

# DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, NOVIEMBRE 2022

CON EL PATROCINIO DE



¿ QUIÉN EVALÚA  
LAS SOLICITUDES  
DE CART ?



# ESTOS SON LOS CON OPINIÓN VINCULANTE EN CAR-T

Cada una de las solicitudes de terapia CAR-T en España se evalúa por un grupo de expertos a nivel nacional. El comité determina si la solicitud presentada es o no favorable, de acuerdo a las indicaciones aprobadas del medicamento. Su decisión es vinculante. DIANA, la revista de terapias avanzadas, ha hablado con algunos de los profesionales que integran ese grupo de expertos y que representan diversas especialidades implicadas

**E**L GRUPO DE EXPERTOS NACE con el *Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR*, aprobado en noviembre de 2018. El plan propone que esté integrado por 18 especialistas de diversos ámbitos implicados en las CAR-T. Entre sus cometidos específica "valorar las solicitudes realizadas por los/las especialistas del SNS, cuyo informe favorable será preceptivo para la utilización del medicamento". Hay unanimidad en re-

conocer que este sistema ha contribuido a un aterrizaje homogéneo de las terapias avanzadas en el SNS. Una de las especialistas que integran el grupo desde su inicio, Susana Rives, jefa de la Unidad de Leucemias y Linfomas y de la Unidad CAR-T del Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica del Hospital Sant Joan Déu de Barcelona, expone que "la experiencia ha sido positiva ya que ha permitido armonizar el proceso asistencial de la terapia CAR-T en España y que los pacientes de nuestro país puedan beneficiarse de este tratamiento". También tiene una impresión "muy po-

sitiva" otro de los expertos, José Antonio Pérez Simón, jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Virgen del Rocío e investigador en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), quien igualmente considera que el grupo contribuye a "garantizar la equidad en el acceso a las CAR-T en España".

En un análisis de los casi tres años de la labor del grupo (desde el 8 de marzo de 2019 hasta el 1 de marzo de 2022), el Ministerio de Sanidad refleja que se recibieron 768 solicitudes (618 con diagnóstico de linfoma, sobre todo el B difuso de célula grande o LBDCG, y 150 de leuce-

mia linfoblástica aguda de células B o LLA-B). El pico mayor de solicitudes se situó en junio de 2021 con 33 solicitudes, seguido de febrero de 2020 y febrero de 2022, con 30 cada uno.

De las solicitudes recibidas, el 89,45% han sido favorables para el grupo de expertos, y 9,38% (72) fueron no favorables. Otro miembro del consejo experto, Fermín Sánchez-Guijo, director del Área de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca y jefe de Sección del Servicio de Hematología, opina que muchos pacientes candidatos a terapia CAR-T en España se están beneficiando de este tra-

JOSÉ LUIS POVEDA  
Jefe de Farmacia Hospitalaria de Hospital La Fe (Valencia).



MANEL JUAN  
Jefe de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona.



FERMÍN SÁNCHEZ-GUIJO  
Director de Terapia Celular en el Hospital Universitario de Salamanca.



# LOS EXPERTOS

tamiento. En los casos minoritarios donde los expertos no consideran que la indicación sea favorable, "puesto que la evidencia no muestra que haya beneficio de la terapia CAR-T, habitualmente se señala si existe otra alternativa: un ensayo clínico abierto, otros medicamentos que se puedan recomendar o un uso compasivo".

**Un 'email', tres expertos.** Cada solicitud se envía por *email* desde la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia a tres expertos; en principio, ninguno sabe quién

está evaluando cada caso concreto; de esta forma se asegura una decisión libre de *influencias* y de empates. Tienen un plazo de tres días hábiles (72 horas) o, si se trata de un caso de urgencia vital, 24 horas. Según el último informe del Ministerio de Sanidad publicado en julio, hasta marzo de 2022 se solicitaron como urgencia vital 132 casos de linfoma (21%) y 66 de LLA-B (44%). Aproximadamente en la mitad de los casos de linfoma clasificados por el solicitante como urgente, el grupo de expertos consideró que no entraban en esta categoría.

Los protocolos farmacoclíni-

cos en los que se basan los expertos se elaboraron en 2019, al igual que los de manejo de efectos adversos graves y sobre los procedimientos técnicos de obtención de muestras con las que fabricar el medicamento y administrarlo.

Desde entonces, la evidencia sobre la seguridad y la eficacia de las CAR-T ha crecido considerablemente. Sin ir más lejos, este marzo se publicaron las recomendaciones europeas sobre el manejo de pacientes adultos y niños con CAR-T en *Annals of Oncology*, suscritas por la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (EBMT), el comi-

té de acreditación Jacie de la Sociedad Internacional para Terapia Celular (ISCT) y la Asociación Europea de Hematología (EHA). Entre las actualizaciones expuestas, Fermín Sánchez-Guijo, uno de los autores de las recomendaciones y vicepresidente de la ISCT, destaca que "si el paciente está bien, no hay un límite de edad establecido donde se haya demostrado que no se va a beneficiar". Así la valoración de los casos es hoy algo más flexible que en los primeros momentos de uso de la terapia. "Al principio nos quedábamos en los 75 años, y hoy se indica si hay un paciente mayor con un buen es-

tado general".

