

# DIANA

 **GILEAD**  
Creating Possible

 **Kite**  
A GILEAD Company

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, NOVIEMBRE 2023

**CÓMO CONTROLAR  
LA HEMATOTOXICIDAD  
DE LAS CAR-T**



# ‘CITOPENIA CONSENSO

**L**A EXPERIENCIA HA CONSOLIDADO el tratamiento de las células CAR-T: hoy constituyen una terapia con intención curativa para enfermos que hace años no tenían prácticamente ninguna opción. Esa experiencia se refleja, además de en los resultados, en un mejor manejo de los efectos adversos de aparición aguda, como la neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (Icans, en sus siglas inglesas) y el síndrome de liberación de citocinas (CRS, también en inglés). Así lo expone Pere Barba, jefe

clínico de Terapias Avanzadas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, de Barcelona, en una tribuna sobre el manejo de los efectos adversos que se publica en este número de DIANA: “Las tasas graves de neurotoxicidad y CRS parecen estar disminuyendo a lo largo del tiempo con los mismos constructos, lo que indica que vamos aprendiendo a tratar mejor estas complicaciones a medida que tenemos más experiencia”.

Pere Barba es uno de los 36 expertos que constituyen el panel internacional de médicos e investigadores reunido para elaborar un consenso sobre la clasificación y el tratamiento de la hematotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias tras el tratamiento con células CAR-T. Las recomendaciones, publicadas en *Blood*, son fruto

de la colaboración de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (EBMT) y la Asociación Europea de Hematología (EHA).

Las dos entidades científicas estaban decididas a abordar este tipo de toxicidad hematológica, “el acontecimiento adverso más frecuente tras el tratamiento con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR)”, según destacan en este estudio.

Aunque las citopenias pueden ser “duraderas y predisponer a complicaciones infecciosas graves”, exponen los autores, “en una reciente encuesta mundial, demostramos que sigue existiendo una considerable heterogeneidad con respecto a los patrones de práctica actuales”. No es de extrañar que haya un interés investigador por comprender mejor esas complicaciones tardías, cuya presencia ha

irrupido de forma relativamente reciente en la clínica.

El panel de expertos considera que “los sistemas de clasificación que se desarrollaron para la citopenia tras las quimioterapias citotóxicas clásicas no pueden aplicarse a los pacientes que reciben nuevas inmunoterapias basadas en linfocitos T”. Para dar cabida a estas características únicas de los efectos secundarios hematológicos en pacientes adultos que reciben tales terapias, “introducimos aquí el concepto de hematotoxicidad asociada a células efectoras inmunes (Icaht)”.

**UN NUEVO CONCEPTO: ICAHT.** Como detallan, “se han descrito efectos secundarios hematológicos tras el tratamiento con células T CAR independientemente del antígeno diana (por ejemplo,

CD19, CD22, BCMA) y en diversas entidades patológicas (como linfoma B difuso de células B, LBDCG; leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, ALL-B; linfoma de células del manto, LCM; mieloma múltiple, MM, y linfoma folicular, LF)”.

Algunas características que subrayan la naturaleza única de la hematotoxicidad relacionada con las células CAR-T enumeradas por estos expertos son que “las citopenias pueden persistir mucho tiempo después de la resolución clínica del CRS, y se han descrito casos de meses a años después de la infusión de células CAR-T”.

La recuperación de los recuentos hematopoyéticos “suele seguir una trayectoria bifásica, con una recuperación intermitente seguida de una segunda o múltiples caídas”. Otra característica es que “los pacientes

# CAR-T DE MANEJO

pueden desarrollar una aplasia de médula ósea (MO) muy grave que suele ser refractaria a medidas terapéuticas como el apoyo con factores de crecimiento”.

Finalmente, “la fisiopatología subyacente está aún por dilucidar, aunque hay pruebas recientes que apuntan a la importancia tanto de la reserva hematopoyética basal como del estado inflamatorio sistémico del huésped. Además, el estrés inflamatorio conferido por la CRS grave y las alteraciones asociadas en los patrones de citocinas pueden ejercer efectos mielosupresores”, afirman los autores de las recomendaciones, entre los que se encuentran Gloria Iacoboni, Anna Sureda, Isabel Sánchez Ortega, Julio Delgado y Fermín Sánchez-Guijo, primeros *es* *pad*as de la terapia CAR-T del Sistema Nacional de Salud.

El jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia y director del Área de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca, Fermín Sánchez-Guijo, explica a este medio que con el consenso “hemos identificado, por una parte, cuáles son los principales factores de riesgo; entre ellos, al margen de la propia enfermedad -en las leucemias agudas las citopenias son más frecuentes que en los linfomas, por ejemplo- o de las características que tengan que ver con la CAR-T, son relevantes los tratamientos que han recibido previamente estos pacientes y el estado inflamatorio”. El hematólogo concreta que se ha identificado que la proteína C reactiva (PCR) alta o niveles elevados de ferritina, “que son marcadores reactivantes de fase aguda, también pueden estar implicados”.

Con ese tipo de parámetros, entre otros, se desarrolló hace años el sistema de pronóstico *CAR-Hematotox*, un *score* para identificar a los pacientes con más probabilidad de neutropenia prolongada y, especialmente, de desarrollo del fenotipo aplásico de recuperación de neutrófilos. De hecho, la complicación más temida es la neutropenia mantenida, asociada a infecciones graves de repetición, reactivaciones y a mortalidad.

**PUNTUACIÓN DE RIESGO.** El sistema *CAR-Hematotox* se tiene en cuenta en las recomendaciones europeas a la hora de clasificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar citopenias y para orientar una actuación precoz, ya que, recuerda Fermín Sánchez-Guijo, el también catedrático de la Universidad de Sala-

manca, “los pacientes que registran mayor puntuación en *Hematotox* y mayor tasa de neutropenia tienen una tasa de infecciones graves mucho más alta”. Menciona que en linfomas, un trabajo reciente del grupo del Vall d’Hebron revela que para la neutropenia, el grupo de alto riesgo frente al de bajo riesgo de *Hematotox* registraba una tasa de infecciones del 40% al 8%, respectivamente.

Hasta ahora los tratamientos se han centrado especialmente en mejorar la hematopoyesis con factores de crecimiento de distinto tipo: G-CSF, agentes trombopoyéticos, y en aquellos pacientes que a largo plazo no responden incluso se valoran opciones como el *boost* de células madre hematopoyéticas CD34; también en casos excepcionales, relata el experto, cuando la citopenia es muy gra-

ve y ha pasado mucho tiempo, se puede plantear un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Así lo recogen las recomendaciones europeas al igual que las elaboradas por grupos científicos americanos.

**INTERÉS INVESTIGADOR.** La mayor parte de los pacientes tienen citopenias durante el periodo inicial del tratamiento CAR-T, apunta Sánchez-Guijo, pero la preocupación se centra en aquellos que no recuperan bien las cifras tras un primer mes.

“Los porcentajes varían en función de las series, pero en nuestro grupo se sitúan en torno al





poietico, y determinar si esto puede ser de ayuda en los pacientes tratados con CAR-T. Desde hace años, este equipo de médicos e investigadores mantiene un especial interés por la hematopoyesis, y el potencial daño derivado del trasplante.

**MICROAMBIENTE.** No solo se han centrado en ese efecto relacionado con el papel de la célula hematopoyética, sino también en el microambiente medular y las células mesenquimales junto al resto que integra el nicho hematopoyético. A ese efecto, destaca el hematólogo, se suma de manera importante la inflamación y, a veces, el síndrome de activación de los macrófagos. “De alguna manera, son procesos que están entrelazados”.

Hay más cuestiones pendientes para las que seguro que la investigación desplegada en torno a las CAR-T aportará soluciones pronto. Entre ellas, los expertos aluden al momento óptimo de inicio de la administración de G-CSF, así como al protocolo más adecuado (G-CSF profiláctico frente a precoz). También requieren más estudios sistemáticos la cuestión de la obtención profiláctica de células hematopoyéticas CD34+ en candidatos de alto riesgo y el momento óptimo del uso del *boost*, así como del trasplante alogénico. “En última instancia”, aseguran, “serán necesarios ensayos clínicos prospectivos que determinen los beneficios potenciales y la base empírica de las estrategias de tratamiento que mitigan la ICAHT”.

30-50% de pacientes pasado el primer mes que sufren citopenia, neutropenia y en un porcentaje menor, trombocitopenia. Es un grupo de enfermos de especial interés, en los que tenemos que optimizar su manejo y estar mucho más atentos; la investigación actual indaga en las formas más adecuadas de actuación”.

