

CON EL PATROCINIO DE

 **GILEAD**
Creating Possible

 **Kite**
A GILEAD Company

DIANA

CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH Y SETH
ENCUENTROS SOBRE
TERAPIA CAR EN
UNA CIUDAD 'TENIDA'
POR LA HEMATOLOGIA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, OCTUBRE 2021

“EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y LA TERAPIA CAR-T CONVIVIRÁN: SON TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS”

SERGIO A. GIRALT

Subjefe de Hematología del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de Nueva York

POR SONIA MORENO FOTOGRAFÍA IÑAKI PORTO

AL IGUAL QUE EL PROFESOR Ciril Rozman, el hematólogo Sergio A. Giralt ha desarrollado una exitosa carrera lejos de su país natal. Y, también como Rozman, su trabajo clínico e investigador ha estado marcado por el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Así que la elección de Sergio Giralt como ponente de la tercera conferencia *Ciril Rozman* impartida en el LXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), celebrado presencialmente en Pamplona, no ha podido ser más acertada. Giralt ha disertado sobre el papel del trasplante en la

era de la terapia celular. Tras repasar el camino recorrido y algunos de los avances necesarios para seguir mejorando los resultados, reflexiona para este medio sobre el “amanecer” que vive la inmunoterapia dirigida.

Venezolano de origen cubano, no deja indiferente cómo se refiere a la terapia de células CAR como “los carritos”. Su traducción libre del acrónimo CAR genera una corriente de simpatía inmediata en quien lo escucha y, de paso, hace terrenal un tema tan imponente como el de los linfocitos T modificados para que expresen un receptor de antígeno quimérico. Para el profesor Giralt, *los carritos* convivirán con el trasplante. Considera que poco a poco llegará la evidencia de los estudios clínicos que indiquen en qué momento y en qué pacientes son más útiles. Y destaca que ahora se dispone de muchos instrumentos para conseguir lo que es su prin-

cipal objetivo como médico: lograr “la mayor cantidad de vida con la mejor calidad de vida” para sus pacientes.

PREGUNTA. Durante su conferencia ha recordado los primeros trabajos publicados sobre el trasplante de células hematopoyéticas en leucemia, que despertaron el interés del profesor Ciril Rozman hace ya varias décadas. Para algunos, la irrupción de la terapia con células CAR-T es algo parecido, y estamos ante el inicio de un avance médico de similares proporciones.

RESPUESTA. Todo es cuestión de perspectiva histórica: si nos ubicamos en el momento del inicio del trasplante alogénico hematopoyético en los años 60 y cuando se afianza su éxito en los 70, los investigadores habían logrado explotar el fenómeno de dosis-respuesta; habían conseguido administrar quimioterapia y radioterapia intensamente a un paciente

con leucemia refractaria y llevarlo exitosamente a través de un proceso en el que recibía células de un donante histocompatible familiar. Eso abrió las puertas primero a un conocimiento biológico que ha tenido relevancia en el trasplante de órgano sólido, en el ámbito de las enfermedades infecciosas, y en nuestro entendimiento del rechazo tisular y de los fenómenos de injerto contra leucemia. Es más, la infusión de linfocitos de donantes genera los conocimientos básicos para empezar a hacer las células CAR-T, que no es otra cosa que un linfocito modificado genéticamente para poder reconocer una diana en una célula maligna. Pero esa idea de que un linfocito podía reconocer una célula maligna viene del trasplante alogénico y de la infusión de linfocitos de donante. Ese conocimiento biológico tan interesante nace del estudio del trasplante de células hematopoyéticas. Ahora esta-

mos en el amanecer de la inmunoterapia dirigida, ya sea con anticuerpos biespecíficos o con las células CAR-T. Tenemos la herramienta, y ahora vamos a empezar a entender en profundidad cómo una célula inmunológica reconoce a la célula maligna, cómo la célula maligna evade una célula inmunológica, y todo ello nos va a ayudar a mejorar esta nueva terapia.

P. La pregunta obligada: ¿cree que la terapia con células CAR-T desplazará al trasplante de progenitores hematopoyéticos?

R. Es cierto que me lo preguntan mucho. En mi opinión, son técnicas complementarias. El trasplante de célula hematopoyética no va a desaparecer, pero cómo lo haremos de aquí a 15 años va a ser totalmente distinto a cómo lo hacemos ahora. Convivirá con la terapia CAR-T y, en algunos momentos, esta se utilizará en lugar del trasplante mientras que en otros se seguirá usando el tras-

“

Ahora estamos en el amanecer de la inmunoterapia dirigida; necesitamos más estudios clínicos”

“

La terapia con células CAR-T debería hacerse más accesible para los pacientes que la necesitan”



plante, o también se combinarán los dos. No obstante, considero que en el momento actual las conversaciones en este sentido son prematuras, porque hace falta tener resultados de estudios randomizados controlados comparando una estrategia frente a otra para ver cuál arroja mejores resultados. Esos estudios se están planificando ya, pero todavía no se han hecho. Hasta no disponer de esos ensayos, el trasplante autólogo es un tratamiento estándar para el linfoma -aunque pienso que esto probablemente va a cambiar-, como también lo es para el mieloma, por mencionar algunos ejemplos.

P. También hay que contar con que, de momento, el uso de la terapia CAR-T es limitado a nivel global.

R. Sí, hay que recordar que el mundo es muy grande. Hay muchos países en los que los CAR-T no van a llegar de momento y, en

esos casos, existen maneras de hacer trasplante que son factibles en el mundo en desarrollo.