También abunda José Antonio Pérez Simón en la considerable cantidad de evidencias que se están acumulando en poco tiempo y que deben plasmarse en las valoraciones. A modo de ejemplo, afirma que "la infiltración del sistema nervioso central, dentro de ficha técnica, es un criterio de exclusión. No obstante, ya hay estudios que demuestran que es seguro y eficaz en estos pacientes. Los expertos del grupo estamos al tanto de los cambios, pero debido al ritmo en los avances en el conocimiento quizá sería necesario hacer una revisión periódica para comprobar que mantenemos homogéneos los criterios".



**SUSANA RIVES**  
Jefa de la Unidad CAR-T del Hospital Sant Joan de Dèu (Barcelona).

**JOSÉ ANTONIO PÉREZ SIMÓN**  
Jefe de Hematología del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Revisión periódica.** Susana Rives opina igualmente que deben revisarse las indicaciones de forma periódica. Una de las que considera que podría actualizarse es la de los niños con síndrome de Down en primera recaída. "Estos pacientes tienen aprobada la indicación en segunda recaída o recaída tras trasplante, como ocurre en el resto de los niños. Sin embargo, el pronóstico en la primera recaída en los niños con síndrome de Down es muy malo (supervivencia inferior al 20%). Son pacientes que presentan una toxicidad (morbimortalidad) tras la quimioterapia y el trasplante muy importante, así como un alto porcentaje de recaídas tras el trasplante. La terapia CAR-T en primera recaída podría evitar el trasplante en algunos de estos pacientes y, tal

**“En los niños con síndrome de Down deberían revisarse las indicaciones”**

SUSANA RIVES

vez, mejorar la supervivencia. Debido al número tan pequeño de pacientes, resulta muy difícil confirmar estos resultados con ensayos clínicos. Sin embargo, los datos de esta terapia CAR-T en niños con síndrome de Down en recaídas más avanzadas ya mostraron que tenían una toxicidad y eficacia similar a la hallada en otros niños, por lo que, dado el mal pronóstico con la terapia estándar (quimioterapia intensiva seguida de trasplante) en primera recaída, creo que está justificado ampliar esta indicación”.

Esta experta también menciona entre las indicaciones a revisar “el tiempo de espera entre el trasplante y la infusión de células CAR-T en pacientes que recaen tras trasplante. Se permite la leucaféresis a los 4 meses del trasplante, pero la infusión, en la indicación actual, debe aplazarse a 6 meses. Eso dificulta el manejo del enfermo, en especial si es refractario a la quimioterapia, y hace que algunos pacientes no lleguen a poder recibir las células CAR-T por complicaciones tóxicas de la quimioterapia puente o por progresión de la enfermedad. Creo que una vez hecha la aféresis, si el paciente no muestra enfermedad de injerto contra el receptor, deberían poderse infundir las células CAR-T en cuanto el producto estuviera preparado”.

En opinión de Manel Juan, jefe de Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona y uno de los artífices del

primer CAR-T académico desarrollado íntegramente en Europa, la solicitud de la terapia debería incluir “la obligatoriedad de demostrar la expresión de CD19, especialmente en linfomas. Entiendo que ha habido tiempo para poner a punto los estudios anatomopatológicos, por lo que debería ser condición *sine qua non* mostrar la expresión de CD19 en las células tumorales, y según observo, aún hay un porcentaje alto de centros que no realizan esta determinación en el tumor”.

**Simplificar el procedimiento.** El inmunólogo encuentra también “poca lógica” en que el sistema exija una aprobación por parte de un comité autonómico (o del comité multidisciplinar del centro referidor) y una segunda por el grupo de expertos a nivel nacional. “Me parece adecuado que exista un comité a nivel global si alguna comunidad no cuenta con uno específico, pero no entiendo la necesidad de una aprobación doble”, señala.

De cara a una posible optimización o reestructuración del plan, este especialista propone “ponerse de acuerdo” para dejar la tarea bien a las comunidades autónomas o al Ministerio. Y si finalmente se opta por continuar con el comité de expertos global, desde luego que habrá que multiplicar el número de especialistas que lo integran, recalca. Similar reflexión hace otro de los expertos del grupo,

**“Si el caso no se considera favorable, se señala una opción alternativa”**

FERMÍN SÁNCHEZ-GUIJO

**“No veo lógico que haya una doble valoración por Ministerio y comunidades”**

MANEL JUAN

José Luis Poveda, jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia, quien sugiere que “las funciones del comité deberían cambiar. La evaluación centralizada tenía sentido por un principio de prudencia ante una nueva terapia avanzada y al haber pocos centros autorizados. Sin embargo, una vez se ha ganado experiencia, habría que descentralizar la autorización y dejarla en manos de las comunidades, y que el grupo de expertos quede como un comité asesor para la estrategia general, tanto para la elaboración de protocolos como para la estimación de necesidades formativas, de sistemas de información y seguimiento de los pacientes”.