Una de esas líneas de investigación es la que está llevando a cabo el grupo de Sánchez-Guijo en Salamanca. Los científicos acaban de recibir financiación del Instituto de Salud Carlos III para profundizar en tratamientos enfocados a mejorar el microambiente, el nicho hemato-

# VIGILANCIA DE LOS VIRUS LATENTES

ENTRE LA AMPLIA VARIEDAD DE PATÓGENOS QUE PUEDEN infectar a los pacientes oncohematológicos tratados con terapia CAR-T, destaca el citomegalovirus (CMV) por su elevada prevalencia y la potencial morbimortalidad asociada. Un equipo de investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria (Incliva), del Hospital Clínico, de Valencia, ha estudiado el impacto de la presencia del virus en la sangre. El objetivo era conocer mejor la dinámica del CMV en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con células CAR-T, para averiguar la susceptibilidad al patógeno y avanzar en estrategias de monitorización, profilaxis o tratamiento.

Para ello, los científicos se preguntaron si esta inmunoterapia celular podría conducir a una reactivación del CMV en pacientes con infección latente. Los resultados de la investigación se han publicado en *Clinical Microbiology and Infection*, y recogen las investigaciones que está realizando en los últimos años el Grupo de Investigación Microbiología Molecular y Patógenos Microbianos de INCLIVA, coordinado por David Navarro Ortega -jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico y catedrático de Microbiología de la Universidad de Valencia (UV)-, con la colaboración del Grupo de Investigación en Trasplante Hematopoyético del Incliva, coordinado por Carlos Solano Vercet, jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico y catedrático de Medicina en la UV.

El primer firmante del estudio, Carlos Solano de la Asunción, investigador colaborador del Grupo de Investigación Inmunobiología de la infección por el CMV, resume a este medio que el trabajo mostró la presencia del CMV en sangre en un gran porcentaje (hasta un 45%) de los pacientes seropositivos (que ya habían tenido contacto previo con el CMV) y tratados con la terapia CAR-T, pero sin que eso se tradujera en un empeoramiento de los resultados. De forma somera indica que una conclusión clave del estudio es que “no merece la pena monitorizar la presencia del CMV en los pacientes receptores de CAR-T en general; puede ser una estrategia beneficiosa en algunos casos, con enfermos más graves o de mayor

susceptibilidad”. En concreto, en los pacientes que en día +0 de la infusión de la terapia CAR-T se detecta DNAemia del virus (presencia del CMV en sangre) “sí se asocia a que se desarrolle una carga elevada del virus, con el consiguiente riesgo de complicaciones”. El microbiólogo recuerda que aunque la DNAemia por CMV fue un fenómeno común en los pacientes (y en el día +0 se encontró en un 24% de los pacientes), “en la mayoría se resolvía espontáneamente y no condujo en ningún caso a enfermedad de órgano diana”.

**VIRUS DEL HERPES.** La reactivación de virus latentes por las CAR-T es una novedosa área de investigación. En un estudio reciente en *Nature*, un grupo de científicos describen cómo en ciertos pacientes esta inmunoterapia puede reactivar la infección por el virus del herpes humano 6 (HHV-6). Según concluyen esos científicos, encabezados por Caleb A. Lereau del Centro del Cáncer Memorial Sloan Kettering de Nueva York, “nuestros resultados no justifican cambios en la monitorización de los pacientes o en las normas de atención en la actualidad, pero sugerimos que la posibilidad de reactivación viral latente en las terapias celulares podría considerarse ampliamente en los productos actuales y futuros”.



## CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES REGENERAN EL TENDÓN

LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES cultivadas han mostrado su capacidad de regenerar tendón y facilitar la curación de lesiones crónicas de rodilla en un ensayo clínico desarrollado por el Instituto de Terapia Regenerativa Tisular (ITRT) y publicado *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*.

Los resultados a doce meses del estudio, dirigido Robert Soler, Lluís Orozco y Gil Rodas, muestran un grado de regeneración en todos los pacientes, que se plasmó en una reducción del dolor y en la reincorporación a la práctica deportiva a los dos meses de los sujetos tratados.

