

DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, OCTUBRE 2023

UNO DE LOS SOCIOS DE

 **GILEAD**
Creating Possible

 **Kite**
A GILEAD Company



**CAR-T: ESCALANDO
HACIA LAS
PRIMERAS LINEAS
TERAPEUTICAS**

LAS CAR-T

ESCALAN POSICIONES

Los últimos datos revelan su beneficio en líneas más tempranas de tratamiento y en nuevas indicaciones, al tiempo que los resultados en vida real confirman el beneficio demostrado en los ensayos clínicos. Otra línea de investigación que está dando sus frutos es la identificación de factores pronósticos de eficacia y toxicidad. De cara al futuro, destacan los avances en la identificación de nuevas dianas presentes en el microambiente tumoral que reduzcan recaídas y el desarrollo de terapias alogénicas y aplicables a los tumores sólidos

TEXTO NAIARA BROCAL
ILUSTRACIÓN SHUTTERSTOCK

LAS CAR-T SIGUEN REVOLUCIONANDO la oncohematología con la publicación periódica de resultados que muestran sus beneficios en líneas cada vez más tempranas y con datos de su utilización en condiciones reales que corroboran los beneficios demostrados previamente en los ensayos clínicos.

Un panel internacional de expertos, nacionales e internacionales, se dieron cita a comienzos de octubre en Madrid en el V Curso de Inmunoterapia y Terapia Celular en Onco-Hematolo-

gía, organizado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Red Española de Terapias Avanzadas, Terav, del Instituto de Salud Carlos III, en el que analizaron sus nuevas indicaciones, el hallazgo de nuevas dianas y la identificación de factores pronósticos de eficacia y toxicidad. Más allá de la ciencia, el acceso de los pacientes sigue siendo uno de los principales retos cuando se habla de CAR-T.

Dentro de los cánceres de la sangre, el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el tipo de linfoma más agresivo y el ejemplo más paradigmático

de cómo la terapia celular ha cambiado la historia natural de la enfermedad. "Hoy día se dispone de muchos datos consolidados del beneficio de las células CAR-T en pacientes con LBDCG de difícil tratamiento que han fracasado, al menos, a dos líneas previas", asegura Anna Sureda, del Instituto Catalán de Oncología (ICO).

Advierte de que a los ensayos pivotaes de fase II que evaluaron la eficacia y la toxicidad en tercera línea o más de las terapias celulares CAR-T se están sumando datos del mundo real que han corroborado los resultados del desarrollo clínico.

Pero además, "tenemos datos de estudios prospectivos que indican el beneficio de axicabtagén ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel (tisa-cel) en pacientes con enfermedad refractaria primaria o en recaída temprana". Son resultados, apunta Sureda, de sendos ensayos clínicos "aleatorizados y de fase III".

FACTORES PRONÓSTICOS. Otro de los hallazgos más significativos en el abordaje del LBDCG es la identificación de factores pronósticos que tienen impacto en la eficacia y la seguridad de las CAR-T. Un campo de investigación en el que "siguen produ-

ciéndose avances".

En linfoma del manto, otro linfoma no Hodgkin pero de tipo indolente, hay resultados a largo plazo "muy prometedores" con brexucabtagén autoleucel (brexu-cel). "Tenemos los resultados de un análisis retrospectivo que indican que es mejor que el tratamiento estándar en estos pacientes. Son datos del mundo real que están replicando los resultados que se están obteniendo de ensayos pivotaes", sostiene la experta.

También, afirma, hay resultados prometedores de las CAR-T contra CD19 en linfoma folicular refractario o en recaída,

NUEVAS GENERACIONES DE CAR-T

Dos de las principales nuevas fronteras de la investigación con CAR son el desarrollo de terapias alogénicas y aplicables en tumores sólidos, Paolo Dellabona, del Instituto Científico San Rafael, en Milán (Italia), ponente en el encuentro de la SEHH y la Red Terav, tiene resultados alentadores *in vitro* e *in vivo* con células iNKT (células NKT invariantes). Estas células iNKT controlan la progresión del tumor actuando en el microambiente inmune tumoral en cánceres como el melanoma, la leucemia linfocítica crónica, el neuroblastoma, el cáncer de páncreas, próstata y colon. Dellabona presentó datos de la terapia con células iNKT diseñadas con un receptor de células T específico de antígeno tumoral que tiene una doble función, ya que reconocen específicamente antígenos restringidos por CD1d y MHC, “lo que mejora de forma significativa el control tumoral”. Por otra parte, en la búsqueda de una CAR-T altamente eficaz, el equipo de Uta Höpken, del Centro Max-Delbrück de Medicina Molecular en Berlín, ha centrado sus esfuerzos en la nueva diana CXCR5. Según la experta, el análisis de muestras de linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto revela una alta expresión de CXCR5. Además, una terapia celular dirigida contra esta diana no solo ataca las células B del linfoma no-Hodgkin, sino también las células T auxiliares foliculares colaboradoras del tumor. Los resultados *in vitro* y en animales de Höpken muestran que su CAR-T aniquila las células de linfomas no Hodgkin de células B transportadoras de CXCR5. Junto con el Charité, también en Berlín, su centro planea un ensayo de fase I con su CART-T en linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario.