Para Susana Rives, “la gran mayoría de las solicitudes, al haber pasado previamente por el comité CAR-T del centro *infusor* y por el comité de expertos de la comunidad autónoma de origen del paciente, se aprueban. Considero que con un comité de expertos sería suficiente y, además, así se reduciría el tiempo entre indicación y aprobación”.

Acartar el tiempo resulta, en palabras de esta experta, “especialmente importante en los pacientes con leucemia, por la agresividad de la enfermedad y la dificultad de mantener al paciente sin quimioterapia previa a la realización de la leucaféresis. La progresión de la enfermedad sin quimioterapia puede hacer que haya pacientes *elegibles* en el mo-

mento de la indicación que dejen de serlo en 2-3 días (leucocitosis blástica, infecciones, descenso de la cifra de linfocitos T). Cada día cuenta”, recuerda.

“Cuando se produzca la aprobación de CAR-T frente a BCMA para mieloma múltiple”, advierte Manel Juan, “se producirá un punto de inflexión en el volumen de pacientes que puedan tratarse con la terapia avanzada”. También aumentarán con las inminentes aprobaciones en linfoma del manto, el folicular y en segunda línea de LBDCG.

Los datos reflejan que hasta ahora los expertos han devuelto con la celeridad requerida sus valoraciones, conscientes de la importancia en *arañar* todo el tiempo posible. Las solicitudes llegan en goteo -entre cinco y diez casos mensuales- y se completan en ratos libres, de manera totalmente altruista, independientemente de la carga de trabajo del momento y de los compromisos laborales, así como fines de semana, vacaciones y fiestas *de guardar*.

**Un grupo que debe crecer.** “Cada vez hay más centros y solicitudes, mientras que el número de expertos es limitado. O bien ajustamos las funciones o se ajusta el número de personas que lo integran, para poder compaginar nuestra vida laboral con esta tarea”, argumenta José Luis Poveda, quien propone redefinir las funciones para hacer un grupo “más estratégico y operativo”.

**“Las funciones del grupo podrían redefinirse para que sea más operativo”**

JOSÉ LUIS POVEDA

**“Todo puede engranarse, si las funciones están claras y evitamos redundancias”**

JOSÉ A. PÉREZ SIMÓN

Sus objetivos serían evaluar los resultados de cada comité autonómico; aportar transparencia en el proceso, con “un sistema de información más ágil que el que tenemos, de forma que nos sirva para profundizar en el aprendizaje de los propios prescriptores”, y fijar criterios que garanticen la cohesión y equidad en el acceso al tratamiento.

José Antonio Pérez Simón aporta otra reflexión para el debate: “El camino seguido me parece razonable; el comité forma parte de esa trayectoria y yo lo mantendría. A la vista está que ha contribuido a que la terapia CAR-T esté accesible en un tiempo muy corto para todos los ciudadanos, con garantías de equidad y seguridad. Cuando la toma de decisiones no sea centralizada, surge el riesgo de que deje de ser homogénea y no creo que eso deba comprometerse”.

El hematólogo añade que “entiende también que este grupo de expertos debe ampliarse en número, y puede ser que ciertos comités autonómicos se solapen con el central. En el caso de Andalucía, hemos procurado centrarnos en que la documentación enviada sea correcta, pero sin entrar mucho en el detalle, pues entendemos que es precisamente lo que hace el grupo de expertos, de forma que así no se alarga el proceso. En el fondo, todo puede engranarse, si tenemos claras cuáles son las funciones y evitamos las redundantes”.

## OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA EN LINFOMAS DE COMPLEJIDAD DIAGNÓSTICA

En ocasiones, las solicitudes que debe valorar el grupo de expertos del Ministerio entrañan una complejidad como la de este paciente, remitido por el Hospital de Galdakao (Vizcaya). La hematóloga que envió la solicitud, Eukene Gainza, relata que “se trata de un hombre en su

tercera década de vida al que se diagnosticó con un linfoma de Hodgkin refractario. En una segunda biopsia, se determinó que tenía un linfoma T angioinmunoblástico y recibió un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos”. A los dos años, el paciente recayó y al realizarle de nuevo una biopsia, fue diagnosticado con un linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) rico en células T. “Al revisar de forma retrospectiva todas las biopsias realizadas, comprobamos que así era desde el principio”. Puesto que el paciente no había recibido más que una línea previa con el diagnóstico de LBDCG, este enfermo en sentido estricto no era

un candidato a la terapia CAR-T (no había sido tratado con dos líneas terapéuticas tras el diagnóstico de LBDCG). No obstante, la hematóloga consideró que al haber recibido el alotrasplante y puesto que siempre tuvo un LBDCG (“con CD19+, como mostraban las biopsias”, recalca) debía ser valorado para recibir la terapia avanzada. “En realidad, ya había pasado por un tratamiento para linfoma de Hodgkin y otro para un linfoma T; en total fueron cuatro líneas de quimioterapia”. La especialista elaboró un exhaustivo informe que el comité de expertos consideró favorable donde justificaron que, “asumiendo que la

histología desde el primer momento fue un linfoma B de células grandes en paciente joven que mantiene muy buen estado general, entendemos que es candidato a terapia CAR-T”. Finalmente, se le infundió axi-cel con éxito. “Ante el espectro de linfomas que plantean alguna dificultad diagnóstica es preferible preguntar y valorar cada caso, como ocurre, por ejemplo, cuando aparece afectación en sistema nervioso central, o si un paciente con enfermedad autoinmune lleva muchos años estable”, reflexiona Eukene Gainza sobre una actitud con la que se asegura no perder ninguna oportunidad terapéutica para los enfermos.



