

AVANCE

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, MAYO 2023

**MICROBIOTA
EN TERAPIAS
AVANZADAS:
UN ESPACIO POR
CONQUISTAR**

CON EL PATROCINIO DE



ILUSTRACIÓN GABRIEL SANZ



EL UNIVERSO DE LA MICROBIOTA ENTRA EN LAS CAR-T

La microbiota emerge como un nuevo factor a tener en cuenta en la medicina personalizada de precisión. Sus implicaciones en la respuesta a la terapia CAR-T todavía se están investigando, pero los estudios ya apuntan que el paciente se beneficiará de que se continúe explorando este universo

TEXTO SONIA MORENO
ILUSTRACIÓN GABRIEL SANZ

LA MICROBIOTA INTESTINAL ha pasado de ser una comunidad microscópica, cuya principal función es colaborar en la digestión, a todo un universo de bacterias implicadas en múltiples procesos del organismo hospedador. En gran parte, gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva -con las que puede caracterizarse la microbiota sin necesidad de recurrir a los cultivos en los laboratorios- se ha impulsado el estudio de lo que algunos llaman el "órgano invisible".

Resulta ya raro que en un congreso médico de cierta magnitud

-sea cual sea la especialidad- no se dedique una ponencia, una mesa, un trabajo al papel de la microbiota. Y, desde luego, el ámbito de las terapias avanzadas no iban a ser menos.

"Sabemos que la microbiota genera señales que son esenciales para la regulación del proceso de la hematopoyesis o para la maduración de la función de algunas células del sistema inmune. Y se ha visto que ocurre tanto a nivel intestinal como a nivel sistémico; esto, de alguna manera, nos hace pensar que la microbiota intestinal podría estar afectando la función de los linfocitos T del paciente, las células que, una vez extraídas del enfermo, se modificarán en el la-

boratorio para que expresen un CAR y se infundirán nuevamente como un tratamiento". Así lo expresa Roberto García-Vicente, del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre y la Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos del H120-CNIO y también del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense (UCM).

Este científico trabaja de lleno en una línea de investigación que analiza la potencial influencia de la microbiota intestinal en la respuesta al tratamiento con terapia CAR-T. Está impulsada por el grupo de Joaquín Martínez, jefe del Servicio de Hemato-

logía en el Hospital 12 de Octubre, y el equipo de la profesora María Linares, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la UCM, quien estaba centrada ya desde hace años en el estudio de los microorganismos en los tumores hematológicos.

Precedentes. El trabajo que están realizando estos científicos abre camino a un universo muy poco explorado, pues las células CAR-T, si bien se han consolidado rápidamente en el tratamiento de los cánceres de la sangre, son relativamente recientes. Los primeros fármacos se aprobaron por las agencias reguladoras en 2017, en Estados Unidos,



y en 2018, en Europa. Casi desde el primer momento en que empezaron a tratarse a los pacientes en España, este grupo del 12 de Octubre y la UCM ya recogía muestras de los enfermos para su estudio.

Algunos precedentes de esa línea de investigación se encuentran en los estudios realizados en el ámbito del trasplante de médula ósea. Los primeros trabajos sobre el potencial papel de la microbiota intestinal se publican en torno a 2012, si bien ya se observaba desde hace tiempo que administrar antibioterapia profiláctica podría influir en la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea. En

otro terreno que confluye en la terapia CAR-T, el de la inmunoterapia contra el cáncer, también hay trabajos que han constatado, en el melanoma y tanto en modelos experimentales como en muestras de pacientes, los beneficios de una mayor diversidad de la microbiota. Las del género *Bifidobacterium*, por ejemplo, se correlacionan con mejor respuesta al tratamiento con el inhibidor del punto de control inmunitario (*checkpoint*) PD-1. Esos resultados han servido de base para realizar un ensayo clínico en fase I que evalúa el trasplante de microbiota en pacientes refractarios a los inmunoterápicos.

Los primeros resultados sobre la influencia de la microbiota intestinal en pacientes que se tratan con CAR-T se publicaron en marzo de 2022 en *Nature Medicine*. "La microbiota intestinal es un modulador del sistema inmunitario", afirmó entonces el coautor principal del estudio Marcel van den Brink, jefe de la División de Cáncer Hematológico y miembro del Programa de Inmunología del Instituto Sloan Kettering. "Por tanto, tiene sentido que tener un intestino sano sea importante para la eficacia de terapias inmunitarias como CAR-T". La investigación reveló en pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) o con leucemia linfoblástica agu-

da (LLA) que ciertas clases de bacterias se asociaban a resultados exitosos del tratamiento con células CAR-T anti CD19. En cambio, determinadas familias de bacterias lo hacían con una mayor aparición de efectos secundarios. Además, vieron que la exposición a algunos antibióticos antes de la terapia CAR-T, en particular los de amplio espectro, se relacionaban a menos supervivencia y mayores tasas de toxicidad.

Desde entonces, se han publicado dos trabajos importantes con evidencias en ese sentido: uno con pacientes con mieloma múltiple, tratados como un CAR-T anti BCMA, cuyos resultados aparecieron en *Nature*

Communications, en 2022. Y, de nuevo, otro estudio sobre pacientes con leucemia y linfoma no Hodgkin tratados con CAR-T anti CD19 que apareció hace dos meses en *Nature Medicine*.