CAR-T académica ARI-0002, del Clínic-Idibaps, pero aun así, con respecto a las CAR-T comerciales, “necesitamos tener acceso en el futuro”, alerta. “Y por supuesto, tenemos que investigar en otros abordajes que vengan a complementar y mejorar la seguridad y la eficacia”.

Para José María Moraleda, coordinador de la Red Terav, el mieloma es un caso claro de la necesidad de investigar las CAR-T en fases más iniciales de la enfermedad: “La idea es adelantar un tratamiento muy eficaz a primeras líneas para obtener el máximo rendimiento”.

Las CAR-T en esta indicación se ha relegado a pacientes altamente tratados, gracias al amplio abanico de terapias disponibles. Por eso, agrega Moraleda, frente a enfermedades como el LBDCG y la LLA, “aunque los resultados de las CAR-T no sean tan brillantes, son extraordinarios tratándose de una enfermedad tan avanzada”.

EN LLC DE ALTO RIESGO.

En leucemia linfocítica crónica (LLC), Julio Delgado, del Clínic de Barcelona, anuncia que se espera la aprobación de lisocabtagén maraleucel (liso-cel). “Con suerte, tendremos una terapia comercial aprobada”, expone el especialista, que resalta que esta terapia tiene “resultados alentadores en pacientes con LLC de alto riesgo”. Asimismo, la CAR-T académica ARI-0001 ha demostrado “una duración notable de la aplasia de células B y cierta actividad”. Sin embargo, “incluso con las CAR-T, la transformación de Richter sigue siendo un desafío”. Frente a las “frecuentes” recaídas post-CAR-T CD19 negativas, las CAR-T duales, expuso, podrían ser la solución.

Una CAR-T dual es ARI-0003, dirigida contra CD19 y BCMA.

En enero está previsto que comience un ensayo multicéntrico de fase I en linfoma no Hodgkin en recaída o refractario, como LBDCG que han recaído tras la terapia CAR-T anti-CD19, linfoma de Burkitt o linfoma agresivo inelible para CAR-T comercial anti-CD19.

Moraleda comprende que el desarrollo de CAR-T duales “es una estrategia muy inteligente”: “En el futuro es de esperar que haya más CAR-T dirigidas a varias dianas”. Sobre todo, señala, como una vía que permita rescatar a más pacientes gracias a una acción más efectiva sobre el microambiente tumoral y de cara a la aplicación de CAR-T en tumores sólidos.

“pero necesitamos resultados del seguimiento a largo plazo”.

Las CAR-T anti-CD19 tisa-cel y brexu-cel están aprobadas en Europa para leucemia linfoblástica aguda (LLA) refractaria o en recaída. Nicolas Boissel, del Instituto de Investigación San Luis, de la Universidad de París, destaca la importancia de los resultados en condiciones reales de uso, y señala que, por ahora, el mayor volumen de datos corresponde a tisa-cel y que en el corto plazo se esperan nuevos resultados con brexu-cel.

En LLA se han producido avances importantes en la identificación de los factores que se

asocian con recaídas post-CAR-T, tanto negativas (alta carga tumoral, tratamiento previo con blinatumomab, resultado positivo en las pruebas de detección de la enfermedad mínima residual), como positivas (baja carga tumoral, baja persistencia de la CAR-T y dosis más bajas).

Si bien, el abordaje con CAR-T en LLA “tiene muchas preguntas pendientes”. A juicio del experto son, sobre todo, “el impacto de la terapia puente y de la linfodepleción, las indicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas post-CAR-T en situaciones como la pérdida de la aplasia de células

B, un resultado positivo en la detección de la enfermedad mínima residual o el fallo previo a blinatumomab”.

SEGURIDAD. Asimismo, según Delgado, “se necesitan nuevas estrategias para mejorar la seguridad y reducir la resistencia primaria y los mecanismos de escape”. Una línea en la que se exploran la aplicación de diferentes tipos de células, el papel de la linfodepleción y la quimioterapia citorreductora, la profilaxis del síndrome de liberación de citoquinas o la combinación de CAR-T con inhibidores del punto de control inmunitario.