Tres hospitales en Islas Baleares, Málaga y Madrid se han incorporado a la segunda ronda de centros acreditados por el Ministerio de Sanidad para administrar la terapia CAR-T en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Los responsables de los equipos multidisciplinares de estos centros relatan cómo se han organizado para poner en marcha el engranaje que hace posible la infusión de la terapia avanzada en diferentes hematopatías malignas

POR SONIA MORENO  
FOTOS ARABA PRESS,  
ALBERTO VERA Y SERGIO  
GONZÁLEZ VALERO



# LAS-CAR T SE ASOMAN A NUEVOS HOSPITALES

**E**n esta nueva convocatoria del Ministerio han sido autorizados 14 centros (más uno solo para tratamiento pediátrico), de los que cuatro son "adicionales", término que en la primera designación de 2019 indicaba que serían "de reserva", en caso de sobrecarga asistencial de los hospitales autorizados. Pero en esta segunda oleada de acreditaciones de junio, los cuatro centros "adicionales" están a todos los efectos autorizados para administrar la terapia, sin derivar a pacientes. Es el caso del Hospital Universitario Son Espases, en Palma de Mallorca. Como expone Antònia Sampol, jefa del Servicio de Hematología, cumple todos los criterios para tratar con CAR-T: "Experiencia clínica demostra-

da en trasplantes alogénicos complejos y manejo de pacientes tratados con CAR-T; contar con una unidad multidisciplinar compuesta por especialistas con todos los roles profesionales que intervienen en el proceso y con un comité clínico específico, y, de especial importancia, disponer de la acreditación Jacie". Esos criterios han respaldado su designación, no así su carácter de insularidad, "que en ningún momento se ha tenido en cuenta", apostilla.

La experiencia del centro balear con las CAR-T ha consistido básicamente en el manejo del paciente antes de ser derivado al centro infusor, casi siempre a los designados en Cataluña, y en su posterior seguimiento. Para ello, comenta Antònia Sampol, "se requiere una excelente coordinación con el centro receptor, pues en estas circunstan-

cias, nunca mejor dicho, el tiempo es oro". Desde 2018, 32 pacientes de este centro recibieron CAR-T (comerciales, académica y en ensayo).

Además, desde el pasado enero, el centro dispone de la cualificación de una de las dos farmacéuticas con CAR-T aprobadas para realizar la linfótesis, "lo cual ha mejorado mucho el proceso, pues el paciente es tratado en nuestro centro durante la fabricación de la CAR-T. Así, en el último año, nuestros pacientes tan solo han tenido que desplazarse a la península para la infusión en el centro receptor, lo cual ha supuesto ya un primer paso importante para el paciente y su familia. Aun así, ese traslado a otra comunidad autónoma supone permanecer allí de uno a dos meses, lo que seguía siendo un importante inconveniente", expone la especialista.



Hospital  
Son Espases

EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE CAR-T

Para la acreditación pesó su amplia experiencia en alotrasplante, cuyo grado de complejidad es el que más se asemeja a la terapia CAR-T. Precisamente, el número total de trasplantes alogénicos ha configurado el orden en el listado de los nuevos centros acreditados, algo que, comenta Antònia Sampol, "no debería aplicarse como cifra absoluta; sería preferible el parámetro de la ratio de trasplantes por habitantes".

## LOS NUEVOS CENTROS CAR-T (III)

A ello se suma la insularidad, que supone una dificultad añadida para los desplazamientos. Indudablemente, la designación del Hospital Son Espases para la terapia CAR-T ha supuesto un importante avance en el acceso a estas terapias para los pacientes de las islas Baleares”.

Si bien por parte del Ministerio el centro está en disposición de realizar el tratamiento integral, aún resta finalizar el proceso de cualificación de las dos compañías que comercializan las CAR-T aprobadas y que prevén tener completado en unas semanas.

“Se ha requerido la adquisición de algún equipamiento y adaptación de la unidad de procesamiento, aunque básicamente pudo sustentarse sobre la que ya usamos para el procesamiento celular del trasplante alogénico”. De igual forma, esa experiencia ha facilitado el adiestramiento de los profesionales para la nueva terapia. “Lo más duro, no cabe duda, fue el esfuerzo de organización realizado por los profesionales del servicio para poder obtener todas las certificaciones de calidad”, resume.