P. Ha hablado en la conferencia del sesgo de los médicos para derivar y facilitar el acceso de los pacientes a los trasplantes. También con la terapia CAR-T preocupan las dificultades de acceso de los pacientes, en el caso de España, por razones administrativas y burocráticas, y también por unos criterios de derivación restrictivos. ¿Cómo abordaría esos posibles sesgos?

R. Primero habría que identificarlos como un problema: existe o no existe sesgo. Después, determinar la magnitud de ese problema; averiguar cuánto afecta el sesgo para que un paciente reciba o no lo que consideramos que es el tratamiento óptimo. Tercero, tendríamos que identificar por qué se da el sesgo, cuáles son los elementos que llevan a un médico a decidir en favor o en contra de

una determinada estrategia terapéutica. Una vez alcanzados esos pasos, se puede establecer una estrategia que siempre ha de empezar por la educación y por recopilar datos de manera objetiva. Todos queremos lo mejor para nuestros pacientes. Muchas veces el médico que decide el tratamiento no tiene toda la información necesaria para alcanzar ese tratamiento óptimo.

P. ¿Existen dificultades de acceso al tratamiento con la terapia CAR-T en Estados Unidos?

R. En comparación con la situación en España, por ahora hay menos regulación financiera sobre qué pacientes pueden o no recibirla. Creo que en Estados Unidos vamos a tener que hacer una recalibración para determinar con exactitud los enfermos que se benefician de esta terapia.

P. Como ocurre con toda terapia en sus inicios, todavía hay bastante camino que recorrer. ¿Qué

aspectos considera que deberían mejorarse en esta terapia avanzada?

R. Debería hacerse más asequible, más accesible para los pacientes que se benefician de ella. También necesitamos más experiencia, pues todo va a cambiar si la terapia CAR-T se desplaza a la primera línea terapéutica. Hay que tener en cuenta que el paciente que ha recibido un tratamiento de CAR-T será diferente del que nunca lo ha recibido. Ahora sabemos que los linfocitos T con CAR pueden ser efectivos en enfermos en los que ha fallado una primera y segunda línea de tratamiento, y estamos viendo cómo podemos hacerlos aún más efectivos mediante mejoras que los hagan perdurar más, que les permitan atacar a dos antígenos y que pueden administrarse con menor toxicidad, por mencionar algunas de las exploraciones que se están haciendo ya.

P. ¿Llegará a ser un tratamiento alogénico?

R. Es otro desafío. Una terapia CAR alogénica puede aportar la ventaja de la disponibilidad inmediata, pues permitiría obtenerla directamente de la compañía fabricante; pero hasta que no haya un desarrollo comercial y se tenga experiencia, sigue siendo una buena idea.

P. Más allá de lo científico ¿qué transmite la figura de Ciril Rozman?

R. Es un baluarte de la hematología española. Su figura deja un mensaje para las generaciones de relevo y es que todos tenemos una responsabilidad, la que movió al profesor a investigar y que finalmente le permitió desarrollar la unidad de trasplante. Además de forjar un equipo y a varias generaciones de especialistas transmitió la importancia de la investigación en la medicina. Es un ejemplo que debemos tomar.

ESTUDIANDO LOS

LÍMITES

EN LA TERAPIA CAR

LAS COMORBILIDADES DEBEN VALORARSE EN CADA CASO EN LOS PACIENTES CANDIDATOS A CAR-T Y DE FORMA MULTIDISCIPLINAR

POR SONIA MORENO

LOS ENSAYOS CLÍNICOS QUE han permitido la aprobación de las terapias con linfocitos CAR-T se han planteado, como es habitual, con criterios de elegibilidad estrictos. No obstante, en la práctica clínica de vida real se trata a pacientes que pueden alejarse de la población representativa de los estudios. A medida que se acumula experiencia con esta terapia celular avanzada, los especialistas recogen datos sobre seguridad y efectividad fuera de los límites del ensayo. Sobre esos límites se ha centrado una de las sesiones científicas del congreso de la SEHH y la SETH, impartida por la hematóloga Mi Kwon, responsable del Programa Clínico de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) y Terapia CAR-T en el Servicio de Hema-

tología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en Madrid.

La especialista recuerda que, a día de hoy, están disponibles dos productos comerciales de CAR-T para el tratamiento de enfermedades hematológicas CD19+, en concreto, para el linfoma B difuso de célula grande refractario o en recaída, el linfoma primario mediastínico refractario o en recaída, y para la leucemia linfoblástica refractaria o en recaída en pacientes hasta 25 años. "La introducción de estas terapias ha revolucionado el tratamiento en un grupo de pacientes que tenía un pronóstico infausto. Sin embargo, son terapias que están asociadas a efectos adversos, algunos bien definidos y bastante característicos, como el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad".

De ahí que sea "lógico pensar que a un paciente con comorbilidades orgánicas persistentes le constará más superar eventuales complicaciones asociadas al tratamiento, en especial si son en grados severos", matiza la experta, por lo que se valoran aspectos como el estado funcional y la comorbilidad en la selección de pacientes.

Son factores cada vez con más relevancia "por el aumento exponencial en el uso de las CAR-T", pues los médicos pronto dispondrán de nuevas indicaciones y más productos y, por tanto, más opciones se abrirán a un mayor número de pacientes.

