

# DIANA

CON EL PATROCINIO DE



LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, ABRIL 2024

LA TERAPIA CAR-T  
ROMPE ESQUEMAS:  
DE VANGUARDIA A  
RUTINA MEDICA



# OCHO IDEAS SOBRE LAS CAR-T QUE LA EXPERIENCIA HA 'VOLADO POR LOS AIRES'

Con el tiempo y la experiencia, algunas de las percepciones que acompañaban a la terapia CAR-T han cambiado. De medicamento de vanguardia ha pasado a ser una opción terapéutica más; los especialistas consideran que su uso no supone mayor dificultad que la de otros procesos empleados en enfermedades oncohematológicas, como el trasplante alogénico.

TEXTO SONIA MORENO  
ILUSTRACIONES GABRIEL SANZ

UNA TERAPIA ALTAMENTE COMPLEJA QUE solo puede administrarse en unos pocos centros; un tratamiento asociado a efectos secundarios muy específicos y de difícil manejo; un medicamento insostenible económicamente para el Sistema Sanitario de Salud (SNS)... son algunas de las percepciones sobre la terapia con células CAR-T que acompañaron su aterrizaje en los hospitales españoles.

Hoy ya son 25 los centros acreditados para administrarla, si bien es de esperar se sumen más hospitales. La experiencia ha desbancado muchas de esas ideas iniciales sobre esta terapia avanzada. Ocho de esas percepciones se desmontan aquí por especialistas que trabajan con las células CAR-T.

1.  
ES UN TRATAMIENTO ALTAMENTE COMPLEJO, QUE SOLO PUEDE ESTAR EN MANOS DE POCOS HOSPITALES.

LA TERAPIA CAR-T, AUNQUE INICIALMENTE percibida como un tratamiento altamente complejo, no representa un desafío para los profesionales ni para los pacientes. La principal dificultad de su manejo es que la tecnología para su fabricación consta de varias

etapas, que se resumen en un proceso de linfoaféresis; la reprogramación de los linfocitos T del paciente mediante la ingeniería génica para que reconozcan el cáncer, seguido por la administración del producto al enfermo, quien permanece bajo observación hospitalaria por un período de tiempo breve.

Desde el punto de vista logístico resulta menos complejo que un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y, en particular, que un trasplante alogénico de donante no emparentado. Como apunta Adrián Alegre, jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid, y director de su Programa CAR-T, en comparación con

el alogénico, esta terapia celular autóloga requiere menos hospitalización y la morbimortalidad es mucho menor. "No hay rechazo, ni enfermedad injerto aguda o crónica contra huésped y el daño orgánico es menor. Tanto a nivel de logística, como de tolerancia y efectos adversos considero la terapia CAR-T menos compleja que el trasplante hematopoyético alogénico, en el cual la mortalidad puede ser superior al 10% y con las células CAR-T siempre es inferior al 5%".

Para Adrián Mosquera, especialista en Hematología y Hemoterapia en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, y científico en el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), la terapia CAR-T ha

desplazado al trasplante alogénico, algo que también está ocurriendo con el autólogo en el linfoma: "Ya no es el estándar en los pacientes con LBDCG con recaída muy precoz. Estamos utilizando CAR-T en esa indicación desde que hace unos meses lo autorizaron en España el Ministerio de Sanidad, y el circuito no es muy diferente; la única dificultad, si puede considerarse así, consiste en coordinarse con el equipo farmacéutico que va a producir las CAR-T para el paciente y en gestionar el tiempo de las diferentes fases del proceso. Desde el momento en el que se recogen los linfocitos mediante aféresis hasta el momento en que se infunden las CAR-T habitualmente pasan de tres a cuatro semanas. Durante ese tiempo, el paciente necesita a veces una terapia que lo mantenga estable, teniendo en cuenta que suelen ser tumores muy agresivos".

**RÁPIDA IDENTIFICACIÓN.** En los cinco años de implantación de la terapia avanzada en el SNS, continúa Adrián Mosquera, "los procesos intermedios relacionados se han ido perfeccionando. La experiencia, como era evidente, no solo ha ayudado a mejorar el circuito, sino también a aumentar la eficacia del tratamiento en los pacientes infundidos". Al principio, los pacientes se derivaban en peores condiciones, habían recibido un mayor número de líneas y presentaban un estado más deteriorado. Ahora, este especialista destaca que la identificación del paciente candidato a CAR-T es "rápida y eficiente; prácticamente el 100% de quienes se seleccionan localmente son aprobados por el Ministerio para la indicación". La terapia puente también se ha perfeccionado: "Intentamos evitar fármacos como bendamustina, porque sabemos que afecta al funcionamiento de las CAR-T, y empezamos a utilizar nuevas terapias que aumentan la eficacia, como puede ser el polatuzumab. También sabemos que cuanto menor sea la carga tumoral del paciente en la infusión de las células, mejor será la respuesta".