**OBJETIVO CUMPLIDO.** En el Hospital Universitario Regional de Málaga también ven cumplido con la acreditación el objetivo de poder administrar la terapia avanzada a sus pacientes. Así lo refleja Manuel Isidro Muñoz, jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia, quien expone cómo se puso en marcha,



con el apoyo de dirección y gerencia, un comité multidisciplinar CAR-T que implementó y adaptó lo necesario para alcanzar la autorización ministerial.

“Somos conscientes de ser uno de los centros con más pacientes potenciales y sentíamos que era nuestra responsabilidad estar preparados para dar respuesta a esa necesidad y que nuestros pacientes no tuvieran que desplazarse a otras ciudades para completar su tratamiento. Desde ese comité se promovieron procedimientos de trabajo, formación, y participación en varios proyectos de investigación en terapia celular”.

El centro está ahora en proceso de cualificación para las dos terapias comercializadas, y es-

peran iniciar tratamientos de algunas de las indicaciones el próximo mes. La ampliación de la planta de hospitalización, que ha coincidido en el tiempo con la acreditación, facilitará la atención de esas indicaciones, así como el hecho de contar como centro de referencia con el Centro de Transfusión, Tejidos y Células de Málaga, en cuya “magnífica infraestructura” se han habilitado “dos contenedores de nitrógeno líquido adecuados”. Sí ha supuesto un cambio importante en los equipos de profesionales, que “desde hace tiempo vienen realizando formación y elaborando procedimientos de trabajo para atender a estos pacientes. Todo este esfuerzo se ha realizado con agilidad y mucha

ilusión por parte de todos los compañeros implicados”.

En Madrid, el Hospital Universitario de La Princesa es uno de los cinco que desde junio cuentan con la acreditación. Este Servicio de Hematología ha sido siempre referencia en trasplante hematopoyético (TPH), con unos 2.500 realizados desde hace más 40 años, la mayoría trasplantes complejos alogénicos, recuerda su jefe, Adrián Alegre, también responsable de la Unidad Multidisciplinar de Terapias CAR-T del centro.

“Contar con acreditación internacional Jacie de TPH facilita la preparación para ser centro CAR-T, pero lógicamente tuvimos que actualizar los datos de nuestra actividad en aféresis



## Hospital de La Princesa

## EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE CAR-T

Un centro de referencia, alta complejidad y de nivel 3 no está habituado a derivar pacientes, reconoce Adrián Alegre. A ello se añade que estas patologías, al progresar con los agentes disponibles, son complejas de tratar, “por lo que de necesitar CAR-T, el que se administre en el centro donde han seguido todo el proceso es muy importante para los pacientes”.

y terapia celular, entre otros. Las condiciones exigidas son muy complejas, incluso más rigurosas que en la primera ronda de centros. Por tal motivo, hemos tenido que hacer un gran trabajo en la presentación actualizada de PNT, organigramas y comités multidisciplinarios”.

Destaca “la labor de la doctora Beatriz Aguado, responsable de Calidad de nuestro servicio y coordinadora de terapias CAR-T. En la preparación estuvieron también muy implicadas la dirección médica y gerencia, así como otros servicios, entre ellos, Farmacia, UCI y Neurología”. Además, pone en valor y felicita a la Estrategia Regional de Terapias Avanzadas de la Consejería de Sanidad de Madrid, “que coordina Elena Casaus, por la Plataforma Informática Unificada de Seguimiento de Terapias CAR-T”, que considera “modélica y que permite de forma sencilla evaluar la actividad y resultados en salud de estos tratamientos, algo importante por su elevado coste”.

El centro madrileño ya ha obtenido la validación para dos productos comerciales con los que empezarán en breve el tratamiento en las indicaciones financiadas en linfomas; en las próximas semanas también esperan la validación para otros productos financiados. Teniendo en cuenta el área poblacional de referencia, calcula que administrarán unos cuatro tratamientos mensuales. “Esta cifra es relativa, pues depende de nuevas aprobaciones de indicaciones como mieloma múltiple, linfoma del manto y linfoma folicular, en los que hay grandes resultados”.



## Hospital Regional de Málaga

## EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE CAR-T

Destaca Manuel Isidro Muñoz que si bien “la relación con los compañeros del Hospital Virgen del Rocío ha sido excelente y hemos podido trabajar con mucha agilidad”, al no tener que desplazarse el paciente “se puede garantizar la respuesta más rápida posible, que en estos de casos puede ser decisiva para el resultado final”.

# UNA TERAPIA GÉNICA

## 'APAGA' LAS NEURONAS IMPLICADAS EN LAS CRISIS DE EPILEPSIA

En un trabajo experimental, se muestra la posibilidad de inhibir solo a un grupo específico de células hiperactivadas durante el tiempo que dura la crisis epiléptica

POR RAQUEL SERRANO/  
SONIA MORENO

**L**A EPILEPSIA REFRACTARIA, condición en la que los fármacos no son efectivos y la alternativa terapéutica es a menudo la cirugía, afecta a unas 100.000 personas en España, cerca del 30% del total de pacientes que tienen epilepsia. Una nueva estrategia de terapia génica podría ser otra opción para esos enfermos. Así lo sugiere un experimento, realizado con modelo de ratón, cuyos resultados se publican en *Science*. El trabajo muestra cómo apagar una serie de neuronas hiperactivadas en las convulsiones de las crisis

epilépticas y solo durante el tiempo en que están actuando de forma anómala.