Supervivencia y toxicidad. Como detalla García-Vicente, de todos esos estudios se puede colegir que "la administración de antibióticos durante las semanas anteriores a la infusión del tratamiento CAR-T se puede correlacionar con una mayor recurrencia y progresión de la enfermedad, y, por tanto, con una menor supervivencia. Cuantos más antibióticos reciben los pacientes antes de las CAR-T, peor es la respuesta al tratamiento. Pare-

ce que no solo estaría relacionado con la respuesta, sino que la exposición a antibióticos también se estudia por su influencia con las toxicidades típicas del tratamiento, como el síndrome de liberación de citocinas o la neurotoxicidad”.

Son resultados muy similares a los que está obteniendo este grupo de científicos españoles. “Hemos visto nuevamente que una mayor exposición a antibióticos se correlaciona con un peor pronóstico, pero también vemos cómo la diversidad, la riqueza, o la equidad de la microbiota se encuentran menos presentes en los pacientes refractarios y en los que experimentan una recaída temprana”. Así, cuanto más variada es la población microbiana, mayor es la cantidad de microorganismos y mayor es su equilibrio entre las diferentes familias, mejor es la respuesta de los pacientes a la terapia CAR-T.

El estudio piloto del equipo científico español, realizado a partir de muestras recogidas de pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CAR-T anti CD19 entre 2019 y 2021, sigue creciendo. Ahora espera sumar un mayor número de enfermos gracias a la colaboración de los hospitales Gregorio Marañón, en Madrid; Vall d’Hebron, en Barcelona, y el Complejo Hospitalario de Salamanca, de forma que puedan confirmar los resultados preliminares.

Calidad de los linfocitos. Otra gran interrogante es si además de en la respuesta al tratamiento, la composición bacteriana intestinal influye en la “calidad” de la materia prima de las CAR-T, los linfocitos T. García-Vicente señala que “la microbiota se ha reconocido como un factor clave en la maduración de las células T y se han identificado bacterias específicas que facilitan la diferenciación de los linfocitos T a diferentes subpoblaciones, como los linfocitos T reguladores o los T helper 17, todos ellos con diferentes funciones. De hecho en nuestros estudios, hemos visto que *Enterococcus* se encuentra entre los microorganismos que se asocian a mal pronóstico, presentes en los pacientes que peor responden. Y se sabe desde hace tiempo que puede inducir una inmunosupresión de alguna de las poblaciones de los linfocitos T”.

El científico añade que también se ha observado que algunos géneros de bacterias “pueden estar detrás de una mayor diferenciación de los linfocitos citotóxicos en el intestino. Por eso sigue siendo esencial estudiar cómo la microbiota afecta



Científicos del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre y la Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos del H120-CNIO y del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, en Madrid.

DETERMINADOS GÉNEROS BACTERIANOS SE ASOCIARÍAN A MEJORES TASAS DE RESPUESTA A LAS CELULAS CAR-T

CONTROLAR LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ANTES DE LA INFUSIÓN BENEFICIARÍA AL RESULTADO CLÍNICO

AÚN NO HAY EVIDENCIAS SÓLIDAS SOBRE EL EFECTO DE LOS SUPLEMENTOS PROBIÓTICOS EN LA TERAPIA AVANZADA

al linfocito T de los pacientes y, por tanto, determina la eficacia del tratamiento. CAR-T”.

Al hilo, alude a un trabajo coordinado por el laboratorio de Michael Hudecek, de la Clínica Universitaria de Wurzburg, en Alemania, llevado a cabo en modelos murinos, donde han demostrado cómo algunos componentes de la microbiota pueden aumentar el potencial citotóxico de los linfocitos T CD8 en el contexto de la terapia celular adoptiva para el tratamiento de tumores sólidos.

Identificar qué comensales de nuestro intestino pertenecen a los géneros más favorables para el paciente que recibe la terapia avanzada sería de gran utilidad.

“Se necesitan más estudios y cohortes mucho más amplias y diversas para poder confirmarlo, pero los resultados que estamos observando parecen bastante consistentes. Los géneros *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium* y *Akkermansia* se han relacionado hasta la fecha con mejores tasas de respuesta”.

Y una vez identificados, respondería a otro capítulo la tarea de modular la presencia o ausencia de géneros concretos, y la investigación del efecto de esa modulación concreta. “La abundancia de taxones está precisamente muy relacionada con la dieta, pero es algo que todavía requiere de mucho estudio. Por ejemplo, *Ruminococcus* es un género asociado al consumo regular y a largo plazo de dietas ricas en carbohidratos no digeribles o fibras, es decir, frutas y verduras. Mientras que la abundancia de *Bacteroides* se sabe que aumenta con las dietas ricas en proteína animal.