El tratamiento se realizó en la sede de ITRT, en el Centro Médico Teknon de Barcelona (Quirónsalud), con 20 pacientes de entre 18 y 48 años afectados por una lesión crónica del tendón rotuliano. Todos ellos practicaban deporte de manera cotidiana y ninguno había respondido a los tratamientos conservadores habituales. Fueron divididos en dos grupos con diez participantes cada uno. Al primero se le aplicaron 20 millones de células madre mesenquimales que se obtuvieron de su propia médula ósea y se cultivaron en el laboratorio. El otro grupo se trató con una solución de plasma rico en plaquetas, obtenido de sangre periférica, centrifugada y administrada en el mismo procedimiento. Los pacientes siguieron un tratamiento ambulatorio, sin ingreso hospitalario, y los resultados fueron medidos con las escalas EVA y VISA-P en el ámbito clínico, así como mediante ecografías, UTC y resonancia magnética 3 Tesla.

Los pacientes del primer grupo mostraron una regeneración del tendón inmediata y evidente, mientras que los del segundo solo redujeron las molestias de dolor, sin que el tendón evolucionara, por lo que al cabo de seis meses, pasaron a recibir el tratamiento con células madre mesenquimales cultivadas.



El mono quimérico a los tres días; la fluorescencia marca tejidos derivados de las células madre.

## UN MONO 'QUIMÉRICO' DE CÉLULAS EMBRIONARIAS

UN EQUIPO DE INVESTIGADORES en China ha logrado, por primera vez, el nacimiento vivo de un mono que contiene una alta proporción de células derivadas de una línea de células madre de mono. Los detalles de la investigación se han publicado en la revista *Cell*. Este mono quimérico está compuesto por células que se originan a partir de dos embriones genéticamente distintos de la misma especie de mono. Se ha demostrado previamente en ratas y ratones, pero hasta ahora no había sido posible en otras especies, incluidos los primates no humanos.

Según Zhen Liu, de la Academia China de Ciencias, y autor principal del artículo, este hecho se ha perseguido durante mu-

cho tiempo en este campo. Así, la investigación no sólo esclarece la compresión de la pluripotencia ingenua en otros primates, incluidos los humanos, sino que también tiene implicaciones prácticas relevantes para la ingeniería genética y la conservación de especies.

“En concreto, este trabajo podría ayudarnos a generar modelos de monos más precisos para estudiar enfermedades neurológicas, así como para otros estudios de biomedicina”, señala. Los investigadores primero establecieron nueve líneas de células madre utilizando células extraídas de embriones de blastocistos de 7 días. Luego colocaron las líneas celulares en cultivo para darles una mayor capacidad de diferenciarse en varios tipos de células. Los científicos realizaron varias pruebas

diferentes en las células para confirmar que eran pluripotentes y tenían la capacidad de diferenciarse en todos los tipos de células necesarios para crear un animal vivo. Las células madre también se marcaron con proteína verde fluorescente para determinar qué tejidos habían crecido a partir de las células madre en cualquier animal que se desarrollara y sobreviviera.

Para Alfonso Martínez Arias, profesor de investigación ICREA senior e investigador en Sistemas de Bioingeniería-MELIS de la Universidad Pompeu Fabra, el trabajo es un hito y rico en detalles y pistas sobre lo que son estas células madre embrionarias. “Abre el camino para la utilización de los primates no humanos como modelo para la biología de los humanos, por ejemplo, en el estudio de los efectos de modificaciones genéticas y modelos de enfermedades”. No obstante, en declaraciones a SMC, admite que no es un experimento “abierto a cualquier biólogo”, pues es caro y requiere mantenimiento especial. “El período de gestación y el hecho que solo haya un bebé por madre” también lo dificulta.

## NUEVOS AVANCES A LA EDICIÓN 'PRIME' Y LA DE BASES EN LA PKU

LA EDICIÓN GENÉTICA *PRIME* O de excelencia y la de bases se consolidan con dos nuevos estudios. Las investigaciones avalan su potencial para corregir de forma permanente alteraciones genéticas asociadas a enfermedades raras. En concreto, en los dos trabajos independientes, que se publican en *The American Journal of Human Genetics* y *Human Genetics and Genomic Advances*,

las dos modalidades de edición genética repararon la mutación que conduce a la fenilcetonuria (PKU), trastorno del metabolismo que impide la metabolización adecuada de la fenilalanina.