Con esta perspectiva, Manuel Muñoz, jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Regional Universitario de Málaga, argumenta que "habría que ampliar el número de centros que puedan realizar este tratamiento. Lo justifica la casuística en aumento con las nuevas indicaciones en linfoma y las de mieloma múltiple; además, así se favorece la cercanía de los pacientes a su centro y se evita sobrecargar los recursos de los centros acreditados. Soy de la opinión de que cualquier centro con experiencia en trasplante pueda incorporarse como centro infusor de células CAR-T".

## 2. LOS CENTROS QUE DERIVAN "PIERDEN" AL PACIENTE

GRAN PARTE DEL PROCESO DEL TRATAMIENTO con CAR-T puede recaer en el centro derivador. Es ahí donde se le identifica, le prepara y, una vez ha recibido la infusión, se efectúa su seguimiento a medio y largo plazo, con el apoyo del centro infusor. "Los centros derivadores son esenciales para que el paciente reciba cuanto antes el tratamiento. La preparación de las CAR-T puede requerir de 4 a 8 semanas, y si la enfermedad está en progresión se necesita una terapia puente para controlar y reducir la enfermedad, algo que puede administrarse en el centro derivador", expone el jefe de Hematología de La Princesa Adrián Alegre.

"Por otra parte, el seguimiento a largo plazo es importante, por si hay citopenias o inmunodepresión prolongada. Los centros derivadores pueden traer infecciones y realizar transfusiones, entre otros abordajes, en colaboración con el centro CAR-T. El seguimiento también puede hacerse de forma conjunta para observar la respuesta y detectar precozmente eventuales recaídas posCAR-T".

## CUALQUIER CENTRO CON EXPERIENCIA EN TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO PODRÍA INFUNDIR CAR-T

## LOS POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS SON BIEN CONOCIDOS, ANTICIPABLES Y CUENTAN CON TERAPIA EFICAZ

EN REALIDAD, NO SE HA DEMOSTRADO la correlación entre expresión CD19 y eficacia de CAR-T. Como expone Adrián Alegre, del madrileño Hospital de La Princesa, "el tratamiento con nuevos antiCD19, como el anticuerpo antiCD19 humanizado tafasitamab combinado con lenalidomida se ha aprobado recientemente en pacientes en recaída con LBDCG con dos ó más líneas, con buenos resultados, aunque, por el momento, no son superiores a la terapia CAR-T. No está claro que su uso comprometa el rescate posterior con CAR-T antiCD19, por lo que si el paciente tiene indicación y disponibilidad de CAR-T creo que es preferible indicar la terapia avanzada".

Por su parte, Adrián Mosquera, del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, confirma que "habitualmente intentamos evitar los anticuerpos an-

## 4. LAS CAR-T SON TAN EFICACES COMO EL TRASPLANTE AUTÓLOGO Y NO PUEDEN UTILIZARSE SI SE ADMINISTRARON MOLECULAS DIRIGIDAS A CD19

tiCD19 antes de la terapia CAR-T, porque los tratamientos antiCD19 actuales -como tafasitamab en linfoma y blinatumomab, en leucemia linfoblástica aguda- son mucho menos efectivos. No tiene sentido emplearlos antes, salvo en pacientes que no son candidatos a la terapia celular avanzada. No obstante, puede darse el caso, por ejemplo, de un paciente que reciba tafasitamab, responda muy bien y mejore su estado general y se le administre después CAR-T.

## 3. SE ASOCIA A EFECTOS SECUNDARIOS MUY ESPECÍFICOS Y DIFÍCILES DE MANEJAR

CUANDO LA TERAPIA CAR-T IRRUMPIÓ en la enfermedad oncohematológica se habló mucho de sus potenciales efectos adversos; en concreto, del síndrome de liberación de citocinas y del síndrome de neurotoxicidad asociado a terapias con células inmunoefectoras, abreviado en sus siglas inglesas ICANS. Los dos efectos secundarios son bien conocidos por los hematólogos, pues no resultan únicos ni exclusivos de la terapia CAR-T. El control de "la incidencia y gravedad de estas dos complicaciones ha mejorado mucho gracias al mejor entrenamiento de los equipos CAR-T y en trabajo conjunto con Cuidados Intensivos y Neurología", destaca Adrián Alegre. "También por la aplicación

de las guías de manejo que incluyen esquemas de profilaxis y de tratamiento muy precoz, así como por una mejor selección de los pacientes, que llegan en mejor estado, etapas más precoces y con menos volumen tumoral".