La opción de los probióticos. Una opción que podría plantearse es el uso combinado de prebióticos y probióticos, suplementos cuya popularidad ha crecido en los últimos años, pero hay que ser cauto, porque no todo vale para todo”. Y como ejemplo cita las investigaciones que han aportado evidencias en modelo animal y en pacientes de que *Lactobacillus rhamnosus* estaría relacionado con una menor incidencia de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea, pero “al llegar al ensayo clínico para probar este probiótico, no se observó ningún beneficio”. Por ello, su conclusión es que “todavía es pronto

para concretar recomendaciones acerca de los probióticos. Necesitamos más datos y, sobre todo, probarlos en ensayos clínicos o en estudios retrospectivos y prospectivos”. Y si la utilidad de los probióticos es a día de hoy una incógnita, más difícil resultará determinarla en el trasplante de microbiota. El procedimiento se ha aprobado por la agencia reguladora estadounidense FDA para tratar la infección recurrente de *Clostridium difficile*, y lo que se ha investigado en la inmunoterapia es muy incipiente. García-Vicente añade que además es un procedimiento “que todavía no está perfectamente controlado, ni exento de riesgos”, lo que complica su planteamiento en pacientes que atraviesan una situación ya de por sí complicada por su enfermedad.

Pero lo que sí está al alcance del clínico para favorecer que la microbiota redunde positivamente en el sistema inmune del paciente antes y después del tratamiento es controlar, en la medida de lo posible, la prescripción antibiótica. “Cada vez estamos más concienciados sobre la importancia del uso racional de los antibióticos, ya no solo por el gran problema que supone las resistencias que generan, sino porque pueden influir en otros tratamientos, también en el de las CAR-T. A día de hoy, hay que controlar la administración de los antibióticos durante las semanas previas a la infusión de la terapia CAR-T. Si es posible, se debe reducir la exposición a estos fármacos y, sobre todo, evitar los antibióticos de amplio espectro, dejarlos solo para cuando sean imprescindibles”. Apunta que en los estudios has-

ta la fecha se han identificado a los antibióticos “de alto riesgo”, esto es, los que se correlacionan con peor respuesta: piperacilina-tazobactam, imipenem/cilastatina, meropenem, cefepima y ceftazidima. Los estudios indican que “es importante controlar la antibioterapia antes y durante el tratamiento”, apostilla el investigador. “Recogimos muestras en momentos posteriores al día 28 tras el inicio del tratamiento y a los 3 meses y, si bien todavía son pocos los pacientes estudiados, hemos observado hasta el día 28 que se produce una disminución de los parámetros (diversidad, riqueza) de la microbiota y que luego se acaban recuperando; de forma que a los 3 meses, la composición es bastante parecida a la que tenía el paciente en el momento basal de la terapia”.

Medicina de precisión. En el campo de las terapias avanzadas escasean los biomarcadores, por lo que es bastante probable que la microbiota se convierta en un factor relevante. “Pero, para ello, es necesaria más investigación internacional, que amplíe el conocimiento”, opina el científico.

De forma más general, en la oncología, los microbios que habitan nuestro organismo empiezan a emerger como un elemento clave para la medicina personalizada de precisión. “Son características de cada paciente, lo que podría permitirnos la estratificación y los planes terapéuticos específicos, sabiendo que pueden influir o no en algunos tratamientos”, argumenta.

Esa idea queda subrayada en un texto de referencia, la revisión sobre innovaciones en cáncer *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*, actualizada recientemente en *Cancer Discovery* por Douglas Hanahan, director emérito del Instituto Suizo para la Investigación Experimental del Cáncer en la EPFL en Lausana (Suiza) Aquí, la microbiota intestinal se menciona como una de las características distintivas del cáncer. “Cada vez es más convincente que la variación polimórfica en los microbiomas del intestino y otros órganos constituye un rasgo distintivo que permite la adquisición de diferentes capacidades”, escribe Hanahan.

Y en un terreno más práctico, es un hecho que cada vez los nutricionistas participan más en los equipos multidisciplinarios, de forma que el paciente reciba una atención integral y el tratamiento sea lo más provechoso posible. La conquista del universo de la microbiota solo acaba de empezar.

ESTADO NUTRICIONAL:

UNA CONSTANTE QUE VIGILAR EN CUALQUIER TRATAMIENTO

Los pacientes con cáncer de sangre pueden recibir tratamientos tan diversos como quimioterapia o CAR-T, pero con todos debe cuidarse el estado nutricional

EL ASPECTO NUTRICIONAL, dentro de un abordaje global del paciente oncológico, tiene cada vez más presencia y relevancia, gracias en parte a la integración de los especialistas en este campo en los equipos sanitarios multidisciplinares. De hecho, los enfermos con cáncer han de ser considerados de alto riesgo nutricional. La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo recomienda que, en el momento del diagnóstico, se realice una prueba de cribado nutricional con el objetivo de identificar alteraciones precoces, así como su repetición a lo largo de la evolución en la enfermedad. En aquellos enfermos en los que se identifica riesgo nutricional con el cribado, la sociedad científica aconseja una valoración del estado nutricional completa para establecer un eventual diagnóstico de desnutrición, así como su gravedad.