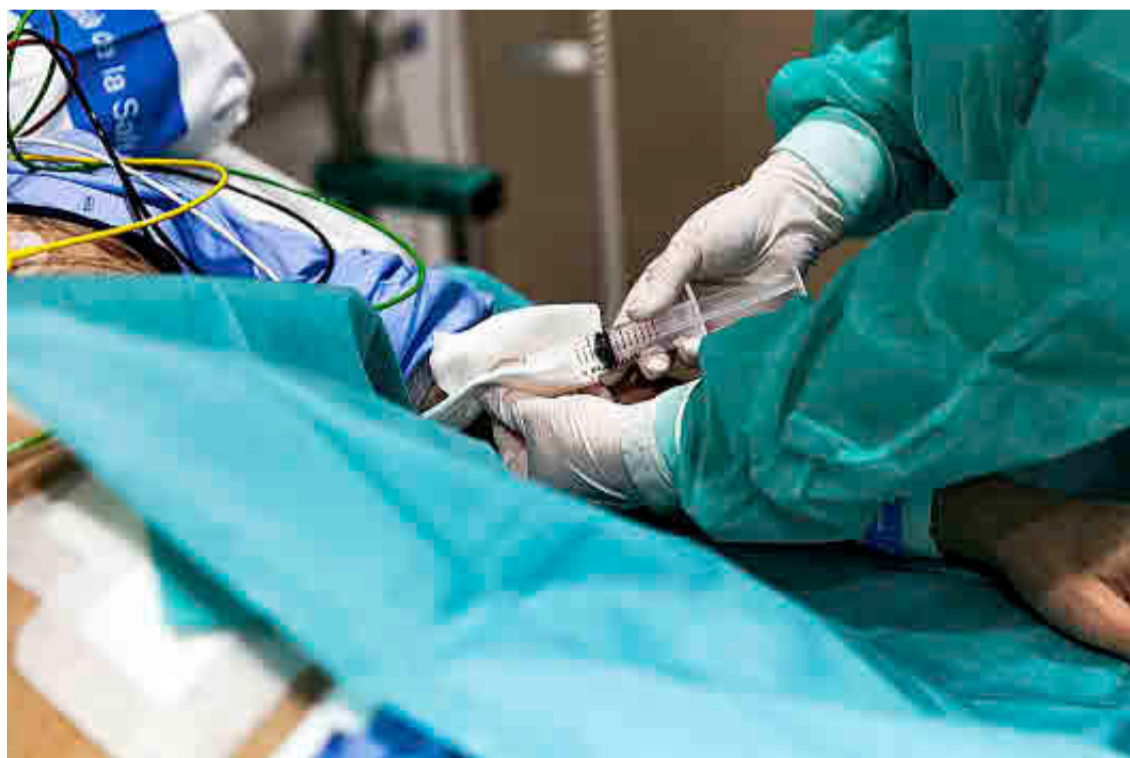
La base científica de la restricción de la entrada en los ensayos clínicos por la edad no ha sido bien establecida; no obstante, las restricciones etarias contempladas en los estudios tienden a mantenerse y en general suelen emplearse como un sustituto de la carga de morbilidades. Pero, como expone Kwon a este medio, "la edad como variable aislada no está asociada a peores resultados en términos de desarrollo de toxicidad grave ni en supervivencia libre de evento". De hecho, la experiencia indica que la terapia con

CAR-T puede ir bien en pacientes muy mayores; como anécdota, el paciente de más edad tratado en el centro de Kwon tenía 79 años, y en la bibliografía aparecen enfermos de 90 años.

LA EDAD NO TIENE POR QUÉ SER EXCLUYENTE. "Esta percepción se sostiene también con los datos publicados tanto en los estudios pivotaes -donde, si se analizan los resultados en el subgrupo de pacientes con edad avanzada, las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión no fueron diferentes

del grupo de pacientes más jóvenes- como en los estudios de vida real.

"En una experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, que incluyó a pacientes mayores hasta un tope de 86 años, al distinguir entre mayores y menores de 65 años tampoco se observan diferencias ni en las características basales de los pacientes y de sus enfermedades, ni en la frecuencia de toxicidades -síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad-, así como tampoco en otras complicaciones como



infecciones y citopenias prolongadas. Tampoco se vieron diferencias en cuanto a los resultados de la supervivencia libre de progresión", resume.