En mieloma múltiple, María Victoria Mateos, presidenta de la SEHH y especialista en el Hospital de Salamanca, comprende que “la limitación más importante en Europa es el acceso a las CAR-T anti-BCMA”. Esas terapias forman parte del tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad refractaria o que han recibido al menos tres líneas de tratamiento. Actualmente están aprobadas idecabtagén vicleucel (ide-cel) y ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel), “pero la investigación continúa para su uso más temprano, incluida la primera línea”.

En España está disponible la

Lleva diez años trabajando con las CAR-T en uno de los centros oncológicos más prestigiosos: el oncohematólogo Miguel Ángel Perales comparte en esta entrevista su experiencia y visión sobre la terapia avanzada

TEXTO SONIA MORENO
FOTOS SONIA TRONCOSO

A FIRMA QUE LA TERAPIA CAR-T ha transformado su trabajo diario con los pacientes. El oncohematólogo Miguel Ángel Perales comenta que “nunca había visto que un linfoma desapareciera en un paciente refractario como lo consigue la terapia CAR-T”. Recuerda un caso concreto, un joven que había recibido ya varias líneas de tratamiento y tenía un tumor “del tamaño de un melocotón” en el cuello; a los 28 días de la infusión, la mejora saltaba a la vista, “fue impresionante”. Expresa también su preocupación por los pacientes que no pueden acceder a la terapia. Podría decirlo con la misma claridad en cualquier de los cinco idiomas que habla: aprendió nuestro idioma de su padre español; criado en Bélgica, donde obtuvo su licenciatura en Medicina, en la Universidad Libre de Bruselas, habla francés, neerlandés y alemán. El resto de su carrera se ha desarrollado en Estados Unidos, donde ejerce como director del Programa de Trasplante de Médula Ósea del adulto en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York.

Apunta sus reservas sobre ciertos aspectos del sistema regulatorio actual que pueden dificultar la innovación en este tipo de tratamientos. “No tengo la solución”, se sincera, “pero hay que señalar el problema para abordarlo”. Es, de hecho, una de sus iniciativas como presidente de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (Astct).

PREGUNTA. Según su experiencia con las células CAR-T, ¿qué están aportando en el tratamiento del cáncer hematológico?

RESPUESTA. La situación aquí, en Estados Unidos, es diferente a la de España, por lo menos en lo que respecta a lo que podemos utilizar. En nuestro centro llevamos administrando la terapia CAR-T desde que se aprobó, en 2017, si bien antes ya habíamos