En el caso concreto del paciente con neoplasias hematológicas, Samara Palma Milla, miembro del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), expone que "contamos con estudios nacionales durante la hospitalización que arrojan cifras de desnutrición moderada y severa del 39,7 y 17,5% respectivamente. En los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se dispone de datos prevalencia del 13-23% y 4-9% de desnutrición moderada y severa respectivamente. La cifra de desnutrición severa aumenta si el paciente está ya trasplantado y ha desa-

rollado una enfermedad injerto contra huésped". Los motivos de la aparición de desnutrición pueden estar relacionados con la propia enfermedad, los tratamientos aplicados y factores del propio paciente, como su estado emocional frente a la enfermedad o el seguimiento de dietas anticáncer. La especialista recuerda que, "en general, las sociedades científicas desaconsejan cualquier dieta específica que no esté basada en la evidencia clínica, lo que incluye a las dietas anticáncer, por su capacidad potencial de inducir déficit de micronutrientes, comprometer el estado nutricional y/o empeorar la desnutrición con lo que ello conlleva".

Además, ya sea como consecuencia del cáncer o de los tratamientos recibidos, "el paciente puede tener requerimientos calórico-proteicos, hídricos y de vitaminas, minerales y oligoelementos que no consiga cubrir a través de la alimentación oral y que, por tanto, deberíamos cubrir para evitar que desarrolle desnutrición relacionada con la enfermedad con las consecuencias que ello tendría: mayor tasa de complicaciones, mortalidad, estancia hospitalaria, costes sanitarios, entre otras".

Recomendaciones en terapia celular.

En las guías de práctica clínica de las sociedades científicas centradas en la nutrición clínica y metabolismo "no se recoge aún ninguna recomendación específica sobre el tratamiento con inmunoterapia CAR-T", señala Samara Palma. No obstante, sí se recogen recomendaciones para el paciente candidato a la terapia celular con progenitores hematopoyéticos. Las guías indican que el procedimiento en sí está asociado a un incremento de las necesidades calórico-proteicas y que por las

características del tratamiento y de la toxicidad digestiva puede ser necesario recurrir prácticamente a todas las modalidades del tratamiento médico nutricional (suplementos, nutrición enteral y nutrición parenteral) para garantizar el aporte de estas si es que la ingesta oral no es adecuada.

"Asimismo, también se recomienda que los pacientes mantengan su actividad física para minimizar en la medida de lo posible la pérdida de masa muscular que acontecen en el contexto de la desnutrición relacionada con la enferme-

dad", comenta. Hay que tener en cuenta que "la comida que ingerimos no es estéril, por el contrario, puede contener una pequeña proporción de microorganismos que podría ser potencialmente peligrosa en pacientes inmunodeprimidos", estado en el que pueden encontrarse estos enfermos a lo largo de

las distintas fases de su tratamiento. "Las dietas bajas en bacterias o dietas neutropénicas datan de la década de 1980 y tienen por objetivo minimizar la posibilidad de colonización del tracto digestivo por parte de microorganismo que pudieran estar en los alimentos", recuerda la portavoz de la SEEN para matizar que "sin embargo, esterilizar la comida no es fácil, y, desde luego, suele afectar a la palatabilidad del alimento y, por tanto, a la ingesta oral, ya de por sí comprometida en estos pacientes".

Hoy en día, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo "no recomienda esta dieta pasados los 30 primeros días del trasplante, debido a la falta de evidencia sobre los beneficios clínicos y al riesgo que conlleva para la ingesta oral y el estado nutricional".



ILUSTRACIÓN: GABRIEL SANZ

OTRO PASO DE LAS CAR-T EN EL TUMOR SÓLIDO

LLEVAR LAS CAR-T A LOS TUMORES SÓLIDOS ES UN OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL, EN ESPECIAL, EN AQUELLOS DONDE HAY ESCASAS OPCIONES TERAPÉUTICAS. UN ESTUDIO EN NEUROBLASTOMA INFANTIL ABRE UN CAMINO, QUE NO ESTÁ EXENTO DE MÚLTIPLES OBSTÁCULOS

POR SONIA MORENO
FOTO SHUTTERSTOCK

LA TERAPIA CAR-T PODRÍA sumarse al arsenal terapéutico de uno de los tumores infantiles de peor pronóstico. La revista *The New England Journal of Medicine* avanzaba en sus páginas los resultados de un estudio con células CAR-T en niños que sufrían neuroblastoma de alto riesgo. Los resultados del trabajo, realizado por el grupo de Franco Locatelli, del Hospital Pediátrico Niño Jesús, en Roma, apoyaban el beneficio de la terapia en estos enfermos, así como un perfil de seguridad similar al de otras terapias CAR-T.

Para Antonio Pérez-Martínez, jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, en Madrid, y experto en el manejo de esta terapia avanzada, los resultados alcanzados en el ensayo constituyen "un dato esperanzador en un grupo de pacientes donde la sobrevida a largo plazo no es superior al 10%". El trabajo del grupo italiano es un ensayo clínico en fase I/II con una terapia

CAR-T de tercera generación (4-1BB y CD28) dirigida a la diana GD2. En el ensayo se incluyó a un total de 27 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en recaída o refractario al tratamiento, alcanzando una probabilidad de estar vivo y sin enfermedad del 36% a los tres años con un perfil de seguridad adecuado, sin haber alcanzado toxicidad limitante de dosis, llegando hasta 10x10⁶/kg.

Como recuerda el especialista de La Paz, "el neuroblastoma de alto riesgo en recaída o refractariedad es una de las asignaturas pendientes de la oncología pediátrica".