El uso de la terapia génica se investiga ya en otras formas de epilepsia asociadas a mutaciones en genes concretos, pero la estrategia propuesta en este estudio preclínico abre la vía a tratar un grupo más amplio de trastornos neurológicos, al poder focalizarse sobre las células cerebrales que actúan forma anómala, sin afectar a las normales.

Para ello, los investigadores del grupo de Gabriele Lignani, del Departamento de Epilepsia Clínica y Experimental de la University

College London (UCL), se centraron en genes cuya expresión aumentaba con la actividad neuronal. Así, en modelo experimental, seleccionaron al gen del canal de potasio Kcna1 y su regulador, el gen Fos.

Según exponen en el estudio, mediante un vector de virus adenoasociado (un vehículo utilizado habitualmente en la terapia génica), transfirieron el sistema genético basado en Fos y Kcna1 a organoides en cultivo obtenidos de células madre humanas derivadas de la piel, así como a modelos murinos de epilepsia. Vieron que era ca-

paz de aplacar la excitabilidad neuronal en las convulsiones, sin provocar efectos negativos sobre la función cognitiva de los animales.

De esa forma, la terapia génica permitió que Fos regulara la expresión de Kcna1 solo durante el tiempo en que la actividad neuronal se intensificaba y en aquellas neuronas que estaban hiperactivas. Como indican los investigadores en este estudio, observaron en los animales un efecto antiepiléptico persistente que no interfirió con su comportamiento normal. "Hemos desarrollado una terapia génica que se activa sólo en

las células hiperactivas y se desactiva si la actividad vuelve a ser normal", afirma el autor del trabajo Gabriele Lignani. Otro de los autores principales de este estudio, Dimitri Kullmann, también de la UCL; añade que "este enfoque puede utilizarse para tratar importantes enfermedades neuropsiquiátricas que no siempre responden a la medicación", en alusión a la posibilidad de extender la estrategia frente a trastornos del circuito cerebral donde una única subpoblación de neuronas aparece hiperactiva de forma patológica. Menciona específicamente la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y ciertos trastornos del dolor.

Kevin Staley, neurólogo del Hospital General de Massachusetts, en Boston, indica en un artículo en *Science* que analiza la relevancia del hallazgo, que el sistema propuesto es "operativo en neuronas humanas". No obstante, reconoce que aún está por ver si el vector utilizado resulta tan selectivo sobre las neuronas en que opera y si este sistema evita las crisis en el cerebro humano.

## 'TIJERAS'

### ENZIMÁTICAS PROGRAMABLES, NUEVA APROXIMACIÓN QUE 'CORTA' LA INFECCIÓN POR COVID-19

Las herramientas biológicas son algunas de las armas más innovadoras en los intentos por erradicar el SARS-CoV-2. Crear enzimas artificiales programadas para atacar el código genético del virus y destruirlo, es un novedoso enfoque de biología sintética que podría usarse para desarrollar una nueva generación de antivirales, según los datos de un trabajo en *Nature Communication*, donde el equipo investigador, dirigido por Alex Taylor, del Instituto de Inmunología Terapéutica y Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Cambridge, en Reino Unido, informa cómo ha utilizado esta tecnología para matar con éxito al SARS-CoV-2 vivo. Las enzimas son

catalizadores biológicos naturales que permiten las transformaciones químicas necesarias para que el organismo funcione adecuadamente: desde traducir el código genético en proteínas hasta digerir los alimentos, por ejemplo. "Aunque la mayoría de las enzimas son proteínas, algunas de estas reacciones cruciales son catalizadas por el ARN, *primo químico* del ADN, que puede plegarse en enzimas conocidas como ribozimas. Algunas clases de ribozima pueden apuntar a secuencias específicas en otras moléculas de ARN y cortarlas con precisión", explica Taylor. Precisamente, en 2014, estos investigadores descubrieron que el material genético artificial conocido como XNA, es decir, alternativas químicas sintéticas al ARN y al ADN que no se encuentran en la naturaleza, podría usarse para crear las primeras enzimas completamente artificiales del mundo, que Taylor denominó *XNAzymes*.

### UNA 'AUTOINMUNOTERAPIA' BASADA EN

## LINFOCITOS T NK

### PARA EL CÁNCER

La comunidad científica ha utilizado, por primera vez, la tecnología de edición genética CRISPR para insertar genes que permiten que las células inmunitarias, en este caso receptores de linfocitos T del propio paciente, centren su ataque en las células tumorales, dejando potencialmente ilesas a las células normales y aumentando la eficacia de la inmunoterapia. Este innovador enfoque, que se ha presentado en el reciente encuentro anual de la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer, coincidiendo con su publicación en la revista científica *Nature*, está codirigido por Antoni Ribas, del Centro Oncológico Integral Jonsson de la Universidad de California, en Los Ángeles (UCLA), de la que también es profesor, ambos en Estados Unidos. La técnica CRISPR se ha utilizado previamente en

seres humanos para eliminar genes específicos con el objetivo de que el sistema inmunitario se active más contra el cáncer.