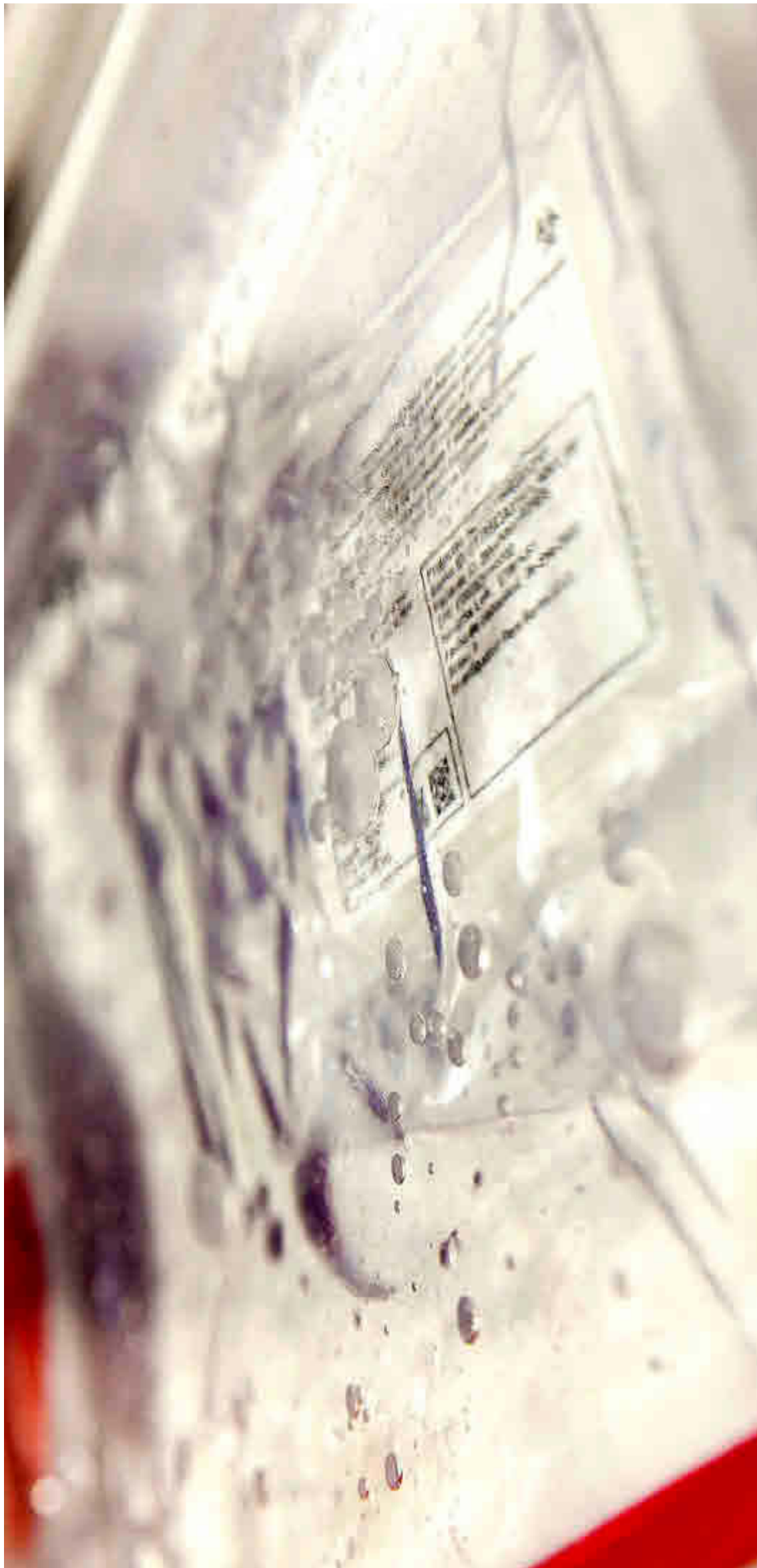
VALORACIÓN DE LAS COMORBILIDADES. "Por otro lado, las comorbilidades "deben valorarse de forma individualizada y multidisciplinar", recalca Kwon. Los protocolos farmacológicos de uso de terapias avanzadas en el Sistema Nacional de Salud reflejan que los pacientes que van a recibir este tratamiento han de tener una función renal, hepática, pulmonar y cardíaca adecuadas para poder tolerar el tratamiento. En los ensayos clínicos, más o menos de forma similar, se establecieron una serie de criterios sobre la función orgánica de los pacientes incluidos.

Sin embargo, al igual que ocurre con la edad, las restricciones de inclusión por comorbilidades son algo más laxas en la vida real. Entre los estudios que han analizado este aspecto destacados por la ponente -"todavía escasos"- se puede mencionar un trabajo realizado en el Centro del Cáncer MD Anderson sobre la administración del CAR-T en vida real en pacientes con linfoma B.

En ese estudio se incluyó a un grupo significativo de enfermos que no cumplían criterios del ensayo pivotal, tales como un estado funcional medido por la escala ECOG peor que 1 y alteraciones o disfunciones orgánicas preexistentes (en la función renal; en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI y en la bioquímica hepática).

El análisis en detalle del subgrupo revela una supervivencia libre de progresión y global menores comparadas con las de los pacientes que no tienen estas comorbilidades, si bien los autores destacan que el 34% alcanza 12 meses de supervivencia libre de progresión, "por lo que todavía habría margen de que parte de este tipo de pacientes pueda obtener buenos resultados a largo plazo", reflexiona Kwon.

De manera específica sobre la neurotoxicidad, menciona evidencia sobre restricciones en algunos estudios clínicos con CAR-T para los pacientes con antecedentes neurológicos (epilepsia, daño cerebral, demencia y Parkinson, entre otros), y alude a una experiencia publicada, "limitada pero ilustrativa", sobre tres casos de pacientes pediátricos con comorbilidades neurológicas importantes que reciben la terapia celular sin desarrollar el efecto adverso y donde se constata la posibilidad de "controlar la enfermedad para dar tiempo a la recuperación neurológica".



VENTAJAS DEL SEGUIMIENTO MOLECULAR CON

PCR

DIGITAL

PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA TERAPIA CAR-T se analizan diferentes variables clínico-biológicas, entre ellas, el seguimiento de los niveles de los linfocitos CAR a lo largo del procedimiento. Para seguir esos niveles, se rastrea el dominio de reconocimiento del antígeno CD19, el FMC63 -común para las terapias CAR-T comercializadas-. La técnica *gold standard* en esta medición es la citometría de flujo, pues permite detectar diferentes subpoblaciones celulares, evaluar su estado y determinar los niveles de expresión de la proteína, sin embargo, tiene algunas limitaciones como la sensibilidad y la dificultad para detectar los niveles de CAR en muestras de plasma o tejido. Por ello, en los últimos tiempos se han implementado otras metodologías, como la PCR cuantitativa y, aportando mayor sensibilidad, la PCR digital.

Una investigación realizada en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de Madrid, ha indagado en la utilidad de la PCR digital como metodología para seguir la terapia CAR-T en pacientes con linfoma B, comparándola con la citometría de flujo y la PCR cuantitativa. El trabajo fue seleccionado como la mejor comunicación en CAR-T o TPH del congreso nacional de Hematología.

ANÁLISIS EN PARALELO. El investigador Diego Carbonell, del citado centro madrileño, presentó las principales conclusiones del estudio, en el que se realizó el seguimiento molecular de CAR-T anti-CD19 a 44 pacientes con linfoma B tratados con las CAR-T que se analizaron con las tres metodologías en paralelo. "Se tomaron 1.320 muestras de sangre periférica en los días +7, +14, +30, +90 tras la infusión del CAR-T. Quedó manifiesta la superioridad de la PCR digital en cuanto a la detección del nivel de CAR sobre la PCR cuantitativa", concluye. Puesto que la PCR digital muestra mayor correlación con la citometría de flujo para la detección de CAR que la PCR cuantitativa, y que aporta más sensibilidad que las otras dos técnicas, los investigadores concluyen la potencial ventaja de esa metodología para el seguimiento de los pacientes tratados con las CAR.

EL CAMBIO PRODUCIDO EN LOS ÚLTIMOS años en el manejo del paciente hemofílico ha dado lugar a un nuevo paradigma configurado a partir de la amplia variedad de productos desarrollados para restituir el defecto de la coagulación, como los tratamientos no sustitutivos. A ello hay que unir los importantes avances en el ámbito de la terapia génica, que han llevado a los especialistas a vislumbrar un panorama optimista respecto a la posibilidad de transformar la hemofilia grave en leve, mejorar notablemente la calidad de vida de estos pacientes y, en último extremo, conseguir la curación.

Tal y como recuerda Víctor Jiménez Yuste, jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario La Paz, de Madrid, y presidente del Comité Científico del LXIII Congreso Nacional de la SEHH por parte de la SETH, "este tratamiento consiste en la administración intravenosa de una sola infusión de material genético capaz de producir FVIII para la hemofilia A y FIX para la hemofilia B, vehiculado por un vector de origen viral que llega al hígado, con el objetivo de que las células hepáticas comiencen a producir factor".

Entre las principales ventajas asociadas a este enfoque terapéutico, Jiménez Yuste destaca la posibilidad de poder curar para siempre la enfermedad con una administración única y, por lo tanto, liberar a los pacientes de la necesidad de tratamiento.

"Los datos a largo plazo demuestran que, si bien con la administración de la terapia génica no se produce una normalización de los niveles de sangre de los factores, sí que se alcanzan niveles suficientes para lograr una normalidad en la vida de los pacientes, ya que favorece que estos dejen de experimentar hemorragias y evita la necesidad de recibir tratamiento profiláctico".

En cuanto a las desventajas, el especialista señala que en la mayoría de los casos se produce un incremento transitorio de las enzimas hepáticas, "el cual precisa tratamiento con corticoides para su normalización".

PACIENTE JOVEN. La selección del grupo de pacientes más idóneo para recibir esta opción ha sido uno de los principales retos de la aplicación de la terapia génica, y también en este sentido se han producido avances notables a través de una mayor identificación de los potenciales beneficiarios: "Existen varios perfiles, pero probablemente los más indicados son aquellos pacientes jóvenes que precisen niveles elevados de factor y también aquellos con una grave afectación articular que requieran una mejora de su situación hemostática".

Respecto al tipo de pacientes que no son elegibles para este tratamiento, Jiménez Yuste apunta que en el momento actual los niños no son candidatos, dado que la diana del tratamiento es hepática, y el hígado de los niños sigue proliferando y se perdería eficacia.

En relación con las evidencias arrojadas por la investigación en terapia génica en la hemofilia, Jiménez Yuste pone en valor la experiencia de la que se dispone actualmente en nuestro país en este sentido.

"Dentro de los ensayos clínicos registrados en España, existen cinco en terapia génica, en los que han participado diferentes centros. Asimismo, tenemos tres centros de servicios y unidades de referencia (CSUR) para coagulopatías congénitas en el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) y el Hospital La Paz (Madrid)", enumera.

Para el jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia de La

Paz, el panorama que se abre con los nuevos tratamientos en general y con las perspectivas que plantea la terapia génica en particular permite hablar ya de una medicina de precisión "de hecho" en el abordaje del paciente con hemofilia.

"El enfoque de tratamiento actual es personalizado y adaptado a las necesidades de cada paciente en función de diferentes variables como sus accesos venosos, la existencia de afectación articular, la actividad física y su integración escolar y laboral".

Teniendo en cuenta los importantes pasos adelante que se han dado respecto a las evidencias

UNA PUERTA A LA CURACIÓN DE LA HEMOFILIA: LA TERAPIA

GÉNICA

Los últimos avances en el ámbito de la terapia génica auguran un horizonte optimista respecto a la posibilidad de transformar la hemofilia grave en leve. Los pacientes jóvenes que necesitan niveles altos de factor y aquellos con grave afectación articular, los grupos que más se beneficiarían

POR CARLA NIETO



del papel de la terapia génica en esta enfermedad, cabe preguntarse cuál es ahora el principal objetivo: "Son varios los retos

que se nos plantean en un futuro inmediato: mantener niveles duraderos en sangre del factor; la reacción inmune con aumento de

las enzimas hepáticas; la seguridad a largo plazo y, en un futuro, el acceso de estas terapias al mayor número de pacientes".

EXPERIENCIA DE LA TERAPIA CAR-T ACADÉMICA EN

LEUCEMIA

LA TERAPIA CON CÉLULAS ARI-0001 constituye la primera CAR-T académica íntegramente realizada en Europa -en el Hospital Clínic de Barcelona- que recibió en febrero la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Aemps) para su uso excepcional

hospitalario. Uno de los investigadores que han participado en este desarrollo, el hematólogo del Clínic Valentín Ortiz Maldonado, repasa en tres comunicaciones orales la experiencia con esta terapia -linfocitos T autólogos transducidos con un vector vírico para actuar frente a CD19- que se admi-

nistra a pacientes fuera de la indicación de los CAR-T antiCD19 comerciales. En concreto, pacientes con leucemia aguda linfoblástica B en recaída o refractaria con enfermedad extramedular aislada.