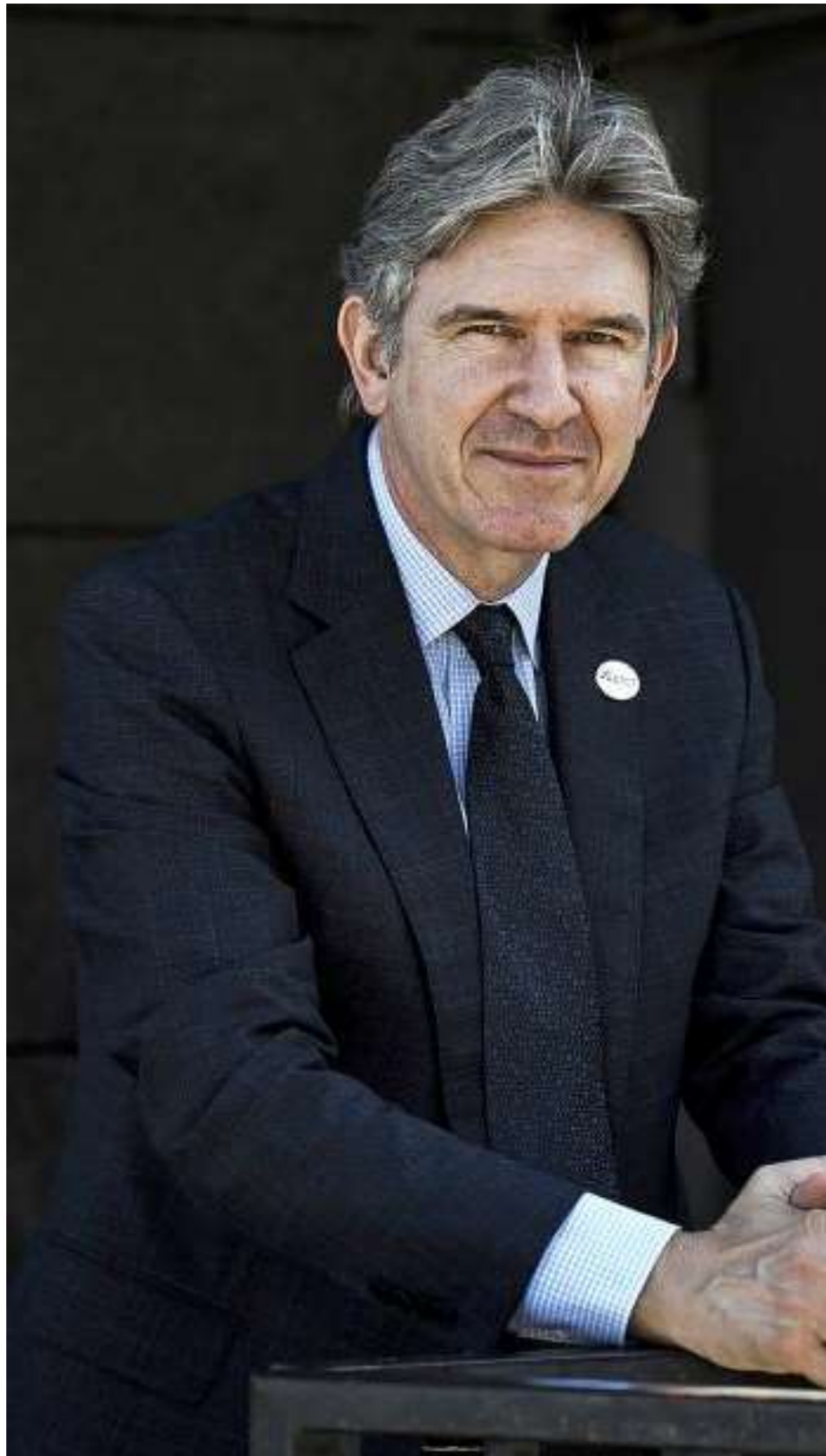
participado en ensayos, por lo que nuestra experiencia se remonta a unos diez años. En EEUU lo usamos de forma muy frecuente en leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y, más recientemente, a partir de una nueva aprobación, en adultos. En linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) está aprobado en segunda línea de tratamiento para pacientes que recaen pronto (primeros 12 meses) o en los refractarios a la primera línea. También en los que recaen y no pueden recibir trasplante autólogo, que anteriormente era el abordaje estándar. Además, la terapia CAR-T está indicada en linfoma de célula del manto y en el folicular. En mieloma múltiple, se indica en diferentes líneas. En Europa, tras la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), cada país tiene un ritmo de incorporación diferente, por lo que se puede dar el caso de España, donde la CAR-T para linfoma del manto, que nosotros llevamos administrando a bastantes pacientes desde hace tres años, aún no tenga financiación. Lo mismo ocurre en el LBDCG en segunda línea, que aún no ha llegado a España. En mi consulta yo hago trasplante alogénico e inmunoterapia celular, y un 90% de los pacientes con linfoma que reciben células CAR-T están en segunda línea terapéutica. Es muy difícil decirle a un paciente que va a recibir un tratamiento sabiendo que hay otro que aporta más supervivencia.

R. Así que la superioridad está clara...

R. Y no solo en la clínica. Hicimos un estudio sobre la coste-eficiencia de axi-cel [axicabtagén ciloleucelen] en segunda línea para LBDCG. Comparamos con los datos de los pacientes que recibían las líneas siguientes, hasta siete u ocho en algu-



Algunas trabas regulatorias a los ensayos pueden comprometer el avance en la innovación”



“Un 90% de los pacientes que tratamos con células CAR-T por linfoma las reciben en segunda línea”

MIGUEL ÁNGEL PERALES
Director del Programa de Trasplante
de Médula Ósea adulto en el MSKCC

nos casos, y constatamos que más del 55% de los pacientes en el grupo control acaban recibiendo una terapia CAR-T. Así que la diferencia es 'CAR-T ahora o después'; pero si la recibes después, la supervivencia global baja y necesitas administrar otros tratamientos. En definitiva, poner CAR-T antes resulta más económico. Nuestro estudio estaba sostenido por una compañía, pero otro grupo independiente de investigadores del City of Hope llevaron a cabo un trabajo parecido con resultados muy similares a los nuestros, y que publicaron en *Blood*. Nosotros queremos repetir ahora el estudio con datos de supervivencia actualizados.

R. ¿Qué supervivencia se estima para LBDCG en segunda línea?

R. En lo ensayos se sitúa en torno al 50%. El paciente ha recibido menos tratamientos y, dado que las células CAR-T se fabrican con linfocitos autólogos, es de esperar que se encuentren en mejores condiciones que las células que ya han visto 20 líneas de tratamiento. De hecho, se observa en segunda línea algo más de eficacia y de supervivencia. Pero para mí es insuficiente, me gustaría estar más cerca del 100%. Aún falta mucho por hacer.

R. Entre esos avances necesarios se encuentra la determinación de factores pronósticos: ¿cómo identificar precozmente quiénes van a necesitar una CAR-T?

