzo de 2021 las autoridades sanitarias nacionales incluyeron como población de alto riesgo a los pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH o de terapia CAR-T. Sin embargo, la principal limitación que hemos tenido los hematólogos a la hora de indicar el mejor momento para la vacunación frente al SARS-CoV-2 en nuestros pacientes no es solo la falta de información de los ensayos clínicos (los pacientes con neoplasias hematológicas no estaban representados en los ensayos clínicos), sino más bien la falta de control por parte de los hematólogos sobre la vacunación en nuestros pacientes. Tanto la urgencia en vacunar a la población como la falta de infraestructura sanitaria han impedido que el hematólogo tenga un papel relevante a la hora de indicar el momento más adecuado para cada paciente en función de su enfermedad y del tratamiento recibido. Esto deberá corregirse en un futuro si queremos optimizar las respuestas en nuestros pacientes.

A pesar de ello, lejos de verlo como una limitación, esta circunstancia brinda a nuestra especialidad una oportunidad única para poder estudiar el efecto protector de la vacunación frente al SARS-CoV-2 (tanto en términos de inmunidad como de beneficio clínico) en las diferentes enfermedades hematológicas, en los diferentes momentos de cada enfermedad, en los diferentes tratamientos/procedimientos recibidos, en los diferentes grupos de edad y con los diferentes tipos de vacuna administrada. El estudio de la respuesta humoral en cada enfermedad, su duración y su capacidad protectora clínica será de gran relevancia para el futuro. Del mismo modo, el estudio de la inmunidad celular (linfocitos T memoria) en aquellos que no consigan una respuesta humoral adecuada será muy esclarecedora y justificará la vacunación en aquellos con escasas posibilidades de hacer una respuesta humoral. De este estudio se podrán extraer numerosas respuestas como a quién, cuándo, cómo y con qué vacuna debemos inmunizar a nuestros pacientes. Esta información es posible que no nos sirva para la actual pandemia, pero seguro que podremos utilizarla para futuras pandemias que requieran vacunaciones masivas y nos permitirá realizarlas de una forma mucho más organizada y basada en evidencias científicas más consistentes.

Aunque este ambicioso proyecto no está exento de grandes dificultades, como la falta de financiación pública o privada y la disponibilidad de recursos humanos, estamos convencidos de que los diferentes servicios de hematología harán todo lo posible para contribuir al conocimiento en beneficio de los pacientes. La inversión en investigación para el desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 es un hecho diferencial de este siglo. Sin embargo, sería también necesario que se acompañe de una inversión similar en el sistema sanitario para disponer de los recursos e infraestructuras necesarios que limiten el impacto de futuras pandemias en los pacientes, en la economía y en la sociedad.

**A LOS HEMATÓLOGOS LES HA FALTADO CONTROL EN LA VACUNACIÓN DE SUS PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS**

**HAY AHORA UNA GRAN OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR EL EFECTO PROTECTOR DE LA VACUNA EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS**