

DIANA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, FEBRERO 2024

CON EL PATROCINIO DE



VIAJE EMOCIONAL
HACIA LA CURACION:
DE LA INCERTIDUMBRE
A LA ESPERANZA

TERAPIA CAR-T EN PRIMERA PERSONA: UNA MONTAÑA RUSA EMOCIONAL

La inmunoterapia celular busca atacar las células cancerosas, pero en otro nivel este proceso terapéutico desencadena un viaje emocional único para quienes lo reciben, que también debe tenerse en cuenta en una atención integral

TEXTO SONIA MORENO FOTO ARABA PRESS



A LO LARGO DE UN AÑO, ENRIQUE Menéndez, vecino de Ordial de Barca (Tineo) de 37 años, encaró varios tratamientos para un linfoma no Hodgkin -al que se sumaba un síndrome hemofagocítico-; en algunos momentos la gravedad de su estado puso en peligro su vida.

La terapia CAR-T surgió como una "última bala", la oportunidad para detener la enfermedad. Como Enrique, en otras personas con un diagnóstico de cáncer hematológico se ha recurrido a esta terapia avanzada. Sus relatos reflejan un éxito de la medicina, y también un viaje emocional que les ha transformado.

La primera sesión de quimioterapia tras la detección de su enfermedad le produjo una reacción alérgica que le obligó a suspender el tratamiento; tras eso, le administraron un tratamiento inmunoterápico que tampoco fue bien. Esos momentos en los que un tratamiento falla detrás de otro se viven "como una montaña rusa de emociones", afirma. "Perdí la esperanza por momentos".

Durante su proceso terapéutico, "me sentí más muerto que vivo: perdí muchísimos kilos, sufrí una obstrucción intestinal, se me peló la piel, llegué a estar inconsciente", relata sobre esos duros momentos: "Un día, le dije a mi madre que ella tendría que seguir, pasara lo que pasase", cuenta sin ambages. Fi-

nalmente, el equipo del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) lo estabilizó. "Era tal mi estado de deterioro físico que pensé que nunca volvería a ser el de antes". Pero con paciencia y rehabilitación consiguió recuperar las fuerzas.

Mejoró, pero el linfoma, si bien se redujo, no había desaparecido. Tenían que continuar el tratamiento. "No quería ni oír hablar de la quimioterapia". Entonces le expusieron la posibilidad de recurrir a la terapia CAR-T. Era finales de 2021 y no podían administrarla en el HUCA, pues el centro se incorporó a la red de hospitales infusores en junio de 2022; entre las opciones que le plantean, eligió el Hospital Vall d'Hebron, en Barcelona, ciudad donde tiene familia.

"Me hablaron de los efectos secundarios de las CAR-T, del síndrome de liberación de citoquinas y otros efectos neurológicos, pero para mí era la última bala. Me dio esperanza". En los días que pasaron desde la aféresis hasta que llegó la bolsita con los linfocitos CAR-T modificados exclusivamente para él "estaba cada vez más impaciente".

En marzo de 2022 le inyectaron la inmunoterapia; estuvo ingresado dos semanas, estrechamente vigilado: tuvo fiebre, temblores en los brazos y algún momento de confusión, pero "nada que ver con la quimioterapia, que me desguazó". Con los nervios a flor de piel recibió el resultado del PET: "Cuando la doctora me dijo estaba bien, pensé al fin, me libré".

Para Sara Torres, diagnosticada de linfoma B difuso de célula grande cuando acababa de tener un bebé, la noticia de que era candidata para la terapia CAR-T trajo una mezcla de emociones encontradas. "Cuando me dijeron que la quimio no estaba funcionando desde luego no fue una buena noticia, y luego me hablaron de este tratamiento [2021]. Vivía entonces en Marbella y tenía que ir a que me lo administraran a Sevilla, al Hospital Virgen del Rocío". Sus temores iniciales se apaciguaron gracias a la ayuda de la asociación de pacientes AEAL (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia) y a su programa de apoyo a los pacientes que reciben CAR-T: "Se portaron maravillosamente con-



Enrique Menéndez, fotografiado en Oviedo, fue tratado en el Vall d'Hebron.

migo y con mi familia", agradece Sara. Ahora, cree que fue "una suerte" haber recibido el tratamiento. "Los médicos me dijeron que si no hubiera sido por la terapia CAR-T, no estaría aquí".

Otros pacientes como Ana Lledó pudieron acceder a la terapia avanzada gracias a los ensayos clínicos. Diagnosticada de linfoma folicular en grado III estadio IV a finales de 2019, recibió dos líneas de tratamiento (quimioterapia y autotrasplante) sin éxito. Se considera una privilegiada, porque tuvo la fortuna de ser apta para un ensayo en el Hospital de Salamanca, coordinado por la Fundación CRIS contra el cáncer, donde recibió la terapia celular. Hoy su cáncer está en remisión. "Puede parecer chocante, pero al mencionarme esta opción, me lo tomé con ilusión".

Piensa que la "lucha" contra el cáncer a la que tanto se alude es, en realidad, "la del equipo de los profesionales (médicos, enfermeras, investigadores) que trabajan por curarte. La única lucha que puedes dar tú como paciente es la emocional. Es un proceso que se vive con muchos altibajos". Para ella, la verdadera angustia a la que se enfrenta un paciente "es saber que hay una posible solución, una esperanza, y que no te la puedan ofrecer".

MIEDO A LAS INFECCIONES.

Si bien cada paciente y familiar vive el diagnóstico y tratamiento del cáncer de una manera distinta, la montaña rusa emocional suele ser habitual. Lara Fernández, psicóloga de GEPAC (Grupo Español de Pacientes con Cáncer), destaca que es normal experimentar emociones como el miedo, la tristeza o la rabia. "También, experimentar ansiedad, tener problemas para dormir; pensar recurrentemente en la enfermedad y los aspectos derivados de ella o tener el deseo de aislarse". Entre los pacientes diagnosticados con un cáncer hema-

QUIENES PASAN POR UNA ENFERMEDAD ASÍ SABEN QUE HAN CAMBIADO: ES UNA LECCIÓN DE VIDA

UNA COMUNICACIÓN EMPÁTICA ENTRE MÉDICO Y PACIENTE AYUDA A ASIMILAR EL PROCESO

ES INUSUAL QUE HAYA UN SEGUIMIENTO DE LA PARTE EMOCIONAL UNA VEZ LLEGA LA REMISIÓN

tológico puede sumarse además que, "dado que el funcionamiento del sistema inmunitario se ve alterado y el riesgo de contraer infecciones es mayor, se produce un mayor miedo a exponerse a situaciones que puedan suponer un riesgo, como acudir a ciertos lugares o relacionarse con diferentes personas".

Desde Núremberg, en Alemania, donde vive ahora Sara, cuenta que una vez que te dicen que el cáncer ha remitido y que estás bien, "te enfrentas a una situación para mí incluso más difícil que a través de la propia enfermedad, por el miedo de que reaparezca". Opina que "es importante que en los hospitales haya profesionales para la atención psicológica de los pacientes con cáncer, o la posibilidad de poder contactar con otros pacientes que han pasado por lo mismo. "He dejado mi número de teléfono a mis médicos, por si alguien con esta enfermedad o que tenga dudas sobre el tratamiento que va a recibir necesite hablar conmigo". No cree que vuelva a ser la misma de antes: "Son vivencias que te cambian; ahora veo la vida como un regalo".

Para Ana, lo esencial, desde el punto de vista emocional de este proceso, es la comunicación que se establece entre paciente y médico, "saber transmitir las malas noticias, y si, como es mi caso, los profesionales que te rodean lo hacen bien y se muestran empáticos, te ayudan mucho a asimilar tu situación".

Enrique también reivindica la importancia de la empatía: "El primer día que volví a mi trabajo fue para mí una fiesta, porque me sentía bien, lo había superado, pero notaba que todos me miraban como a un fantas-

ma. Te puedes sentir muy incomprendido por los que te rodean". Con el ánimo de divulgar la existencia de estas enfermedades, en especial, entre los jóvenes -"no solemos pensar que nos pueda pasar algo así"; fomentar la donación de médula, y poner en contacto a los pacientes, Enrique ha puesto en marcha la Fundación Hoy por ti, mañana por mí. "Esta sociedad necesita que seamos más solidarios", afirma.

EN REMISIÓN, ¿Y AHORA QUÉ?

Retomar la vida previa al diagnóstico es un proceso largo y complejo. Al recibir la noticia de que el cáncer ha remitido, Lara Fernández indica que "es normal que el paciente se muestre vigilante ante cualquier sensación física "extraña", interpretándola como un signo de que la enfermedad ha reaparecido. También es habitual que se muestre más nervioso y preocupado cuando se aproximan las revisiones".

Aunque aparentemente es un momento que se vive con alegría, "en realidad es una situación compleja, ya que se pasa de tener un seguimiento continuado y exhaustivo a uno más espaciado en el tiempo, lo que puede generar miedo y angustia, especialmente ante la posibilidad de sufrir una recaída. Además, el paciente enfrenta a la recuperación paulatina de su *vida normal*, la cual puede distar bastante de lo que era antes de la enfermedad o el tratamiento, pues sus capacidades y estado físico y emocional han cambiado", afirma.

"Lo cierto es que no existe un seguimiento de la parte emocional, a no ser que el paciente haya recibido atención psicológica y siga demandándolo. Para mejorar en ese aspecto, al igual que en cualquier otro momento de la enfermedad, sería necesario incluir a más psicooncólogos en los equipos multidisciplinares que atienden al paciente".

Y entre las pautas en la recuperación de forma somera menciona que se puede retomar "poco a poco las rutinas de la vida diaria; compartir los miedos y preocupaciones con los allegados y el equipo médico, tratando de que éstos resuelvan las dudas; intentar vivir en el presente, sin anticipar ni *tratar de controlar* el futuro; realizando actividades que resulten gratificantes; y pedir ayuda, si se necesita".

A los pacientes que van a pasar por una situación similar, Enrique les diría "que cuando entras en esta batalla, el estado anímico juega un gran papel. Hay que ir con la mayor esperanza, porque con los tratamientos actuales tienes muchas posibilidades de salir; lo mejor es no perder el optimismo".

LA VISIÓN NECESARIA DE LA ENFERMERA

LA ENFERMERA TIENE LA VISIÓN más amplia del paciente y de la familia, pues desde el diagnóstico asume los cuidados necesarios en esta etapa, y los acompaña durante todo el proceso, además de comunicar con el equipo multidisciplinar para que la atención sea integral. "Estar 24 horas presentes supone que se le confían aspectos que puedan preocuparles, pudiendo así detectarse necesidades tanto físicas, psicológicas como sociales", expone Julia Ruiz Pato, supervisora del Servicio de Oncohematología y Trasplante del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, de Madrid, y una de las coordinadoras de la *Guía de Enfermería para Pacientes que reciben terapia CAR-T*. Julia Ruiz alude a la Enfermera de Práctica Avanzada (EPA), "que si bien aún no es una figura reconocida en el marco legal, está funcionando en varios centros; es una enfermera referente en todo el proceso, desde el diagnóstico hasta el seguimiento a largo plazo". Para esta experta, el paciente sobre todo necesita información de lo que consistirá el tratamiento y cómo va a ser el proceso.

Una de las cosas más complicadas es, a su juicio, "estar alejado del domicilio habitual, ya que esto supone además una separación del entorno familiar. En el Hospital Niño Jesús, disponemos de un centro dentro del recinto hospitalario para familias que vienen de fuera de la Comunidad de Madrid, donde permanecerán el tiempo necesario para vigilar y detectar los posibles efectos adversos de la terapia CAR-T". En este centro también se realiza la consulta de seguimiento a largo plazo "donde se detectan tanto las secuelas físicas como emocionales que puedan estar ocurriendo en el post tratamiento. Es multidisciplinar, cuenta con la EPA y las psicólogas, "algo que deberían tener todos los centros para alcanzar una atención integral".



Sara Torres fue tratada con CAR-T en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla.

Una generación de CAR-T más eficaces y con menos efectos secundarios; optimizar su acceso a través de diferentes fórmulas, y lograr su aplicación exitosa en los tumores sólidos son algunos de los desafíos en los que trabaja la industria dedicada al desarrollo de la terapia avanzada

TEXTO MIGUEL RAMUDO
FOTOS SONIA TRONCOSO

Tras sus buenos resultados en ensayos clínicos, la administración de la terapia avanzada con células CAR-T ya es habitual en la práctica clínica. Incluso se está avanzando en su uso en líneas de tratamiento más tempranas. Sin ir más lejos, en España recientemente se ha incorporado con financiación el empleo de las CAR-T en algunos casos de cánceres hematológicos en segunda línea, tras una primera indicación en tercera y cuarta. No obstante, aún con los excelentes resultados obtenidos en algunos casos, quedan por delante importantes desafíos.