R. Sobre eso hay bastante discusión actual. Por un lado, se encuentran los factores de riesgo biológicos como, por ejemplo, presentar doble *hit*, pero también está el papel que juega la imagen PET después de los ciclos de quimioterapia. Últimamente, gana fuerza como factor pronóstico el ADN circulante tumoral (ADNct), del que algunos trabajos sugieren que pue-

→

“Hay que acercar esta terapia a más pacientes: la mayoría de la población mundial no tiene acceso”

de ser mejor que la PET. El problema del ADNct es que no hay consenso sobre cómo se mide mejor, y si bien se incluye en los ensayos, la FDA no lo considera una prueba válida para otorgar una aprobación.

R. Otro aspecto de mejora es el desarrollo de las CAR-T alogénicas, ¿están cerca de la clínica?

R. Hay muchos estudios, diría que demasiados, centrados en CD19; la ventaja es que esa diana puede aplicarse en diversas enfermedades. Las CAR que usan células NK hasta ahora no han tenido mucho éxito. Algunos se han construido con bancos de células NK derivadas de células de pluripotencialidad inducida (iPSC), obtenidas por reprogramación genética de la piel. Biológicamente se trata de un proceso muy interesante, pero los resultados clínicos no han sido muy prometedores. También se han estudiado otros productos de CAR-NK del MD Anderson, que publicó una pequeña serie de pacientes tratados en *NEJM*, pero no ha habido seguimiento ni más información.

R. ¿Y las CAR alogénicas con linfocitos T?

R. Hay varias compañías interesadas en su desarrollo; algunas usan el sistema de edición TALEN y otras, CRISPR. Yo soy médico, lo que me importa es el resultado clínico. La tecnología en el laboratorio puede ser espectacular, pero al final del día quiero ver el resultado en mi paciente.

R. ¿Y qué sugieren los estudios?

R. Con la terapia CAR-T alogénica se están viendo resultados preliminares en linfoma que parecen prometedores, y se avanza en mieloma múltiple frente a BCMA, si bien también con datos preliminares de momen-

“

Soy médico: el proceso biológico en que se basa una terapia puede ser espectacular, pero al final del día, lo que quiero es ver un resultado positivo en mi paciente”



to. Todo apunta a que en realidad la obtención de la terapia CAR-T alogénica va a impactar en la logística, al acortar los tiempos de obtención del producto: en EEUU, axi-cel está listo para el linfoma en unas dos semanas y media (17 días), otros productos se demoran aún más. Si fueran células alogénicas no habría que esperar tanto, al margen de que, como comentaba, las células empleadas no habrían sufrido las terapias previas. Pero para que la terapia CAR-T alogénica se apruebe, debe demostrar en ensayos que es mejor que la autóloga o al menos parecida, porque cuenta con la ventaja de la logística. El problema es que las CAR-T autólogas están aprobadas en segunda línea en linfoma, por lo que es muy difícil encontrar pacientes que las reciba en tercera línea o siguientes. La FDA les ha dicho a las empresas que están desarrollando nuevas CAR-T, alogénicas o no, que han de llevar a cabo estudios en la tercera línea o más, similares a los pivotaes (*Zuma*, *Juliet* o *Transform*). Pero ya no hay pacientes que encajen en ese tipo de estudios. Es un problema regulatorio que podría verse como un impedimento a la innovación. Si la eficacia estuvieran en el 80-90% ni nos lo plantearíamos, invertiríamos en otra cosa, pero como estamos en el 50%, sabemos que hay margen de mejora. Y para ello es necesario tener una CAR-T biológicamente mejor y superar trabas regulatorias.

R. Como presidente de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular, ¿es un tema que le preocupa?

R. Está entre mis iniciativas. Mantendremos discusiones de trabajo con los diferentes agen-

tes implicados, incluyendo la agencia [FDA], para ver cómo superar esta cuestión.

R. ¿Cuál es su propuesta?

R. No tengo la solución, es un tema complejo. Como yo lo veo, los impedimentos regulatorios a la innovación conseguirán que las empresas dejen de innovar. Invierten mucho dinero en el desarrollo de productos, y si luego ven que no llegan al mercado habrá un momento en que dejarán de hacerlo.

Por otro lado, también quería mencionar que se está trabajando en CAR-T autólogas para acortar el tiempo de producción. Hasta el punto de que si logran acortarlo a una semana, la modalidad alogénica perdería una de sus grandes ventajas. Y otro modelo interesante es el de las CAR-T académicas, algo muy específico de España, que he tenido la oportunidad de seguir de cerca, pues para el ensayo ARI 0001 del Clínic estuve en el comité de supervisión de seguridad de datos [DSMB, por sus siglas en inglés], un grupo de expertos independiente encargado de controlar la seguridad del estudio y proteger al paciente. En EEUU, ese modelo está menos desarrollado, probablemente por razones económicas y por nuestro sistema sanitario, que es muy diferente del sistema público español.