La técnica de edición de bases modifica con precisión una secuencia de ADN específica, reemplazando una letra de ADN por otra letra de ADN; de ella se ha dicho que funciona a modo de goma de

borrar. La edición *prime*, en cambio, se compara con un procesador de textos, pues permite realizar cambios, también precisos, en el ADN a través de la reescritura de secuencias genéticas específicas.

En los dos trabajos, un equipo de investigadores de la Universidad de Pensilvania ha demostrado en modelo experimental de la PKU que ambas formas mantienen los niveles sanos del aminoácido.

## TERAPIA AVANZADA PARA CONTROLAR EL COLESTEROL

LA EDICIÓN DE PARES DE BASES con CRISPR ha mostrado, mediante una única dosis, ser útil en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota. El tratamiento en ensayo redujo el PCSK9 sérico y disminuyó el colesterol LDL en hasta en un 55% en un paciente, según se expuso en la reunión anual científica de la Asociación Americana del Corazón (AHA), celebrada recientemente en Filadelfia. En este foro, se aportaron los resultados provisionales de un estudio clínico en fase 1b, donde de forma inicial se evalúa la seguridad del tratamiento génico para la HF heterocigótica. La edición de bases utiliza la herramienta CRISPR-Cas9 para realizar cambios muy precisos en un gen (actúa sobre las bases de un solo nucleótido) sin romper las dobles hebras del ADN, como ocurre con otros sistemas de edición genética.

**EFFECTO CLÍNICO.** “Es un hito científico tremendo, porque por primera vez han podido demostrar que la edición de un solo par de bases de ADN, utilizando la tecnología CRISPR en humanos, ha tenido un efecto clínico”, afirma en *Nature* Ritu Thammam, cardióloga de la Universidad de Pittsburgh (Pensilvania). “Desde el punto de vista clínico, tiene el potencial de abrir una nueva vía de tratamiento de la enfermedad coronaria” que podría implicar que las personas recibieran un tratamiento “de una sola vez” en lugar de tomar pastillas a diario.

Si bien los resultados sugieren que el tratamiento puede controlar los altos niveles de colesterol, en el estudio se señala que también se asocia con eventos adversos graves (grado 3 o superior), en revisión, detectados en dos pacientes: uno de los enfermos sufrió un paro cardíaco fatal en las cinco semanas después de la infusión y el otro, un infarto de miocardio y taquicardia ventricular no sostenida.

**E**N DICIEMBRE, LA AGENCIA reguladora estadounidense FDA tendrá que decidir si aprueba el primer medicamento basado en CRISPR/Cas9, un fármaco que corrige la alteración genética en pacientes con enfermedad de células falciformes o con  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones. Todo apunta a que lo resolverá favorablemente, al hilo de la última reunión con expertos y también por la reciente aprobación de la agencia reguladora británica (MHRA), hace poco más de una semana. La británica se adelantó a la agencia estadounidense y a la europea EMA -cuyo comité asesor de Medicamentos de Uso Humano también se pronunciará en unas semanas sobre la terapia avanzada- en dar luz verde a este tratamiento genético pionero. Es “una aprobación histórica”, en palabras de la genetista Kay Davies, de la Universidad de Oxford, por cuanto “abre la puerta a nuevas aplicaciones de terapias CRISPR en el futuro para la posible cura de muchas enfermedades genéticas”.

La terapia génica exagamglogén autotemcel (exa-cel) utiliza la herramienta de edición genética CRISPR/Cas9, la tecnología protagonista del Premio Nobel de Química de 2020, que recibieron las científicas Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier. Ni siquiera ellas imaginaron que el *corta-pegar* genético inspirado por un sistema defensivo de las bacterias llegaría tan rápidamente a la clínica. Así lo reconocía Doudna en *Nature*: “Estaba claro que tener la capacidad de editar genomas era una herramienta poderosa, pero no creo que ninguno de nosotros hubiera imaginado lo rápido que avanzaría este campo”.