Sobre ellos hemos hablado con Warner Biddle, vicepresidente senior y director comercial global de Kite Pharma, empresa biofarmacéutica especializada en el desarrollo de CAR-T y que forma parte de Gilead Sciences. A su paso por Barcelona, con motivo de la séptima cumbre anual de líderes de innovación en terapia celular y génica, organizado por la consultora CGTI, Warner Biddle expone en esta entrevista su visión del presente y futuro de esta innovadora terapia celular.

"Ahora estamos en un momento muy emocionante; es sorprendente ver hasta donde hemos llegado en los últimos ocho años, desde que se introdujeron las primeras de estas terapias", afirma y destaca que cuando se lanzó la primera CAR-T de Kite Pharma en 2017, *Yescarta*, había dos grandes dudas: si serían capaces de escalar esas terapias y pasar de tratar cientos de pacientes a miles de ellos y si tendrían un verdadero impacto en la supervivencia.

"Hoy, la respuesta a ambas preguntas es que sí. Hasta la fecha ya hemos tratado a más de 19.500 pacientes con terapias de Kite

Pharma. Y los datos en linfoma B difuso de células grandes, así como en otras indicaciones más pequeñas o raras, están mostrando resultados transformadores para los pacientes en términos de supervivencia a largo plazo, que son significativamente mejores que los antiguos estándares de terapia usados en estos cánceres", explica.

Una muestra de la importancia que han adquirido es la planta que Kite Pharma tiene en Amsterdam. Sus instalaciones, de 19.000 m², son capaces de proveer de terapias de CAR-T a más de 235 centros cualificados para su administración, que se encuentra en 20 países de Asia y Europa, entre ellos España. La planta es capaz de manufacturar tratamientos para hasta 4.000 pacientes al año.

ADELANTAR EL TRATAMIENTO. Sin duda, una de las noticias relevantes en España ha sido que recientemente se ha aprobado para precio y reembolso dos nuevas indicaciones de las terapias CAR-T que avanzan su uso hasta la segunda línea de tratamiento. Este es uno de los caballos de batalla actuales de la industria, que considera que las CAR-T serán una primera línea para el cáncer.

"Si miras los datos en segunda línea de nuestro ensayo Zuma-7, se observa una reducción significativa en el riesgo de muerte y una mejora en la supervivencia global en comparación con el trasplante de célu-

Nuestra ilusión es llevar las terapias CAR-T hasta la primera línea de tratamiento del cáncer

la madre, que ha existido durante 30 años. Esta es la primera vez que una compañía ha podido demostrar eso en un ensayo clínico", apunta Warner Biddle, para quien estos datos son esperanzadores: "Si tratas a los pacientes antes, puedes obtener un mejor resultado".

La afirmación se sustenta principalmente en dos hechos: por un lado, que un estado menos deteriorado de los pacientes permite aprovechar mejor el tratamiento. El segundo hecho, no menos importante, es que así se usan células T que no hayan sufrido. "Estas células evolucionan a lo largo de los tratamientos del cáncer. Muchos investigadores creen que poder acceder a ellas cuando no han sido expuestas a diversas líneas de tratamiento puede realmente mejorar los resultados de las CAR-T".

“Invertimos para expandir la red de centros autorizados y así acercar más la terapia al paciente”

biado radicalmente: "Los pacientes son los grandes beneficiados de esta investigación"; Biddle alude al caso de una paciente de Canarias, entre los primeros en recibir *Yescarta*, que hoy no estaría viva si no hubiera recibido el tratamiento.

"Por ese motivo también estamos invirtiendo en expandir nuestra red de centros de tratamiento autorizados, para acercar más estas terapias a los pacientes"; en España se ha pasado en muy poco tiempo de nueve centros autorizados a los 25 actuales. Aun así, Biddle reconoce también que queda todavía mucho camino por recorrer.

"Por ejemplo, ahora tenemos datos a 5 años que muestran un 45% de supervivencia global para *Yescarta* frente al estándar tradicional de atención en linfoma de células B Pero, ¿qué pasa con el otro 55%? Es algo que nos motiva a seguir investigando", con el objetivo de desarrollar una nueva generación de CAR-T que mejore los resultados y que también reduzca el perfil de los efectos secundarios.