El fármaco CAR-T construido para ese ensayo tiene como particularidades, según destaca este experto, el dominio extracelular GD2 (que expresan casi en exclusividad las células tumorales de neuroblastoma, además de otros tumores, como osteosarcoma y retinoblastoma, entre otros); los dominios intracelulares de señalización y amplificación con dos moléculas coestimuladoras (CD28.4-1BB.zeta), que amplifican la señalización y, por tanto, la potencia citotóxica, y, por otro lado, una especie de interruptor del tratamiento: el sistema inducible de caspasa (iCasp9) que permite la destrucción del CAR-T en caso de toxicidad amenazante para la vida, mediante la administración del fármaco rimiudicid (un análogo lipídico similar a tacrolimus).

La terapia CAR-T está demostrando en cánceres hematológicos que aquellos pacientes con menor carga tumoral se benefician más. Esto podría ser extrapolable a los tumores sólidos, tal como apunta este estudio, donde los pacientes con una menor carga tumoral tienen mejor supervivencia, indica Pérez-Martínez. Por lo que pacientes con estadios más tempranos de la enfermedad o con menos carga tumoral después de la quimioterapia puente citotóxica podrían beneficiarse de

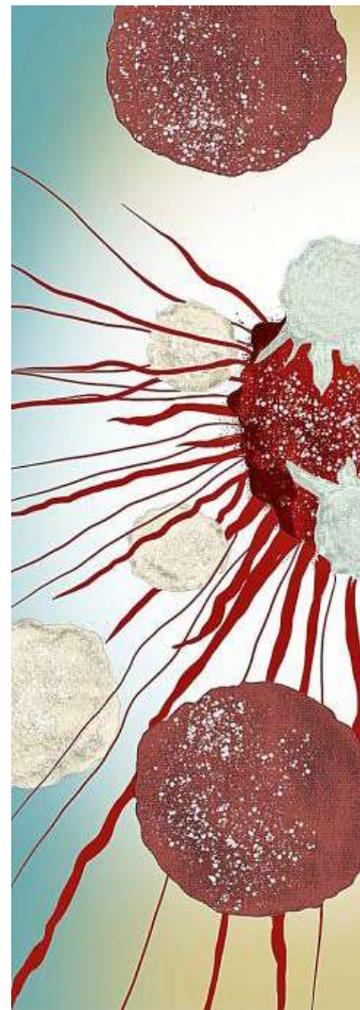
la inmunoterapia celular".

El trabajo abre una puerta a la esperanza de poder ensanchar las indicaciones de las CAR-T a más tipos de enfermedad oncológica, una vez que se han hecho imprescindibles en el tratamiento del cáncer hematológico. Pero para que la estrategia CAR-T pueda ser útil en tumores sólidos, recuerda el especialista, "primero tenemos que identificar a dianas cuasi exclusivas o específicas de los tumores sólidos. Actualmente, conocemos algunas que se están explorando en diferentes ensayos clínicos". De ellas, enumera las más importantes en los tumores cerebrales, que son GD2, HER2, B7H3 y NKG2DL; en neuroblastoma, GD2, PSMa y CD276; en sarcomas, CD276, FITC-E2, NKG2DL, GD2 y B7H3, y, finalmente, en blastomas, GD2, GPC3 y EGFR806.

Nuevas generaciones de CAR-T. Pero además de la diana que se reconoce por el dominio extracelular de la CAR-T, "es muy importante el dominio intracelular que confiere mayor actividad citotóxica y persistencia en el microambiente del tumor sólido, que es nocivo para el linfocito modificado".

Por eso, se está trabajando sobre "CAR-T de tercera generación (añadiendo un dominio intracelular a las células CAR-T clásicas de segunda generación, generalmente 4-1BB y CD134) o de cuarta generación (añadiendo sobre el linfocito CAR-T de segunda generación, la expresión de una citocina transgénica como IL12 o IL18)".

Con la identificación de dianas específicas y la construcción de nuevas generaciones de CAR-T, otros obstáculos que superar para que esta terapia avanzada sea efectiva en los tumores sólidos es contar con una adecuada localización y tráfico de estos linfocitos en el tumor sólido. También, expone, abordar el problema del microambiente tumoral, "que dificulta e



inhibe la acción de las células CAR-T, disminuyendo su capacidad de infiltración y su persistencia". Sin olvidar la solución a los fenómenos de escape tumoral, y a la posible toxicidad "al utilizar CAR-T más potentes y menos específicos (*on target off tumour effect*)". Como muestra ese estudio, y seguramente otros

NUEVAS EVIDENCIAS DE SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL TRASPLANTE DE CórNEA ARTIFICIAL

POR COVADONGA DÍAZ

UN GRUPO DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOL ha conseguido diseñar córneas artificiales para trasplante, incluyendo no solo la capa epitelial sino también el estroma, a partir de biomateriales y células madre, con un primer ensayo clínico que acaba de concluir. Con él han demostrado la seguridad del producto y han obtenido también indicios consistentes de eficacia, según explica Miguel Alaminos, catedrático de Histología e investigador principal del estudio, perteneciente al Grupo de Ingeniería Tisular de la Universidad de Granada y al Instituto de Investigación Biosanitaria de esta ciudad.

Las enfermedades de la cór-

nea son una de las principales causas de ceguera y se calcula que en el mundo unos 23 millones de personas padecen ceguera corneal. El tratamiento estándar en estos casos es el trasplante de córnea, una operación a la que se someten cada año más de 3.000 pacientes.