Para analizar este perfil de enfermedad no se ha reclutado un número tan grande de pacientes como el que se incluyen en los ensayos clínicos pivotaes realizados con otras CAR-T. Los datos comunicados de este estudio proceden de 15 pacientes con una mediana de edad de 29 años, incluidos tres niños, con una mediana de cinco líneas de tratamiento previo. "Los resultados de seguridad y eficacia se encuentran en línea con otros productos (de Estados Unidos, Europa y China) académicos o industriales actualmente disponibles",

comenta Ortiz Maldonado. "Estos pacientes no deberían estar excluidos de las CAR-T comerciales, pues en nuestra experiencia los resultados son buenos".

En otro estudio analizaron qué factores podían asociarse a la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados. Para ello, de nuevo revisaron los resultados de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica B en recaída o refractaria (LLA-B R/R) tratados en dos centros desde julio de 2017 hasta diciembre de 2020, incluyendo a pacientes del ensayo CART19-BE-01 -el que permitió la aprobación de la Aemps- e incluidos en el programa de uso compasivo consecutivo. El tratamiento "pudo alcanzar respuesta completa a largo plazo en todos los subgrupos de

pacientes con LLA-B R/R. Sin embargo, los remitidos con menos del 5% de blastos de médula ósea y aquellos con pérdida de aplasia de células B después de la terapia celular tuvieron una supervivencia libre de progresión más corta", expone. La relevancia clínica del momento exacto y del grado de recuperación de los linfocitos B (además de su recuperación en sí) requiere de mayor estudio, por lo que "los tratamientos de consolidación en estos pacientes deben considerarse cuidadosamente".

En una tercera comunicación sobre leucemia linfocítica crónica y transformación a Richter, las células ARI-0001 en seis pacientes registraron un adecuado perfil de seguridad y eficacia en monoterapia.

EL POSIBLE PAPEL ETIOLÓGICO DE los microorganismos se estudia desde hace años en el linfoma no Hodgkin. Una de las posibles explicaciones estaría en la estimulación antigénica crónica, por la que la persistencia permanente de un microorganismo en nuestro cuerpo estimularía de manera continua al linfocito B, provocando su proliferación. De hecho, este mecanismo se ha observado con virus como el de la hepatitis B, bacterias como *Helicobacter pylori* y parásitos como *Plasmodium*.

Una de las líneas de trabajo en el Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre y la Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos del H120-CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) estudia la relación de diversas enfermedades con la microbiota intestinal, la mayor superficie de contacto de microorganismos con nuestro cuerpo.

La flora intestinal juega un papel clave en la eficacia de la respuesta y la toxicidad de los tratamientos antitumorales, especialmente en el caso de la inmunoterapia. Se ha estudiado especialmente el caso de los anticuerpos anti-PDL1 en melanoma, donde se ha constatado un diferente microbioma en pacientes no respondedores y respondedores al tratamiento.

Más concretamente, en el ámbito de la patología hematológica, se sabe que la microbiota intestinal está involucrada en la regulación de la hematopoyesis y en el correcto desarrollo del sistema inmune. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha observado que una situación de disbiosis (pérdida de diversidad de la microbiota) está más relacionada con la aparición de la enfermedad de injerto contra receptor o con la recaída.

Con estas premisas, el grupo del H120-CNIO ha estudiado si la microbiota intestinal podría modular y condicionar la respuesta al tratamiento CAR-T anti-CD19 en pacientes con linfoma no Hodgkin. El primer autor de esta comunicación, Roberto García Vicente, expone el dise-

El microbioma de los pacientes tratados con CAR-T que responden y los refractarios es diferente

Investigan en fórmulas para modular la 'flora' intestinal como una posible adyuvancia de las CAR-T

ño de un estudio piloto, con 16 pacientes tratados con CAR-T "de nuestro hospital, a los que clasificamos según su respuesta primaria como respondedores o refractarios. Antes de la infusión de la terapia se recogió una muestra de heces, de la que extrajimos el ADN microbiano".

Los pacientes refractarios al tratamiento presentaban una microbiota intestinal con menor cantidad, riqueza, equidad y diversidad "intraindividual" que los respondedores. Su microbiota tenía una menor abundancia del filo *Proteobacteria* que la de los respondedores. También presentaban una microbiota con mayor abundancia de *Enterococcae* y *Vagococcae* que los respondedores; "de estas bacterias se ha descrito que poseen la capacidad de suprimir o inhibir

el sistema inmunitario, reducir la secreción de citocinas proinflamatorias o de inducir la secreción de otras con carácter proinflamatorio como la IL-10", matiza García-Vicente.

En cambio, la mayor abundancia de *Enterobacteriaceae* presente en los respondedores se puede interpretar como una disbiosis que favorece el aumento de la secreción de las citocinas proinflamatorias y la diferenciación de los linfocitos TH1 y TH17.

MODELO DE INFLUENCIA. Los hallazgos de este trabajo les ha llevado a proponer un modelo, en fase de validación, "por el cual la microbiota intestinal modularía el sistema inmune hacia un fenotipo más proinflamatorio o antiinflamatorio, lo que podría influir a su vez en la actuación de las células CAR-T". Otro dato interesante que se desprende del trabajo es que los pacientes respondedores están enriquecidos en la familia de *Butyricoccus* que producen butirato, a su vez parte de uno de los principales ácidos de cadena corta. Un estudio reciente en *Nature Communications*, destacado por García Vicente, ha demostrado que "el pretratamiento *in vitro* de linfocitos citotóxicos con metabolitos bacterianos (ácidos grasos de cadena corta) incrementa la actividad celular antitumoral en el contexto de la inmunoterapia celular adoptiva".