EL RETOS DEL TUMOR SÓLIDO. Sin duda un gran reto para el futuro es llevarlas a los tumores sólidos, donde hasta ahora están encontrando las principales dificultades. Biddle se muestra optimista: "Hemos descubierto que en los tumores sólidos el microambiente tumoral es más complejo y es difícil encontrar una diana adecuada, debido a su gran heterogeneidad. Pero hay muchas compañías en todo el mundo, incluida Kite Pharma, que están invirtiendo y buscando cómo traducir esas promesas de las terapias CAR-T a los tumores sólidos, a pesar de esta complejidad".

No obstante, serán necesarios todavía unos años para empezar a ver resultados clínicos en ese ámbito. "Pero no nos rendiremos". Para lograrlo, se explora en el uso de terapias CAR-T dirigidas a múltiples dianas o diferentes mecanismos "Probablemente las terapias CAR-T iniciales en tumores sólidos se centrarán en un pequeño subsegmento o en los perfiles de tumores de mayor riesgo. Sin embargo, con suerte luego podremos aprender de eso y expandirlas para llegar a los pacientes de una forma amplia".

El otro gran reto que tienen por delante las terapias CAR-T es su alto coste. Al tratarse de terapias personalizadas, su elaboración implica un precio elevado y hace que se planteen dudas sobre cómo pueden impactar en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, aunque Biddle tiene muy claro que se debe mirar

Para demostrar ese potencial beneficio, Kite Pharma ha puesto en marcha el ensayo Zuma-23, que se basa en los resultados obtenidos por el anterior ensayo Zuma-12. En este ya se había demostrado que las tasas de respuesta general eran realmente significativas y que se lograba un beneficio en la supervivencia global también con la aplicación temprana de las CAR-T. "Pero no solo queremos investigar para avanzar en las líneas de tratamiento. También queremos llevar las terapias CAR-T a otras indicaciones como los tumores sólidos y tal vez incluso en otros contextos, además del cáncer".

Sin duda, uno de los grandes éxitos de las terapias CAR-T es el de conseguir que enfermedades con un pronóstico muy negativo, consideradas incluso incurables, hoy en día hayan cam-

“ En el coste de las CAR-T debe considerarse su administración única y potencial curativo ”

también el impacto de las CAR-T la supervivencia. “Es importante tener en cuenta que estas terapias se administran una única vez y tienen el potencial de generar supervivencia global a largo plazo. Incluso algunos especialistas consideran que tienen potencial curativo en determinadas situaciones”.

El vicepresidente de Kite Pharma destaca también que en diversas evaluaciones económicas realizadas en países como el Reino Unido o España se ha demostrado que estas terapias son realmente costo-efectivas. “En muchos casos, olvidamos que no tratar a los pacientes con las CAR-T implica años con diferentes quimioterapias, biológicos o terapias dirigidas, también altamente costosas”.

TERAPIAS ALOGÉNICAS. Con todo, desde la industria también se trabaja a través de diferentes fórmulas en la manera de reducir los costes derivados de los procesos de la obtención de estos tratamientos individualizados. Una de las vías que se investiga es el uso de terapias alogénicas, en lugar de autólogas, aunque la ciencia aún no ha despejado todas las dudas sobre su eventual eficacia.

“No creemos que las terapias alogénicas en este momento tengan un beneficio tan importante en términos de eficacia o supervivencia global, lo que hace que los expertos no estén muy ilusionados con los resultados de esa primera generación de medicamentos. Pero en el futuro podrían ofrecer mejores resultados, así que también estamos invirtiendo en nuestro propio programa alogénico para mejorar los resultados y que los pacientes puedan acceder a las terapias más fácilmente”, avanza Biddle.

Otra vía también es la inversión en las capacidades de fabricación, “para acelerar el tiempo de respuesta y hacer que las células CAR-T se encuentren disponibles antes, ya que sabemos que si reducimos el tiempo necesario para aplicarlas, mejorarán los resultados de los pacientes. Pero no solo por eso, también porque acortar el tiempo de fabricación nos ayudará a reducir los costos del sistema. Así que estamos tratando de hacer todo lo posible para optimizar la rentabilidad y la accesibilidad de estos tratamientos”.

WARNER BIDDLE

Vicepresidente senior y director comercial global de Kite Pharma



PRIMER ENSAYO EN SARCOMAS CON CAR-T ALOGÉNICO

ANTONIO PÉREZ, JEFE DEL SERVICIO DE Hemato-Oncología pediátrica del Hospital La Paz de Madrid lidera el primer ensayo clínico para sarcomas pediátricos que se hará en el mundo con una terapia CAR-T alogénica. El médico e investigador ve por fin la meta tras una larga carrera llena de obstáculos y en sus palabras se palpa la satisfacción.