La primera córnea artificial fue creada por dicho grupo en 2006 y tras años de investigación preclínica y experimental inició en 2014 un ensayo clínico autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuyos resultados han sido ahora publicados.

El recorrido ha sido largo dadas las férreas exigencias de se-



Los ensayos han dado lugar al desarrollo de un material biocompatible.

UNA PRODUCCIÓN MÁS AGIL ACORTA EL TIEMPO DE 'VENA A VENA'

POR REDACCIÓN

UNO DE LOS OBJETIVOS PARA OPTIMIZAR la terapia CAR-T es acortar los tiempos de producción del medicamento. Arañar unos días al periodo que va de vena a vena se ha demostrado importante en las tasas de respuesta a la terapia. Así lo mostraba un trabajo en la última reunión de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), donde con datos de uso en vida real, se constató que un menor tiempo de espera en los pacientes tratados con la CAR-T axicabtagén ciloleucel (axi-cel) se asociaba a mejores resultados (un 60% de respuesta completa con una mediana de seguimiento de 24,2 meses).

Ahora, un nuevo trabajo muestra cómo esos tiempos se han logrado acortar en la fabricación de axi-cel. Los datos presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT), celebrada en París, indican que la mediana de tiempo para la fabricación de axi-cel ha pasado de 25 a 19 días de mediana en Europa.

El tratamiento está indicado en pacientes con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario (LBDCG R/R). El análisis presentado en este congreso europeo inclu-



ye datos de 2.432 pacientes europeos con LBDCG en recaída o refractario que se sometieron a leucaféresis y que recibieron axi-cel entre el 6 de septiembre de 2020 y el 5 de septiembre de 2022 en diferentes centros de tratamiento de la Unión Europea, Reino Unido, Suiza e Israel. Estos resultados se compararon con los recabados de otros 1.115 pacientes europeos que se sometieron al mismo proceso entre el 6 de septiembre de 2018 y el 5 de septiembre de 2020.

Los datos también muestran una reducción en la mediana de tiempo de producción para los pacientes europeos con LBDCG R/R, en comparación con los 25 días de producción en el análisis inicial de 2 años en 2020.

También se observó una mejora en la tasa de éxito de la administración desde el periodo inicial de 2 años (99% frente a 96%). Además, el número de pacientes incluidos en el último análisis de dos años aumentó más del doble. El tiempo de fabricación se define como el tiempo desde el día de la leuco-

McDonald, comenta al respecto: "Este nuevo análisis refuerza nuestros datos globales en relación con la fabricación y se muestran coherentes con nuestra tasa de éxito en las entregas. La investigación reafirma que los tiempos de fabricación pueden estar asociados a unos mejores resultados para los pacientes".

De hecho, el menor tiempo desde la recogida de los linfocitos a su infusión, previa manipulación, mostró en el análisis presentado en la reunión de la ASH una tasa de respuesta completa para los pacientes con menos de 28 días o 28-39 días de tiempo *vein-to-vein*, del 60% y de supervivencia global del 61%, en contraste con una tasa de respuesta completa del 50% entre los pacientes con un tiempo de 40 días o más. La tasa de supervivencia global a los 24 meses fue del 53% entre los pacientes con un tiempo de espera desde la leucaféresis hasta la infusión de hasta 39 días frente al 38% entre los pacientes con un tiempo de al menos 40 días.

El director de Trasplante de Sangre y Médula e Inmunoterapia Celular en el Centro del Cáncer Moffitt, Frederick L. Locke, expuso al respecto que "mediante estos datos de uso en vida real se aclara todavía más el impacto positivo que puede tener un tiempo más corto *vein-to-vein* en los resultados de los pacientes".

El especialista instaba a realizar estudios adicionales para comprender mejor el impacto del tiempo en los resultados del tratamiento en el contexto de otras características pronósticas, como la necesidad de una terapia *punteo* y la carga tumoral. "Es importante, tanto para los especialistas que solicitan una derivación a tratamiento CAR-T como para los que lo manejan, comprender el impacto potencial del tiempo perdido cuando buscan el mejor resultado posible".

féresis hasta el día de la disposición del lote de axicabtagén ciloleucel, fabricado a partir de material de aféresis fresco. La tasa de éxito de entrega se define como el porcentaje de pacientes a los que se les envió un lote respecto al número total de pacientes que realizaron leucoféresis en un determinado periodo de tiempo (excluyendo los lotes de pacientes en proceso y los pacientes retirados).

El director global de Operaciones Técnicas de Kite, Chris

próximos, "la inmunoterapia celular adoptiva es una herramienta muy prometedora, ante la que hay mucho entusiasmo, pero aún somos conscientes de que tiene muchos obstáculos que superar, principalmente científicos, pero también de otro tipo como de manufactura, de regulación y económicos".

guridad que deben pasar este tipo de productos de terapias avanzadas antes de comenzar a ensayarse en humanos.