Manuel Muñoz coincide en que "conforme vamos evolucionando y adquiriendo experiencia, hay menos complicaciones y casos graves; menor neurotoxicidad y menos requerimiento de la UCI". Adrián Mosquera recuerda que ahora "sabemos que los efectos secundarios adversos asociados a la activación del sistema inmunitario contra el cáncer son dependientes, en gran medida, de la carga tumoral del paciente en el momento de la infusión de las células".

## MANEJO EFICIENTE.

La detección más rápida del paciente y la optimización en la terapia puente explican en gran medida la reducción de esos efectos secundarios. "Es muy raro ver casos graves; habitualmente, los malos manejos de forma eficiente con las terapias disponibles. También hemos conseguido anticiparnos al evento adverso", comenta Mosquera.

También se ha optimizado el control del *movement and neurocognitive trastorn* (MNT), un efecto adverso a medio plazo que aparece de forma marginal, "por el mejor manejo del síndrome de liberación de citocinas, del ICANS y una detección y diagnóstico más acertado en estos pacientes", apunta Alegre.

No estaría contraindicado". Asimismo, las condiciones para el acceso solo inciden en el tratamiento previo con CAR-T o el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) seis semanas antes.

## SEGUNDA LÍNEA.

Por otro lado, la eficacia de la terapia celular CAR-T supera al trasplante autólogo en segunda línea. Alegre alude a la nueva indicación en linfoma difuso de célula grande (LBDCG): "Probablemente, eso hará que empleemos menos el trasplante autólogo en la segunda línea. Sabemos que con el autólogo, un 20%-30% de pacientes tratados van a recaer". Los medicamentos con células CAR-T están disponibles y se pueden administrar en pacientes refractarios o en los que la respuesta ha durado muy poco, por haber recaído a la primera línea antes del primer año.

### 5. LOS TRATAMIENTOS 'OFF THE SHELF' SON EQUIVALENTES

LOS LLAMADOS TRATAMIENTOS 'OFF THE SHELF', en concreto, los anticuerpos biespecíficos tienen también indicación en determinados cánceres hematológicos. En el caso de los anticuerpos antiCD20 si bien la tasa de respuesta "es favorable en pacien-

tes con LBDGC que están en recaída con dos ó más líneas, por el momento los resultados no superan a la terapia CAR-T; constan de menor seguimiento y no hay un *plateau* claro en las respuestas", apunta Adrián Alegre, responsable de la Hemología del Hospital de La Princesa. "Por otra parte, algunos son terapias prolongadas, lo que conlleva más efectos secundarios a largo plazo".

La principal ventaja actual de los anticuerpos biespecíficos es que se encuentra siempre disponibles y pueden administrarse en cualquier centro, aunque el especialista matiza que deberían utilizarse en centros con experiencia en el manejo de los efectos adversos asociados a tratamientos inmunomediados.

### 6. ESTÁ LIMITADA POR EL RIESGO DE NEOPLASIAS SECUNDARIAS

LA AGENCIA ESTADOUNIDENSE REGULADORA FDA ha solicitado que se actualicen las advertencias en el etiquetado de las terapias CAR-T en relación al riesgo de neoplasias de células T asociado las terapias dirigidas a BCMA y CD-19. El riesgo de estas neoplasias secundarias es muy bajo, pero a medida que se extiende el uso de estos tratamientos, también crece la posibilidad de que aparezcan nuevos casos. Los reguladores encontraron una veintena de neoplasias secundarias entre más de 27.000 dosis de CAR-T administradas en Estados Unidos.

"Creo que todos estábamos esperando que apareciera algunos de esos casos, reconoce Adrián Mosquera, investigador del IDIS y hematólogo del Hospital Universitario de Santiago de Compostela. "Son muy raros y lo que se sabe a nivel científico es que el beneficio que aporta el tratamiento es muy superior al riesgo de las neoplasias T linfoproliferativas". Todavía se in-

vestiga su asociación al mecanismo de obtención de CAR-T. "Los pacientes con las patologías susceptibles de recibir las CAR-T tienen una mortalidad muy elevada, si no se les administra una terapia altamente efectiva. Por ello, el riesgo de una eventual neoplasia de muy bajo grado queda en un plano secundario".