Denominado CAR4SAR, el estudio está diseñado, en primer lugar, para estudiar la seguridad de la terapia, si bien en etapas posteriores analizará la efectividad y eficacia de este nuevo abordaje que, al contrario que las terapias CAR-T convencionales, no utiliza células T del propio enfermo, sino que se vale de linfocitos extraídos de un familiar.

En concreto, se utilizarán las células de uno de los progenitores, que comparten la mitad del haplotipo con el paciente. "Utilizamos una población linfocitaria particular con la que a pesar de que los donantes no sean idénticos al paciente no se genera reactividad", explica el médico e investigador.

Estos linfocitos extraídos se modifican después en el laboratorio mediante ingeniería genética para dotarles de un receptor antígeno quimérico (CAR), concretamente del tipo NKG2D, que tal y como subraya Pérez, "es multitarget", se dirige a diferentes dianas para localizar y atacar las células tumorales. línea.

ENSAYO ABIERTO.

El estudio reclutará a 15 pacientes con distintos tipos de sarcoma que no hayan respondido a al menos dos tipos de tratamientos previos. "El primer paciente ya está en el proceso de pruebas de *screening*". El ensayo está abierto a niños, adolescentes y adultos jóvenes con sarcoma y se ha puesto en marcha en la Unidad CRIS contra el cáncer del centro madrileño.

Los ensayos previos de laboratorio y en animales permiten ser optimistas, añade Antonio Pérez, quien subraya que "se trata de un fármaco vivo, inteligente que vuelve a reactivarse si aparece una recaída". El ensayo estudiará el uso del fármaco en tres dosis diferentes y mediante dos vías distintas de administración: sistémica e intratumoral.

CÉLULAS T MÁS POTENTES FRENTE AL MIELOMA

SE DENOMINAN CÉLULAS *puñal*, por su acrónimo inglés -STAb-, un llamativo nombre que describe su modo de actuar. Lo explica Luis Álvarez Vallina, padre de este tratamiento que está llamado a mejorar la inmunoterapia contra el cáncer. "De alguna forma lo que hacen estas células es repartir *puñales*, lo gran que otros linfocitos que están próximos se armen contra el tumor y lo combatan, de ahí que las bautizáramos así".

Aunque todavía en ensayos en laboratorio, este tratamiento está mostrando muy buenas perspectivas para avanzar en la lucha contra el cáncer. La última de estas evidencias se publica en la revista *Science Translational Medicine*.

El trabajo, liderado desde la Unidad de Investigación Clínica en Inmunoterapia del Cáncer H120-CNIO que dirige Vallina, muestra que en modelos experimentales esta nueva inmunoterapia es más efectiva que las CAR-T frente al mieloma múltiple.

Según Vallina, las células STAb proporcionan varias ventajas frente a las CAR-T al uso, lo que permitiría ofrecer una alternativa a los pacientes con mieloma recurrente y plantear una nueva vía de abordaje.

Ambos tipos de células se producen de una forma similar y, en el caso del mieloma, reconocen un mismo antígeno, BCMA, que solo está presente en las células tumorales. Pero, al contrario que las CAR-T, las células STAb-T tienen la capacidad de reclutar otros linfocitos y armarlos para potenciar

la lucha contra el cáncer. "Las células CAR-T solamente activan aquellas células que expresan el receptor quimérico en su superficie. Las células STAb-T, en cambio, producen un anticuerpo bioespecífico que permite establecer puentes de activación no solamente con las células que lo producen sino con otros linfocitos T que pueden estar en la proximidad. Por lo tanto, la terapia tiene un efecto de amplificación muy notable", explica Vallina.

EN FORMA SOLUBLE.

Además, las STAb-T tampoco se frenan frente a un escollo que para a las CAR-T: la presencia del antígeno BCMA en forma soluble, un fenómeno que ocurre cuando hay mucha carga tumoral. "Es algo que afecta mucho a las CAR-T pero hemos visto que no sucede lo mismo con las células STAb-T", aclara el investigador que, en el trabajo que se publica ha comparado los efectos de la inmunoterapia CAR-T convencional contra el mieloma múltiple con la inmunoterapia con células *puñal*.