En este nuevo ensayo clínico que ha completado la fase I se muestra la posibilidad de usar la tecnología de edición CRISPR no solo para eliminar genes específicos, sino también para insertar otros nuevos en las células inmunitarias, redirigiendo de manera eficiente las células inmunitarias para que reconozcan mutaciones en las propias células cancerosas del paciente.

El resultado es que cuando se infunden de nuevo a los pacientes, estas células inmunitarias diseñadas con la metodología de edición genética CRISPR se dirigen preferentemente al tumor y se convierten en las células inmunitarias con mayor representación en la lesión cancerosa.

### BUSCAN CÉLULAS

## QUE MEJOREN LA INMUNIDAD DESPUÉS DEL TRASPLANTE

### QUE MEJOREN LA INMUNIDAD DESPUÉS DEL TRASPLANTE

El Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de Valencia (Incliva) acaba de poner en marcha un estudio para identificar donantes de linfocitos NK (del inglés *natural killer*) que faciliten la recuperación de la inmunidad en pacientes receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La investigación, con una duración prevista de tres años, se está realizando bajo la dirección de Carlos Solano, coordinador del Grupo de Investigación en Trasplante Hematopoyético de Incliva y jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico. Recientemente ha obtenido una ayuda predoctoral de la Asociación Española Contra el Cáncer en Valencia.

Se trata de un proyecto multicéntrico -participan el laboratorio del Servicio de Hematología del Hospital Clínico, el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana- que busca obtener nuevas terapias celulares para pacientes con enfermedades hematológicas graves que hayan recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Con esta investigación se pretende identificar a un conjunto de donantes sanos portadores de linfocitos NKG2C. A esos donantes se les realizarán extracciones sanguíneas a partir de las cuales se aislarán las células NKG2C y se cultivarán en el laboratorio en un proceso de expansión. Los resultados se compararán con la expansión de otro tipo de linfocitos NK, denominados NKG2A, que suelen encontrarse más comúnmente en la población. También se compararán con una fuente de linfocitos NK alternativa a la sangre periférica como las unidades de cordón umbilical. Todo ello, con la finalidad de comprobar que los linfocitos NKG2C obtenidos de sangre periférica son más eficaces a la hora de atacar a las células anormales del cuerpo.

**MARIANA BASTOS,**  
COORDINADORA DEL ÁREA  
DE LINFOMAS EN LA UNIDAD  
DE TERAPIAS AVANZADAS  
DEL SERVICIO DE HEMATO-  
LOGÍA DEL HOSPITAL  
GREGORIO MARAÑÓN

## LA CIMA DE UNA MONTAÑA Y LA BASE DE LA SIGUIENTE



u otros países europeos en comparación con España, es cierto que en algunas otras regiones los apoyos son totalmente inexistentes. Aquí en España, aunque sea difícil e insuficiente, al menos el Estado contempla la financiación competitiva para apoyar proyectos. Por otra parte, las ayudas privadas son escasas, y a menudo de difícil acceso cuando se convocan para campos más amplios, como la oncología, en la que investigadores dedicados a diferentes tipos de cánceres, enfermedades más prevalentes que los cánceres hematológicos, pueden competir entre sí en la misma convocatoria.

Con estos antecedentes, es comprensible el subidón que hemos experimentado en la Unidad de Genética Hematológica y la Unidad de Terapias Avanzadas del Servicio de Hematología del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, al recibir una de las *Becas Gilead a la Investigación Biomédica* en su IX Edición, que implican una importante financiación privada para el proyecto que estamos llevando a cabo para encontrar biomarcadores que nos permitan identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin que progresan precozmente a la terapia CAR-T, teniendo en cuenta sobre todo que estas progresiones precoces son las más difíciles de controlar y rescatar con subsecuentes líneas de tratamiento, y que tienen una muy elevada mortalidad. Nuestro proyecto va orientado especialmente a intentar mejorar los resultados para este grupo de pacientes. Esta ayuda nos permitirá darle forma a un proyecto que ya teníamos en desarrollo inicial, nutrido en sus inicios por apoyos anteriores, y con el que confiamos demostrar nuestra hipótesis para trasladarla a la práctica asistencial. Y será esta la cima de una montaña, y la base de la siguiente, para seguir avanzando hacia el desarrollo de nuevas ideas, con la solicitud de nuevos proyectos, y siempre con el objetivo final de mejorar y prolongar la vida de nuestros pacientes con linfoma.

LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL, dirigida a trasladar los resultados del laboratorio a la práctica clínica, está integrada en mi día a día como médico, y creo firmemente que es la mejor forma de avanzar en la búsqueda de las opciones más favorables en el manejo de una enfermedad. Integrar los resultados de la investigación en laboratorio con los clínicos es fundamental, pero requiere muchísimo trabajo extra de los clínicos, cuya principal labor es la asistencial. Tiempo y recursos de los que, en general, en España no disponemos para hacer investigación traslacional, que a menudo se hace fuera del horario laboral.