En este primer ensayo clínico multicéntrico han participado cinco pacientes con visión muy reducida debido a úlceras corneales crónicas, a quienes durante los años 2014 y 2015 se procedió a implantar la córnea artificial diseñada por los investigadores del grupo de Granada. Los pacientes tenían entre 30 y 75 años de edad y fueron trasplantados en los hospitales Clínico San Cecilio, Universitario Virgen de las Nieves y Universitario Virgen Macarena. "Hoy podemos afirmar, después

de varios años de seguimiento, que la córnea artificial que hemos diseñado ha mostrado eficacia y seguridad, superando con éxito las exigencias requeridas para su futura utilización como medicamento de terapias avanzadas", ha destacado Alaminos.

Tratamientos espaciados por trimestres. Debido a la complejidad de este tipo de ensayos clínicos, las córneas artificiales fueron implantadas a los pacientes con una diferencia de tres meses en cada caso, para ir comprobando si se producían efectos adversos o complicaciones relevantes. El último implante se realizó en

el año 2015. El estudio, tras un seguimiento de cinco años de cada paciente, ha sido publicado en la revista científica *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

La conclusión es que esta terapia avanzada ha demostrado su bioseguridad, que era el objetivo principal del estudio, pero también ha revelado indicios de eficacia, dado que se ha reducido la inflamación y neovascularización, al tiempo que ha mejorado la funcionalidad de la córnea y la calidad de vida de los pacientes.

Alaminos precisa que, dado el objetivo inicial del estudio, los primeros pacientes incluidos en el ensayo eran casos con daño

corneal grave, "no solo por úlcera corneal sino también con desprendimiento de retina, glaucoma o daño del nervio óptico, según los casos y aun así se ha visto que con el trasplante, las córneas mejoraron parcialmente su transparencia y su función".

Los resultados son "prometedores, pues el implante ha mostrado ser altamente biocompatible y, además, los cinco pacientes, cuya visión era casi residual, refieren haber mejorado sus síntomas", indica el investigador. Uno de los principales valores de este estudio y que lo diferencia de otras líneas de investigación en marcha es

que no se ha trabajado únicamente con cultivo de células del epitelio de la córnea, sino que se ha generado una córnea lamelar anterior, con diferentes capas.

La experiencia del Departamento de Histología de la Universidad de Granada, que lleva dos décadas trabajando en ingeniería tisular para la fabricación de distintos tipos de tejidos y productos, ha sido clave en los resultados conseguidos. Para su fabricación han extraído células limbares de la propia córnea humana (limbo esclerocorneal), donde se localizan las células madre, y procedido a su cultivo para obtener células epiteliales y estromales.

NEKANE MURGA,
DIRECTORA DE PLANIFICACIÓN,
ORDENACIÓN Y
EVALUACIÓN SANITARIAS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD
DEL GOBIERNO VASCO

TERAPIAS CAR-T: SIGUIENTES PASOS



el manejo de los CAR-T exige un abordaje multidisciplinar, que incluye a hematología, medicina intensiva, neurología, farmacología clínica e inmunología, entre otros. Recursos humanos y técnicos, que permitan trabajar en el proceso de forma integral. Los centros de referencia deben potenciar la coordinación y optimización de la derivación de pacientes candidatos en las fases iniciales, actuar como consultores con sesiones clínicas conjuntas y profesionales referentes accesibles. Los comités de evaluación de las terapias revisarían periódicamente su actividad y procedimientos para buscar acciones de mejora y reducir los tiempos en que dan respuesta a los aspectos administrativos, dado que la demora en la atención es un punto crítico para el resultado.

El paciente y sus familiares deben estar informados de las alternativas y riesgos, y apoyados para reducir la repercusión psicológica y económica del traslado a un hospital autorizado.

Junto a la actividad asistencial no podemos olvidar la importancia de la investigación y la evaluación. Aumentar la participación en ensayos de los centros en red, facilitando los criterios de elegibilidad y creando plataformas informáticas de comunicación entre centros que faciliten el reclutamiento y seguimiento. En la evaluación se requieren infraestructuras adecuadas para la recopilación y análisis de datos, registrando los resultados en vida real y monitorizando la seguridad. Desde el punto de vista económico, son medicamentos de alto coste, sujetos a un pago por resultados, que debe tener en cuenta el valor sanitario y social. La financiación por la sanidad pública exige transparencia y que la fijación de precio se realice por una metodología estandarizada.

Estamos en los primeros pasos de estas terapias, por lo que es momento de intentar prepararnos para futuros escenarios. Todos los implicados debemos realizar una reflexión estratégica multidisciplinar, e implicar a los agentes clave para recomendar acciones y optimizar el acceso, la administración, la financiación y la evaluación.

LOS AVANCES EN BIOMEDICINA ESTÁN dando la oportunidad de generar nuevos tratamientos, una nueva medicina basada en la modificación genética, las terapias celulares y en la ingeniería de tejidos que pueden incluso combinarse entre ellas o con dispositivos médicos o materiales innovadores. Las terapias CAR-T consisten en modificar genéticamente el sistema inmune del paciente y al reinfundirlo se logra que sea eficaz, con una mínima toxicidad.

Frente a la oportunidad que brindan estos nuevos tratamientos, los sistemas sanitarios públicos nos enfrentamos a diferentes retos en diversos ámbitos, no solo a nivel económico sino también asistencial y regulatorio. Es prioritario garantizar la equidad en el acceso. Acercar las terapias al paciente, pero definiendo centros de referencia, garantizando el volumen de casos y la experiencia. Estos centros deben estar preparados para poder llevarlos a cabo con seguridad y calidad, obteniendo los mejores resultados para los pacientes.