## MISMO ORIGEN, PERO DIFERENTES.

Pero la edición con CRISPR/Cas9 no es la única estrategia genética que se explora en aras de mejorar la supervivencia y calidad de vida de las personas con enfermedad de células falciformes o con  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones. Ambas hemoglobinopatías tienen su origen en la subunidad beta de la hemoglobina, pero en realidad son diferentes entre sí: la enfermedad de células falciformes (ECF) -término que define más fielmente que el de “anemia” a esta patología multisistémica- se produce por una mutación en el gen *HBB* que da lugar a hemoglobina S (HbS),

La enfermedad de células falciformes y la  $\beta$ -talasemia son afecciones causadas por alteraciones genéticas de la hemoglobina, aunque se manifiestan de forma muy diferente en los pacientes. En los últimos años, se han explorado diversas modalidades de terapia génica con aspiración curativa para ambas enfermedades. Una de ellas es la edición génica con CRISPR, que acaba de recibir el visto bueno de la agencia del medicamento británica con indicación en las dos hemoglobinopatías. Nace así el primer fármaco del mundo que emplea esta herramienta para la terapia avanzada

cuya polimerización confiere a los eritrocitos la característica forma de hoz; en cambio, en la  $\beta$ -talasemia se han descrito más de 400 mutaciones diferentes que afectan al gen *HBB* o a regiones reguladoras y que generan ausencia o reducción de la hemoglobina normal (HbA). Mientras que en la ECF o drepanocitosis, la HbS produce destrucción de los hematíes (hemólisis) y vasooclusión, desencadenando episodios agudos de dolor óseo muy intenso (crisis vasooclusivas) y daño crónico en múltiples órganos; la  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones ( $\beta$ -TDT) se caracteriza como indica su nombre, por el requerimiento de transfusiones periódicas, generalmente varios concentrados de hematíes cada tres o cuatro semanas. Las dos enfermedades pueden curarse mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, aunque no siempre se da con el donante adecuado y el procedimiento conlleva riesgos. De ahí que la investigación en terapia génica se haya visto como una opción para esa necesidad médica, tanto con estrategias de adición como de edición.

## MEDIANTE EDICIÓN.

La mayoría de estrategias de edición génica usan el sistema CRISPR/Cas9 con el objetivo de aumentar la hemoglobina fetal (HbF) silenciando el gen *BCL11A*. El incremento de la HbF produce beneficio clínico en ambas enfermedades. Es la hemoglobina dominante en el feto, y en los primeros meses de vida se produce una transición (*switch*) hacia la HbA, cambio que se intenta revertir con terapia génica.

En el caso del recién aprobado exa-cel. Salvador Payán Peria, hematólogo del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla, explica que “mediante CRISPR/Cas9 se altera un lugar de unión en el gen *BCL11A*, mediando su supresión y, por tanto, la inducción de la HbF”.

Los estudios *CLIMB-111* y *CLIMB-121* (fase 1/2/3) evaluaron dicho tratamiento en pacientes entre 12 y 35 años con  $\beta$ -TDT o ECF, caracterizada por al menos 2 crisis vasooclusivas al año, respectivamente. Los últimos resultados fueron presentados durante el congreso de la *European Hematology Association* (EHA) en Frankfurt en junio.

“De los 27 pacientes con  $\beta$ -TDT evaluables (estudio en curso), 24 (88,9%) habían alcanzado la independencia transfusional; 15 de ellos presentaban un genotipo  $\beta^0/\beta^0$  o similar. De los tres pacientes restantes, la transfusión en dos de ellos se re-

dujo un 80% y un 96%, y el tercero dejó de transfundirse más tarde. De los 17 sujetos con ECF evaluables, 16 (94,1%) alcanzaron el objetivo primario de ausencia de crisis vasooclusivas durante al menos 12 meses consecutivos. Estos sujetos habían tenido de media 4,6 crisis anuales, y 3,2 ingresos al año por este motivo. Los niveles de HbF se mantuvieron durante el seguimiento en un 40%”. Otras estrategias de edición génica en estudio usan las nucleasas de dedos de zinc o actúan directamente sobre los genes de la globina gamma (la que da lugar a la HbF), aumentando su expresión, resume este experto en hemoglobinopatías.

En la modalidad de adición génica, se emplean vectores lentivirales para introducir un transgén que da lugar a la globina beta normal o a variantes de la globina beta que inhiben la formación o polimerización de la HbS. Otras estrategias de adición se encaminan a aumentar la HbF. “Entre los tratamientos de adición génica, cabe destacar betibeglogén autotemcel (beti-cel), que emplea un vector lentiviral que codifica el gen de la

nes crónicas y a otros mecanismos constituye hoy día la principal causa de morbilidad en esos pacientes”. Con el mismo vector, la FDA está revisando de forma prioritaria lovetibeglogén autotemcel (lovo-cel) para ECF.