Por eso, las convocatorias públicas o privadas de ayudas a este tipo de investigación, en las que compites con tus pares para conseguir financiación en un proyecto que crees podrá ser útil para mejorar el diagnóstico o tratamiento de estos pacientes, son esenciales, pero muy difíciles de conseguir, ya que estás obligado a demostrar resultados para obtenerlas. Hay que probar que puedes llevar a cabo y culminar un proyecto, y que puedes publicar tus resultados, para obtener una financiación. Pero es la pescadilla que se muerde la cola, porque para demostrarlo muchas veces necesitas dinero, que no tienes. Es muy difícil, sobre todo al principio, arrancar y conseguir las primeras financiaciones.

La investigación básica y traslacional es el pilar para el avance de la medicina, en general, y la oncología, en particular, y aunque se dispone de más apoyos en países como Estados Unidos

**LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL SUPONE GRAN TRABAJO EXTRA DEL CLÍNICO, CUYA LABOR ES ASISTENCIAL**

CUANDO EN 2009 ME DIAGNOSTICARON de una ELA que luego resultó ser atípica, de progresión mucho más lenta que para la mayoría, trabajaba como investigador en Estados Unidos y acababa de obtener una plaza de Científico Titular del CSIC en el ámbito del balance de carbono, los ciclos biogeoquímicos y el cambio climático con teledetección. Trece años después, mi actividad científica y divulgadora continúa muy activa. A partir de un diagnóstico como el mío parece que uno se convierte en un *extodo*, pero yo no me siento *exnada*; sigo siendo yo. En la actualidad, llevo a cabo una investigación para la Universidad de California en Davis sobre la colonización de especies invasoras en el delta del río Sacramento-San Joaquín, en California. A la actividad científica he sumado la del activismo, con la promoción de la inclusión social de ciudadanos con diversidad funcional. Parte de esta historia se cuenta en el documental *7 lagos 7 vidas*.

Sigo haciendo las mismas cosas, aunque ahora me hace falta la ayuda de la sociedad. Una ayuda que, cuando es privada, es más provechosa si se destina al ámbito asistencial, tan urgente para personas con diversidad funcional; 100.000 euros, por ejemplo, cunden poco en investigación, ámbito que, siendo fundamental, quizá debe recaer más en los sistemas y administraciones públicas. Pero esos 100.000 euros pueden dar mucho de sí en soporte asistencial a personas ya con ELA vía logopedia, fisioterapia, residencias especializadas..., a la espera de que también nuestro sistema de salud nos cuide y nos apoye.

En definitiva, herramientas que permitan respetar el acuerdo de la Convención Internacional de la ONU de 2006 sobre los derechos de personas con discapacidad, sobre todo el derecho a una vida digna independiente que nos permita seguir siendo quienes somos, porque una sociedad diversa nos hace una sociedad más sostenible y rica.

Se trata de depender de la beneficencia, ni para la investigación, ni para la asistencia; la inclusión real implica contar con los medios para que todos, cualesquiera que sean sus capacidades, puedan formar parte de la sociedad siendo quienes son. Para las personas con ELA, requeriría, entre otras cosas, una asistencia residencial especializada -o pisos tutelados- bajo la gestión de asociaciones de usuarios como AdELA Madrid, o una estructura y organización asistencial que permita mantener a la persona en su entorno, y en la que sean los doctores los que se desplacen a las casas de los pacientes para aprender y buscar soluciones a los problemas de su vida diaria. Como ocurre en Eslovenia, donde además se proporcionan asistentes personales especializados 24 horas al día en turnos de 8 horas para grandes dependientes. Fórmulas que, además, no impliquen una sobrecarga para los familiares, y con los apoyos para seguir haciendo una vida con la ELA igual que la anterior, aportando nuestro granito de arena a la sociedad como investigadores, ingenieros, periodistas, ganaderos, etc.

Y todo con rapidez. La ELA es una enfermedad en la que es muy importante un diagnóstico temprano, que avanza rápido -el reconocimiento de la gran invalidez, la dependencia, la tramitación de la tarjeta de aparcamiento y otros beneficios, a menudo llegan tarde-, y que no es crónica sino terminal, por lo que necesitamos la sensibilidad de los médicos que entiendan que para nosotros es prioritaria la fisioterapia, no porque vayamos a mejorar, sino porque sirve para no empeorar o evitar un hombro congelado y tantas cosas que no curan pero mejoran la calidad de vida; entender el verdadero significado de los cuidados paliativos como un tratamiento enfocado a paliar y mejorar nuestra vida, que sigue; porque todos somos uno.

**DABIZ RIAÑO, CIENTÍFICO  
AMBIENTAL DEL CSIC Y  
ACTIVISTA POR LOS  
DERECHOS DE LAS  
PERSONAS CON  
DISCAPACIDAD**

## NO SOY 'EXNADA'; SIGO SIENDO YO



**LA INCLUSIÓN IMPLICA TENER MEDIOS PARA QUE TODOS PUEDAN FORMAR PARTE DE LA SOCIEDAD TAL COMO SON**