R. Antes ha comentado que más que el proceso biológico, al final del día le importan los pacientes, el resultado clínico. ¿Qué han aportado estos tratamientos a la calidad de vida de los pacientes?

R. Hay estudios en los ensayos en fase III donde se observa que la recuperación de la calidad de vida es más rápida con las células CAR-T que con el trasplante autólogo. Se ha publicado, tanto para el *Zuma* como para el *Transform*, que la mayoría de los pacientes, independientemente de la toxicidad aguda (síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad, cuyo manejo es mucho mejor hoy que en 2017), se recuperan con gran rapidez. A largo plazo van mejor.

Además, es de esperar que la terapia CAR-T llegue a nuevas indicaciones: los resultados en lupus, por ejemplo, son muy interesantes, con la ventaja de que la CAR-T puede ser un tratamiento único, en lugar de crónico. También es importante acercarla a más personas. Hemos hablado de EEUU y Europa, pero lo cierto es que la mayoría de la población mundial no tiene acceso. En Sudamérica, por ejemplo, empiezan ahora. El acceso será más o menos complicado en nuestros países, pero en muchos otros no hay nada.

TERAPIA GÉNICA PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA

LA CLÍNICA CLEVELAND HA INFUNDIDO A una paciente con miocardiopatía hipertrófica una nueva terapia génica. La enfermo ha recibido el tratamiento en el contexto de un ensayo clínico pionero, según ha comunicado el hospital estadounidense.

Las mutaciones del gen de la proteína C3 fijadora de miosina (*MYBPC3*) son la causa genética -al margen de otras causas como la edad y la hipertensión, entre las conocidas- más común de miocardiopatía hipertrófica. La terapia génica se ha diseñado para administrar un gen *MYBPC3* funcional al músculo cardíaco mediante la infusión única con un virus adenoasociado como vector.

El objetivo es que el nuevo gen restablezca los niveles normales de la proteína, que regula la contracción y relajación del músculo cardíaco. En estudios preclínicos, según aportan desde el centro estadounidense, una dosis única restableció los nive-

les normales de la proteína, lo que condujo a la reversión de la enfermedad.

La paciente del ensayo, una mujer de 27 años, recibió una dosis durante la primera semana del mes de octubre que toleró sin complicaciones. El estudio clínico está diseñado para evaluar la seguridad y eficacia clínica de esta infusión única. Tiene como objetivo inscribir al menos a seis adultos sintomáticos a los que se les haya diagnosticado miocardiopatía hipertrófica no obstructiva asociada a *MYBPC3* y que tengan desfibriladores automáticos implantables.

Milind Desai, director del Centro de Miocardiopatía Hipertrófica de la Clínica Cleveland e investigador en este estudio, espera continuar el ensayo con la terapia avanzada "que involucra a una población de pacientes a menudo infradiagnosticada y que puede sufrir síntomas debilitantes y muerte súbita".

BACTERIAS QUE GUÍAN A LAS CAR-T AL TUMOR

UNO DE LOS OBSTÁCULOS que impiden que la terapia CAR-T reproduzca en tumores sólidos la eficacia obtenida en enfermedades oncohematológicas es que los tumores no siempre cuentan con dianas adecuadas, que se expresen de forma específica y uniforme. A unos bioingenieros de la Universidad de Columbia, en Nueva York, se les ha ocurrido una fórmula que podría ayudar a llevar a las CAR-T hasta el tejido tumoral.

A diferencia de las células CAR-T, algunos tipos de bacterias pueden colonizar selectivamente los microambientes de los tumores. Sin ir muy lejos, la cepa utilizada para desarrollar la vacuna actual contra la tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, se ha utilizado para tratar el

cáncer de vejiga en etapa temprana. Más recientemente, han intentado utilizar la salmonella para entrar en los tumores y reclutar células inmunitarias, aunque los ensayos clínicos sobre este enfoque no llevaron a ninguna terapia concreta.

Sobre esa premisa, el equipo de Columbia ha diseñado un plataforma de células CAR-T guiadas por probióticos, microbios con capacidad colonizadora. La plataforma, denominada *ProCAR*, según detallan en la revista *Science*, incluye una cepa no patógena de *Escherichia coli* que puede infiltrarse en el tumor y liberar ciclicamente *etiquetas* que las células CAR-T pueden reconocer.

El experimento se completó con la creación de células CAR-T programadas para reconocer las *etiquetas* de antígenos sintéticos liberadas por los micro-

REVERTIR LA LESIÓN MEDULAR COMPLETA

EN UN EXPERIMENTO CON RATONES, UN NUEVO TIPO DE TERAPIA génica ha restaurado la movilidad tras una lesión que había seccionado por completo la médula espinal. La terapia emulaba la recuperación natural que se observa en las lesiones parciales de la médula. Con el tratamiento, los animales exhibieron una capacidad de caminar, con patrones similares a los que alcanza la recuperación espontánea.