“Respecto a los riesgos potenciales de estos tratamientos, deben ser valorados en el contexto de los riesgos conocidos y las consecuencias negativas que sabemos que producen ambas enfermedades. Dos de los primeros pacientes que recibieron lovo-cel para la drepanocitosis presentaron leucemia mieloide aguda, fatal en ambos casos. Sin embargo, los análisis moleculares no correlacionaron la leucemia con mutagénesis insercional por el lentivirus (los lentivirus se insertan en localizaciones aleatorias y podrían activar oncogenes y genes supresores de tumores), y tanto el busulfán mieloablato como la propia drepanocitosis aumentan el riesgo de leucemia. Al contrario, las estrategias de edición génica no presentan ese riesgo de mutagénesis insercional. La necesidad de busulfán mieloablato previa a la infu-

## La terapia avanzada ‘atterriza’ en la enfermedad de células falciformes y en la $\beta$ -talasemia

globina  $\beta$  modificado para producir una hemoglobina anti-polimerización: HbA<sup>T87Q</sup>. Beti-cel fue aprobado en 2019 por la EMA y en 2022 por la FDA en pacientes de 12 años y mayores con  $\beta$ -TDT que no tuvieran un genotipo  $\beta^0/\beta^0$  y para quienes el trasplante fuese adecuado pero no dispusiesen de un donante emparentado compatible. En los estudios que llevaron a la aprobación, de 24 pacientes, 20 alcanzaron la independencia transfusional. En 3 de los 4 pacientes que no alcanzaron ese criterio, la necesidad de sangre se redujo un 52%, un 87% y un 100%, respectivamente; en el restante, en torno a un 27%. La independencia transfusional, además de liberar a los pacientes con  $\beta$ -TDT de la necesidad de acudir periódicamente al hospital para transfusión, permitió reducir o parar el tratamiento quelante de hierro y reducir sus depósitos. La acumulación de hierro debido a las transfusio-

sión de las células madre modificadas otorga a las estrategias de terapia génica los riesgos asociados a este tratamiento, entre ellos, el de infertilidad que tanto preocupa a muchos pacientes”, indica Salvador Payán.

## ‘SISTEMA CAR-T’.

Para el especialista, la principal limitación de la terapia génica será su coste (en torno a los dos millones por paciente). “Creo que ello motivará en nuestro país un sistema similar al establecido para la terapia CAR-T, con pocos centros de referencia administrando el tratamiento y un comité de expertos participando en la toma de decisiones. Establecer la indicación de terapia génica a nivel individual en cada paciente será uno de los principales retos, porque habrá que sopesar la bien en el contexto de alternativas terapéuticas menos costosas cuyo beneficio podría no ha-

TEXTO SONIA MORENO  
ILUSTRACIÓN GABRIEL SANZ

# PRIMERA TERAPIA GÉNICA CON CRISPR

ber sido adecuadamente explotado. Además, tendremos que lidiar con el hecho de que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de terapia génica no son necesariamente los que presentan mayor gravedad y más podrían beneficiarse de la curación, y esto ocurre particularmente en drepanocitosis: por ejemplo, un paciente con vasculopatía cerebral grave en tratamiento con transfusiones crónicas no sería candidato a recibir exa-cel en base a los criterios del ensayo *CLIMB-121* si no presenta 2 o más crisis vasooclusivas al año, que es improbable que presente por el efecto de las transfusiones crónicas". El panorama para la terapia génica en estas enfermedades se complica además con el desarrollo de nuevas estrategias de trasplante alogénico que amplían el horizonte a donantes alternativos a los hermanos compatibles, al mejorar los resultados.

"No obstante, el coste económico de ambas patologías, di-

recto o indirecto, es enorme, y lo es también su carga en otras esferas de la vida de las personas que las sufren y sus familiares, aunque sean más difíciles de evaluar y percibir respecto a las enfermedades para las que se emplea la terapia CAR-T", argumenta Salvador Payán, quien aporta un dato: "Los estudios más recientes en Estados Unidos o en Reino Unido (un medio éste más parecido al nuestro) reportan una esperanza de vida media de unos 50 años en los pacientes con drepanocitosis", y confía en que "los costes de la terapia génica se vayan reduciendo progresivamente, al tiempo que mejora su eficacia y disminuye sus riesgos".