En definitiva, las conclusiones del estudio preliminar comunicado en el congreso de la SEHH es que los pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CAR-T anti-CD19 que generan respuesta o refractariedad presentan un microbioma significativamente distinto.

"Como futuras ideas de trabajo, queremos profundizar en si la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmune podría modular la eficacia de la célula CAR-T. También proponemos que el uso de ácidos grasos de cadena corta, como butirato, o de probióticos productores de estos, podría utilizarse como adyuvante en la terapia con linfocitos CAR-T anti-CD19".

NUEVOS DATOS DE VIDA REAL CON TERAPIA AVANZADA EN

LINFOMA

LOS ESTUDIOS EN VIDA REAL EN DIFERENTES centros sobre el tratamiento con linfocitos CAR-T están avalando los datos aportados por los estudios pivotales. La experiencia del Hospital Universitario de Salamanca con el tratamiento de los dos CAR-T industriales disponibles para pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) en recaída o refractario confirman el perfil de seguridad manejable y una elevada tasa de respuestas.

La observación de los resultados obtenidos en los enfermos que han recibido las CAR-T en el centro salmantino desde mayo de 2019 hasta agosto de 2021 arroja otras conclusiones presentadas por la hematóloga Ana África Martín López. En total, tras valorar a 115 pacientes con diferentes tipos de linfoma, se realizó la aféresis de linfocitos a 71 (62%) y de ellos, 52 pacientes recibieron la infusión de células CAR-T. Entre los pacientes con LBDCG, Martín

López expone que "los íntesamente pretratados tuvieron peores resultados (al menos tres líneas de tratamiento), lo que indica la importancia de derivar a los pacientes de forma presencial en cuanto cumplan indicación de tratamiento". Por el contrario, "observamos mayores tasas de respuesta completa y de respuesta global en pacientes no refractarios, y en aquellos que se encontraban en respuesta previa al inicio de la linfodepleción.

La baja carga tumoral medida por el volumen tumoral metabólico se asoció a "mejores tasas de respuesta completa y mayor supervivencia libre de progresión. Se necesitan series más largas y un mayor seguimiento para desarrollar modelos pronósticos basados en el volumen tumoral metabólico que puedan ser utilizados en la práctica clínica". De cara a futuro, la especialista propone establecer estrategias para reducir la carga tumoral antes de la terapia CAR.

FACTORES PREDICTORES DE LAS

CITOPENIAS

ADEMÁS DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN de citocinas y de la neurotoxicidad, la terapia CAR-T se asocia con otras posibles toxicidades, como las citopenias posterapia, reportadas en un 60-80% de pacientes tratados y cuya fisiopatología está poco descrita; si se sabe que presentan un patrón bifásico: una primera fase inicial (probablemente causada por la linfodepleción) y otra tardía (de etiología incierta).

Reyes Martín Rojas, médico residente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ha expuesto los datos de un estudio realizado en su centro que buscaba describir la frecuencia y dinámica de las citopenias post terapia CAR-T comercial, con el objetivo secundario de analizar la presencia de factores clínico-analíticos que predispongan al desarrollo de estas toxicidades.

El trabajo se centró en el estudio retrospectivo de pacientes consecutivos sometidos a terapia CAR-T comercial en este centro madrileño entre junio de 2019 y marzo de 2021. Martín Rojas expone que "las citopenias persistentes no asociadas a recidiva o progresión fueron una complicación frecuente post CAR-T, presentes en un 65% de los pacientes en el día +28; más allá de este día, hasta un 47% de pacientes presentaron citopenias severas, con una mayor incidencia en el día +180". La dosis de quimioterapia de linfodepleción y la infiltración medular al diagnóstico fueron "factores predictores independientes para el desarrollo de citopenias profundas en el día +28". No obstante, la especialista aclara que harán falta más pacientes y un seguimiento más prolongado para confirmar esta posible relación.

UNA CLAVE DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA AVANZADA PODRÍA ESTAR EN LA

MICROBIOTA

La interacción de la microbiota intestinal con el sistema inmunitario podría aportar algunas pistas para predecir o incluso modular la respuesta a las CAR-T

FELIPE PRÓSPER.
CLÍNICA UNIVERSIDAD
DE NAVARRA. PRESI-
DENTE DEL COMITÉ
ORGANIZADOR DEL LXIII
CONGRESO DE LA SEHH

LAS CÉLULAS CAR, PROTA- GONISTAS EN EL CONGRESO DE LA SEHH



El hecho de que las alteraciones en el microbioma de los pacientes con cáncer pueden tener un impacto en la respuesta al tratamiento era conocido, pero que pueda afectar al *fitness* de las células CAR-T es un nuevo concepto que puede tener un enorme impacto, particularmente en tumores sólidos.

Podemos decir que, con la aprobación del primer medicamento CAR-T mediante la cláusula de exención hospitalaria, España es nuevamente pionera a nivel europeo en terapias avanzadas. Este mecanismo legal que permite la fabricación hospitalaria de forma independiente al proceso centralizado de aprobación de un medicamento favorece la investigación en los centros académicos, pero no debe utilizarse para eludir los estrictos controles de fabricación y demostración de eficacia exigidos a los fármacos comerciales. Álvaro Urbano Ispizua, responsable del desarrollo del ARI001 (CAR-CD19 para leucemia linfoblástica aguda del adulto), revisó los resultados del Plan Nacional de Terapias Avanzadas CAR-T del Ministerio de Sanidad, y expuso un posible modelo de desarrollo de estos tratamientos en España, donde podrían coexistir medicamentos comerciales y académicos.