"Hace cinco años, demostramos que las fibras nerviosas se pueden regenerar en la médula espinal con lesiones anatómicamente completas",

explica el investigador principal Mark Anderson, director de Regeneración del Sistema Nervioso Central en el centro suizo de investigación y tratamiento *NeuroRestore*. "Pero también nos dimos cuenta de que eso no era suficiente para restaurar la función motora, ya que las nuevas fibras no lograban conectarse a los lugares correctos en el otro lado de la lesión", continúa Anderson, en declaraciones recogidas por el Instituto Federal Suizo de Tecnología.

Para promover una conexión exitosa de las fibras, los científicos identificaron en un tipo concreto de axones al factor involucrado en la reparación natural que ocurre después de una lesión parcial de la médula espinal. Basándose en este descubrimiento, desarrollaron la terapia genética: por un lado, activa el crecimiento de las neuronas que regeneran las fibras nerviosas y, por otro, promueven proteínas específicas para apoyar el crecimiento de las células a través del tejido cicatricial, de forma que las dirigen a sus objetivos de conexión naturales.

biós para localizar los tumores sólidos y así acabar con las células tumorales *in situ*.

Los autores también diseñaron otra plataforma, *ProCombo*, con bacterias que, además de dianas sintéticas, liberaban quimiocina para mejorar el reclutamiento de células CAR-T en el tumor, e impulsar así la respuesta terapéutica.

Leucemia, mama y colorrectal. La plataforma se ha probado en modelo de ratón humanizado de leucemia, cáncer colorrectal y cáncer de mama. Se infundió directamente en el tumor, seguidos de células CAR-T, que se unieron al objetivo marcado y evitaron el sano, a diferencia de lo que pasa cuando se utilizan antígenos ambiguos. En los animales del experimento, se constató una reducción segura del volumen tumoral.

Los científicos Eric Bressler y Wilson Wong, de la Universidad de Boston, quienes no han participado en el estudio, comentan en un artículo relacionado que el trabajo constituye "una importante prueba de concepto para un potencial enfoque del tratamiento de tumores sólidos heterogéneos, inmunológicamente fríos y mal infiltrados."

El ensayo de fase I para cáncer de mama HER2+ se realizará en el propio centro barcelonés, en el Hospital 12 de Octubre de Madrid y en la Clínica Universidad de Navarra (CUN). En este primer estudio de seguridad y resultados, al que la Aemps ha dado su visto bueno, se irán probando diferentes dosis hasta llegar a la cantidad más adecuada para continuar con su desarrollo clínico. Se trata, en concreto, de un CAR-T de baja afinidad contra HER2.

El Clínic-Idibaps también investiga en otra terapia celular para el cáncer de mama triple negativo metastásico en pacientes seleccionadas con el marcador PD-1La Aemps validó el inicio de su ensayo clínico con las primeras pacientes (solo 3).

En el caso de esta inmunoterapia basada en TIL para el cáncer de mama triple negativo metastásico, en vez de manipular genéticamente los linfocitos T como se haría con una CAR-T, seleccionan los linfocitos T presentes en el tumor con mayor capacidad de actuar contra las células cancerígenas, los aíslan y una vez cultivados y expandidos, los inyectan en el paciente.

ACONDICIONAMIENTO SEGURO

UNO DE LOS INCONVENIENTES A LA hora de administrar la terapia génica en la enfermedad de las células falciformes es que precisa un tratamiento previo a la introducción de las células corregidas con dosis altas de quimioterapia; de esa forma, se eliminan las células madre hematopoyéticas y se deja espacio para otras nuevas.

El proceso de acondicionamiento puede causar infertilidad, pero un equipo de investigadores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estadounidenses propone reemplazar la quimioterapia por un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Su tesis es que podría eliminar el riesgo en los pacientes. Se apoyan en los resultados de un estudio que publican en *Nature Communications*, donde el tratamiento (CD117-ADC) eliminó con éxito las células madre hematopoyéticas de primates machos y hem-

bras, y permitió el injerto de nuevas células madre que produjeron hemoglobina fetal sana, clave para curar la enfermedad hematológica. El abordaje con una única infusión intravenosa del conjugado preservó la fertilidad de los animales, tres macacos *rhesus*.

"Esos datos demuestran que el acondicionamiento con CD117-ADC puede permitir no sólo el injerto, sino también el mantenimiento de la fertilidad", escriben en el estudio los investigadores, destacando además que se observó un mismo efecto en los animales machos y en las hembras. "La preservación de la fertilidad debería ampliar la opción de la terapia génica, ya que la infertilidad es una de las principales razones por las que los pacientes jóvenes no la seleccionan", apuntan.