También, de cara a futuro, destaca que las nuevas estrategias en estudio se dirigen a modificar *in vivo* los progenitores hematopoyéticos (sin necesidad de extraerlos y modificarlos fuera del cuerpo) y a superar la necesidad del tratamiento mieloablativo con busulfán.





El hematólogo del Hospital Vall d'Hebron y miembro del Grupo de Leucemia Aguda Linfoblástica del Programa Español de Tratamientos en Hematología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Pere Barba Suñol, detalla las razones por las que los efectos adversos de las CAR-T han mejorado sustancialmente en los últimos cinco años, y expone los retos de mejora que aun se pueden resolver en el manejo de esta terapia celular que está revolucionando el tratamiento de muchas enfermedades hematológicas.

PERE BARBA SUÑOL

JEFE CLÍNICO DE TERAPIAS AVANZADAS DEL  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVER-  
SITARIO VALL D'HEBRON, DE BARCELONA. MIEMBRO  
DEL GRUPO DE LAL-PETHEMA DE LA SEHH.

## LA EXPERIENCIA, CLAVE EN EL MEJOR MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DE LAS CAR-T

LA TERAPIA CAR-T (DEL INGLÉS, CÉLULAS T CON receptor de antígenos quiméricos) ya es una realidad para más de un millar de pacientes en España, aunque todavía hay muchas opciones de mejora y de futuro que van desde la llegada de nuevas indicaciones y dianas hasta la reducción progresiva de los posibles efectos adversos asociados, como la tormenta de citoquinas.

A día de hoy, no cabe duda de que esta terapia celular está revolucionando el tratamiento de muchas enfermedades hematológicas, y muy especialmente del cáncer hematológico linfóide. Hay numerosos estudios en marcha en leucemia aguda linfoblástica (LAL), linfoma difuso de célula grande, linfoma del manto y linfoma folicular, además del mieloma múltiple.

Los factores pronósticos para los resultados del tratamiento son distintos en función de cada tipo de cáncer, pero hay algunos comunes que nos permiten producir CAR-T más eficaces y seguros frente a estas enfermedades: el estado funcional del paciente, la carga tumoral y la eficacia de las células T y su citotoxicidad.

La mejora en las respuestas tiene que ver con, entre otros factores, la consolidación de la experiencia en el tratamiento. Después de cinco años de experiencia tratando pacientes con CAR-T, los hematólogos hemos ido mejorando en el manejo de los efectos adversos. No obstante, el síndrome de liberación de citoquinas (CRS en sus siglas inglesas) aún puede ser causa de fallecimiento, a pesar de haberse mejorado mucho su manejo. Recientes estudios aleatorizados demuestran que las terapias CAR-T son más eficaces que otras opciones terapéuticas en el LAL B, el linfoma difuso de célula grande B y el mieloma

múltiple en recaída o resistente a la terapia convencional.

Otros estudios muestran que los resultados de estas inmunoterapias han ido mejorando a lo largo del tiempo, especialmente uno de un grupo inglés publicado recientemente y otro español que se presentará en el próximo congreso de la Asociación Americana de Hematología.

**Aprendizaje múltiple.** Parte de esta mejora en el manejo de los efectos adversos se debe a un uso cada vez más precoz de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que reduce la inflamación, y a una mejor selección de pacientes, así como las segundas líneas especialmente de neurotoxicidad. Las tasas graves de neurotoxicidad y CRS parecen estar disminuyendo a lo largo del tiempo con los mismos constructos, lo que indica que vamos aprendiendo a tratar mejor estas complicaciones a medida que tenemos más experiencia.

Los resultados de las terapias CAR-T son muy prometedores a día de hoy, pero todavía no son perfectos. Hay que seguir mejorando. Para ello, hay numerosas estrategias de mejora en investigación, como las células CAR-T alógenas, CAR-T *Natural Killer*, CAR-T duales y combinaciones diversas, entre otras, para mejorar los ya de por sí buenos resultados y conseguir la curación de más pacientes.

No está claro cuál va a ser la mejor estrategia, y posiblemente habrá estrategias que funcionen mejor en unas enfermedades que en otras, y viceversa. O igual, de forma secuencial, utilizaremos un tipo de CAR-T en tratamiento inicial, e incluso se podrían rescatar a muchos de esos pacientes con una CAR-T diferente.