Finalmente, en el contexto de simposios satélite de la industria, se han revisado las indicaciones y los resultados actuales con terapias CAR; y en las comunicaciones orales, los grupos nacionales han presentado resultados preclínicos y clínicos en más de 40 comunicaciones orales y posters, evidenciando el prometedor futuro de esta área.

DECIR QUE EL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR es uno de los avances más importantes en la hematología en los últimos 50 años es una obviedad. Como también lo es descubrir el interés que suscita entre los políticos que, para bien o para mal, están usando las terapias CAR casi como herramienta electoral (en el acto inaugural nuestra ministra de Sanidad se refirió a estas terapias). Una muestra del interés que despiertan estos tratamientos ha sido el simposio conjunto de la SEHH y la European Hematology Association (EHA) celebrado en el congreso anual de la SEHH y la SETH, cuyo tema central ha sido la terapia con células CAR. En las 4 presentaciones que escuchamos pudimos revisar tanto aspectos básicos del diseño y funcionamiento de las células CAR-T como algunas de sus principales limitaciones. Mientras que la eficacia en el tratamiento de tumores hematológicos ha quedado claramente demostrada, como se evidencia por la aprobación de 5 medicamentos CAR-T en linfoma, leucemia linfoblástica aguda y mieloma, la situación es muy diferente en los tumores sólidos, donde los resultados han sido mucho más limitados, y donde van a ser necesarias nuevas estrategias.

Dolores Caballero, del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, puso en perspectiva el impacto de la covid-19 en el acceso al tratamiento con células CAR, evidenciando que, pese a haberse producido una disminución en los tratamientos de forma inicial, los pacientes han seguido incluyéndose en el programa nacional de terapias avanzadas CAR-T, alcanzándose más de 400 tratamientos en los primeros 18 meses de vida del programa.

Michael Hudecek, uno de los líderes europeos en el campo, coordinador de la iniciativa IMI de terapias CAR-T *T2Evolve*, nos abrió una nueva perspectiva, describiendo el impacto que puede tener la microbiota en la eficacia de las células CAR-T.

**EL SIMPOSIO
CONJUNTO DE
LA SEHH Y LA
EHA EVIDENCIA
EL INTERÉS
QUE DESPIERTAN
ESTOS
TRATAMIENTOS**

**SU EFICACIA EN
TUMORES HE-
MATOLÓGICOS
ESTÁ PROBADA;
EN LOS SÓLI-
DOS, LOS RE-
SULTADOS SON
LIMITADOS**

RECIENTEMENTE, HE TENIDO LA oportunidad de formar parte de la audiencia del LXIII Congreso Nacional SEHH/XXXVII Congreso nacional de la SETH, y quiero compartir con vosotros la experiencia.

En este congreso atrajo fuertemente mi atención la inmunoterapia celular (CAR-T *cells*) de las neoplasias hematológicas, una forma de terapia que explota la capacidad de manipular genéticamente los linfocitos T, de tal forma que puedan tener un fuerte efecto antitumoral.

Los resultados más que prometedores son ya una realidad y creo que en el futuro inmediato se tiene que trabajar en los dos mayores inconvenientes que tiene este tratamiento: la tormenta de citocinas proinflamatorias y sus altos costes. Este es un gran paso en la manipulación genética de la inmunidad celular y abre el camino a otras formas de reeducar al sistema inmune y dirigirlo con todo su potencial a blancos terapéuticos específicos. Tal vez en el futuro no muy lejano veamos formas de inmunoterapia del cáncer basadas en vacunas de ARN. La imaginación parece ser el único límite.

EN LA ANTESALA. México ya se encuentra en la antesala de la implementación de esta tecnología. En Ecuador se ha dado a conocer desde varios medios y revistas científicas, y deseo poder llevar a mi país natal estas nuevas opciones de tratamiento y que, sobre todo, sean parte del sistema de salud.

Lamentablemente, aun no tenemos las bases para lograrlo. Estas nuevas formas de tratamiento de algunas enfermedades hematológicas difíciles de curar servirán para sumar esfuerzos a nivel mundial, con el objetivo de crear medios de acceso a estos tratamientos. Se trata de una terapia muy

**TAL VEZ EN EL
FUTURO VEA-
MOS FORMAS
DE INMUNOTE-
RAPIA DEL
CÁNCER BA-
SADAS EN VA-
CUNAS DE ARN**

**ME ALEGRA
QUE SE DEN
ESTAS OPOR-
TUNIDADES A
PROFESIONA-
LES JÓVENES
QUE NOS
PROYECTAMOS
EN
HEMATOLOGÍA**

YUBERTH ALEXANDER PICO.
ECUATORIANO RESIDENTE EN EL
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE
OCCIDENTE EN GUADALAJARA
(MÉXICO)

UNA EXPERIENCIA VIRTUAL Y ENRIQUECEDORA



novedosa que ha dado un giro trascendental en la historia de la hematología. Sin embargo, sería un logro que las políticas de salud de cada país se preocupen por incluir este tipo de tratamientos y, de esta manera, estar al alcance de quienes los necesiten.

Haber asistido a este congreso ha sido una gran experiencia; es admirable la organización que demostraron desde el primer día del evento. Felicito a cada una de las personas que lo hicieron posible.

Por otra parte, también me alegra que se den estas oportunidades a los profesionales jóvenes que nos proyectamos en el campo de la hematología; me siento muy satisfecho por los conocimientos obtenidos: he aprendido grandes cosas y he afianzado otras y, aunque por situaciones particulares no pude estar de manera presencial, lo seguí virtualmente, y sin duda alguna volvería a vivirlo. Tengo la convicción de que estos eventos científicos nos ayudan a alcanzar la excelencia.