CONTRA EL CÁNCER DE MAMA HER2+

EL HOSPITAL CLÍNICO-IDIBAPS DE BARCELONA HA ANUNCIADO que proyecta un ensayo clínico de fase I con una nueva terapia CAR-T de desarrollo propio, llamada ARI-HER2+, destinada a pacientes con cáncer de mama HER2+ sin opciones de tratamiento. Será la primera vez que se prueba una terapia avanzada de este tipo en esa indicación a nivel mundial. Ya hay datos preclínicos positivos y en estos momentos se está poniendo a punto la técnica de producción de la terapia personalizada para poder fabricarla de manera personalizada y probarla en pacientes a partir del año que viene.

La terapia CAR-T es probablemente la más disruptiva que se ha desarrollado en los últimos años en la medicina, y los especialistas esperan, a corto plazo, que se pueda emplear también en otras enfermedades, más allá de la leucemia aguda linfoblástica, los linfomas o el mieloma múltiple. Los recientes LXV Congreso Nacional de la SEHH y XXXIX Congreso Nacional de la SETH, #HEMATO2023, corroboran el peso de España en el desarrollo de estos tratamientos, tal como recoge el presidente de su comité organizador, José Antonio Pérez Simón

JOSÉ ANTONIO PÉREZ SIMÓN

**PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR DE
#HEMATO2023. JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO, DE SEVILLA.**

#HEMATO2023 REFUERZA EL LIDERAZGO DE ESPAÑA EN EL DESARROLLO DE LA CAR-T

ACABA DE CELEBRARSE EN SEVILLA EL LXV CONGRESO Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), #Hemato2023, junto con el III Congreso Iberoamericano de Hematología, un hito histórico que ha tenido una enorme resonancia en todo el mundo iberoamericano. Me gustaría destacar el papel relevante de España en el desarrollo de las terapias CAR-T y, particularmente, la posición destacada de la hematología andaluza en este tipo de tratamientos, poniendo de manifiesto la gran labor desarrollada por diversos equipos a nivel individual, pero también el gran trabajo cooperativo que se viene realizando en esta comunidad.

La terapia CAR-T está teniendo, sin duda, un gran impacto en los medios de comunicación, y es que probablemente es la terapia más disruptiva que se ha desarrollado en los últimos años en la medicina. En el corto plazo, esperamos que se pueda utilizar en otras enfermedades más allá de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), los linfomas o el mieloma múltiple. Hay numerosos ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos y, en algunos casos, hay signos iniciales, pero evidentes, de eficacia. Más allá del cáncer, ya disponemos de resultados preliminares realmente prometedores en pacientes con enfermedades autoinmunes. En este sentido, esperamos que sea posible el desarrollo de un ensayo clínico prospectivo y multicéntrico a nivel nacional en pacientes con nefritis lúpica.

El desarrollo de esta terapia CAR-T tiene sus raíces en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que nos muestra cómo los linfocitos del

donante son capaces de generar un efecto antitumoral capaz de destruir células tumorales residuales en el paciente, el llamado efecto de injerto contra leucemia. Es sobre este concepto sobre el que se asienta todo el desarrollo de la terapia celular. De algún modo, el TPH sería la terapia celular 1.0 y la terapia CAR-T sería la terapia celular 2.0. Seguro que en el futuro vendrán más y mejores versiones.

Con frecuencia se plantea la pregunta de si la terapia CAR-T sustituirá algún día al trasplante hematopoyético. A fecha de hoy, es probable que el uso de esta terapia en pacientes con linfoma ya esté teniendo un impacto en el número de pacientes que se someten a trasplante autólogo. Esto mismo podría ocurrir, a medio plazo, en pacientes con mieloma múltiple. En cambio, no estaría repercutiendo en las cifras de trasplantes alogénicos en pacientes con LAL; por el contrario, la terapia CAR-T podría aumentar el número de candidatos a trasplante, ya que permitirá que más pacientes llegasen a este procedimiento con la enfermedad controlada, que es la situación ideal para obtener los mejores resultados.

Por tanto, la terapia CAR-T puede ser un puente a TPH o una terapia de consolidación o de rescate, entre pacientes que recaen después del mismo. En definitiva, no está claro que el desarrollo de la terapia CAR-T vaya a tener un impacto negativo sobre el número de trasplantes, particularmente el alogénico y, en cambio, sí podría mejorar sus resultados. Independientemente de ello, está claro que esta terapia ya ha cambiado el pronóstico de muchos pacientes con linfoma o leucemia, y seguirán otros. Buenas noticias desde la hematología.