Otra de las ventajas es que las células STAb-T generan memoria inmunológica. "He-

mos visto que las células pueden persistir y eso es muy relevante para que al final tengan eficacia clínica", comenta Vallina, quien resume que "estas tres razones hacen que la terapia permita controlar en modelos de laboratorio de forma mucho más efectiva y a dosis mucho más bajas que las CAR-T la enfermedad".

El equipo, en el que también han participado investigadores del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, el Hospital Clínic de Barcelona y las Universidades de Salamanca y Complutense de Madrid, quiere iniciar los ensayos en humanos, un proceso que se prolongará al menos dos o tres años, según los requerimientos de las agencias reguladoras.

"Es un momento muy emocionante para la inmunoterapia del cáncer. Todas las evoluciones de las terapias CAR y los avances que veremos en los próximos años va a cambiar los paradigmas, las formas que tenemos de afrontar muchos tumores", señala el investigador quien subraya que "en España se puede hacer investigación de primer nivel si se cuenta con recursos".

'SUPERPODER' CONTRA LOS CÁNCERES INCURABLES

¿POR QUÉ LA TERAPIA CELULAR adoptiva, la estrategia en la que se basan las famosas células CAR-T, no acaba de cosechar resultados tan espectaculares en los tumores sólidos como en el cáncer hematológico? Una clave genética para reforzar la potencia de los linfocitos T hallada por unos científicos estadounidenses podría revertir esa situación.

Así lo explica uno de los autores principales de esta investigación que se publica en *Nature*, Jaehyuk Choi, de la Universidad Northwestern, de Chicago: "Hemos encontrado una forma que aumenta drásticamente la capacidad de las terapias adoptivas con células T para persistir, prosperar y eliminar células tumorales en modelos

de ratón de leucemia de células B, cáncer gástrico, cáncer de piel y mesotelioma, un tipo de cáncer de pulmón".

GIRO DE ACONTECIMIENTOS.

Buscaban "el superpoder", en palabras de Jaehyuk Choi, por el que las células cancerosas se hacen fuertes. Tras examinar 71 mutaciones encontradas en pacientes con linfoma de células T, "descubrimos la mutación originalmente en una célula T CD4+".

En un sorprendente giro de los acontecimientos, "vimos que esta mutación, cuando se expresa en una célula T CD8+, le confiere capacidades especiales, en particular la capacidad de crear células T CD8+ con capacidades únicas; en este caso, las hacen capaces de efectuar cosas que normalmente solo pueden hacer las células T CD4+, como producir altos niveles de interleucina 2 (IL-2). Esa capacidad fortalece a los linfocitos y les otorga capacidades únicas para persistir sin la ayuda de las células T CD4+ en los tumores".

TERAPIA GÉNICA 'IN VIVO' PARA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

UN TRATAMIENTO DE EDICIÓN GÉNICA ha mostrado eN estudio clínico de fase I potencial para controlar con una única dosis los ataques en pacientes con angioedema hereditario. El fármaco utiliza la tecnología laureada con un Nobel CRISPR-Cas9, al igual que el fármaco recientemente aprobado para la enfermedad de las células faliiformes Casgev (exagamglogene autotemcel). Sin embargo, y esto es importante, a diferencia de este medicamento para la enfermedad hematológica, la terapia en ensayo para el angioedema hereditario se administra *in vivo*, mediante una infusión intravenosa, en el paciente.

La tecnología de edición genética CRISPR se dirige "al gen *KLKB1* que codifica la precalicreína plasmática. Alterando el gen se impide la produc-

ción de la proteína. La calicreína es una proteína del sistema de contacto, necesaria para la producción de la bradicinina, potente péptido vasoactivo causante del angioedema. La actividad de la calicreína está incrementada en el angioedema hereditario", explica Alicia Prieto, vicepresidente del Comité de Angioedema de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIIC).

VECTOR NO VIRAL.

El fármaco se introduce en el paciente con un vector no viral, de nanopartículas lipídicas, que entrega en el hígado el sistema CRISPR; este trabaja con un ARN que actúa de guía específica del gen que causa la enfermedad y el ARN mensajero que codifica la enzima Cas9, para efectuar la edición.

Los resultados en *The New England Journal of Medicine* son todavía preliminares. No se han observado efectos tóxicos limitantes de la dosis ni eventos adversos graves. Se logró una reducción media del 95% de los ataques mensuales de la enfermedad. "Nueve de los diez pacientes permanecieron libres de ataques de angioedema hasta la última evaluación".