La designación de centros para usar CAR-T es un proceso riguroso, en el que se evalúan de forma competitiva diferentes criterios y estándares, por lo que el primer paso es identificar los requisitos para comenzar el proceso de preparación, y tras el análisis de situación, proceder aplicando las mejoras necesarias. La formación debe abarcar a los diferentes profesionales implicados, desde farmacéuticos a médicos y enfermería, ser individualizada e impartirse de forma continuada.

Lograda la autorización,

**ESTAMOS EN
LOS COMIENZOS DE ESTAS
TERAPIAS. ES
MOMENTO DE
PREPARARNOS
PARA FUTUROS
ESCENARIOS**

TRABAJAMOS CADA DÍA PARA OFRECER a nuestra ciudadanía la mejor sanidad pública y ello implica esforzarnos al máximo para contar con los mejores profesionales y tratamientos. La apuesta de Galicia por las terapias avanzadas y los tratamientos innovadores es más que evidente.

Queremos ser los primeros en aplicar protonterapia a nuestros pacientes dentro del sistema público. El Servicio Gallego de Salud, una vez más, es pionero. Aplicar radiación directa a tumores y destruir las células cancerosas, afectando lo menos posible a los órganos y tejidos, ese es el objetivo. Tendremos el primer centro público de protonterapia de España. La investigación en esta disciplina jugará también un papel fundamental en el centro gallego de protonterapia, con un ciclotrón específico destinado a proyectos de investigación en el ámbito de la física y la clínica. Agradecer, en este punto, la colaboración de la Fundación Amancio Ortega.

La posición preferente de nuestra comunidad en medicina genómica, nanomedicina, el descubrimiento de fármacos y la investigación oncológica nos hacen querer ir aun más allá.

Tenemos ocho vías rápidas para la atención de distintos procesos oncológicos: mama, colon, próstata, pulmón, vejiga, cabeza y cuello, melanoma y endometrio. Disponemos de los mejores cribados, la mejor cirugía de precisión, medicina personalizada y terapias avanzadas, y solo un objetivo: prevenir y sanar o aumentar la supervivencia.

Así, la creación del centro público de producción de terapias avanzadas sitúa de nuevo a nuestra comunidad como referente, tanto en la producción de terapias, como en la investigación de estos tratamientos. Quiero destacar el enorme esfuerzo y trabajo que hay detrás de éste, y otros muchos proyectos médicos.

Fue en noviembre de 2020 cuando el Parlamento de Galicia aprobó la iniciativa que solicitaba un centro de terapia CAR-T en nuestra comunidad. Un año después, ya teníamos presupuesto y un convenio firmado con la Universidad de Santiago de Compostela para fijar la localización del centro de investigación al que se sumaron, después, las otras dos universidades gallegas. Firmamos después un acuerdo con el Hospital Clínic de Barcelona para llevar a cabo un ensayo clínico con el fármaco CAR-T desarrollado en este hospital y en noviembre de 2021, licitábamos el equipamiento para la fabricación de la terapia celular CAR-T y los pasos se fueron sucediendo.

La creación del centro de producción de terapias avanzadas ha sido una de las grandes apuestas para el uso en Galicia de los fondos europeos React, con una inversión de algo más de 2,5 millones de euros y que incluye la reforma, adquisición de equipamiento y la contratación de personal de alta cualificación. Estamos deseando incorporar a la cartera de servicios nuevas terapias avanzadas para los pacientes del sistema gallego de salud. Contamos con que el centro esté funcionando dentro de un año.

Galicia dispondrá de una unidad cooperativa de investigación en terapias avanzadas, lo que permitirá aprovechar las sinergias entre los distintos grupos, institutos y centros de investigación de Galicia, como GAIN y ACIS, y las tres universidades gallegas.

La puesta en marcha de este centro es un gran paso adelante, pero no debemos olvidar que Galicia ya tiene un recorrido en la lucha contra el cáncer. Nuevos tratamientos, fármacos, terapias, seguimiento asistencial del paciente y prevención. En Galicia, la prevención se escribe con letras mayúsculas, gracias a un plan de cribados muy importante que nos permite ir por delante del desarrollo de la enfermedad. Cribado de mama, colorrectal y de cérvix, al que añadimos un plan de prevención en pulmón y próstata a través del *big data*. Seguimos siendo muy ambiciosos en este campo y para ello hemos incrementado un 70% la partida para cribados, del presupuesto de la Xunta, hasta alcanzar los 2,6 millones de euros.

Así trabajamos en Galicia, con tesón e ilusión, dotándonos de los mejores equipamientos para que nuestros profesionales puedan seguir salvando vidas, o mejorando su calidad de vida. Mi agradecimiento a todos ellos y ellas.

JULIO GARCÍA COMESAÑA,
CONSELLEIRO DE SANIDADE DE
LA XUNTA DE GALICIA

EL FUTURO YA ES PRESENTE EN GALICIA



GALICIA ES REFERENTE DE NUEVO CON LA CREACIÓN DEL CENTRO PÚBLICO DE PRODUCCIÓN DE TERAPIAS AVANZADAS