El hematólogo de La Princesa Adrián Alegre también destaca que "el beneficio supera con creces el riesgo. De hecho, no se ha detenido ningún programa por esto. Es importante no relajarse en el seguimiento a largo plazo, incluso en el paciente en remisión; algo, en realidad, aplicable a todos los tratamientos"

**LAS GUÍAS FÁRMACO-CLÍNICAS INICIALES EXCLUYEN CASOS QUE LA EVIDENCIA MÉDICA ESTÁ RESPALDANDO**

### 7. NO RESULTA ECONÓMICAMENTE SOSTENIBLE PARA EL SNS

LAS TERAPIAS CAR-T SON SOSTENIBLES y suponen "un gran cambio en el paradigma del tratamiento de cáncer hematológico: linfomas, mieloma múltiple y leucemias linfoblásticas", reflexiona Adrián Alegre, director del Programa CAR-T del Hospital de La Princesa. "En primer lugar, se administran solo una vez, por lo tanto son *terapias finitas* en contraste con otras opciones de combinaciones antitumorales costosas que se mantienen hasta las recaídas. La centralización por parte de un comité de expertos en el Ministerio garantiza la indicación para los pacientes que cumplen criterios. Por otra parte, el acuerdo de pago es de riesgo compartido, es decir, pago por resultados clínicos", aduce este especialista.

En su opinión, "es una terapia con ventajas coste-beneficio, si bien sería conveniente realizar estudios farmacoeconómicos comparándola con terapias prolongadas con nuevas estrategias, como los anticuerpos biespecíficos".

El hematólogo del Hospital de Santiago de Compostela Adrián Mosquera apunta que el gasto está "totalmente justificado por

**NINGUNA TERAPIA 'OFF THE SHELF' HA DEMOSTRADO IGUALAR EN EFICACIA A LAS CAR-T**

el beneficio que obtiene en el paciente". No obstante, considera necesario plantearse "si somos capaces de mejorar las probabilidades de que el paciente que recibe la terapia tenga de responder".

Para ello, ve oportuno invertir en investigación que distinga a los pacientes que al recibir este tratamiento tendrán una oportunidad curativa de los que no van a responder. Con ello, podrá determinarse a quién le va a bastar con las células CAR-T y quién necesitará algo más, una combinación terapéutica que consiga inducir la remisión completa de la enfermedad.

### INTELIGENCIA ARTIFICIAL.

"Hay pacientes que recaen, aún con respuesta inicial; si conseguimos entender o anticipar esa falta de respuesta óptima, podríamos explorar otras estrategias, como la intensidad con la que se realiza el acondicionamiento, otras estrategias de terapia puente o plantear mantenimientos alternativos, de forma que se aumente la eficacia de las células CAR-T y mejore la respuesta".

Con esa finalidad, Mosquera lidera un grupo de investigación en el IDIS que aplica herramientas de inteligencia artificial para predecir qué pacientes no serán buenos respondedores. "En mayo empezaremos a trabajar con el CIBMTR, la sociedad que aglutina todos los datos de CAR-T administrados en Estados Unidos y Canadá, para definir, mediante inteligencia artificial, perfiles de pacientes con recaídas precoces; esperamos que en un año tengamos algo que pueda emplearse en vida real". El grupo de Adrián Mosquera es el único europeo en participar en este estudio colaborativo, pensado para LBDGC y leucemia linfoblástica aguda (LLA), y que analizará información de decenas de miles de pacientes.

### 8. EL PLAN DE TERAPIAS AVANZADAS DEBE MANTENERSE SIN CAMBIOS

EL PLAN DE TERAPIAS AVANZADAS DEL Ministerio de Sanidad ha cumplido cinco años. De los nueve centros acreditados inicialmente se ha pasado a 25 hospitales listos para infundir. No obstante, afirma Manuel Muñoz, jefe de Hematología del Hospital Regional Universitario de Málaga, el conocimiento acumulado sobre la terapia "no está reflejado en las guías fármaco-clínicas con las que se puso en marcha. Es el momento de revisirlas; sobre todo teniendo en cuenta la tendencia a que los pacientes candidatos vayan en aumento".

El especialista destaca también que, con el crecimiento del número de casos, empiezan a detectarse ciertas desigualdades. "La experiencia que acumulamos nos dice que el paciente con afectación del sistema nervioso central puede beneficiarse de la terapia; también, los pacientes con VIH y carga negativa, por ejemplo. Sin embargo, la guía fármaco-clínicas los dejan fuera. Según el criterio de una subcomisión autonómica u otra, un paciente puede acceder o no a la terapia CAR-T; en determinados casos, la autorización varía según la comunidad donde se vive y eso empieza a ser preocupante", advierte. "Es una situación que con la llegada de las CAR-T no se planteaba y que ahora estamos viendo que deberíamos abordar".

**TERAPIA PUENTE.** Las desigualdades, recuerda el hematólogo extendiendo al acceso a la terapia puente, que en determinadas comunidades autónomas puede basarse en polatuzumab, mientras que en otras está restringido. "Desde el Ministerio se debería determinar en qué punto se encuentran esas desviaciones, para corregirlas; de entrada, se podrían actualizar las guías. La terapia CAR-T empezó de una manera especialmente acotada con comisiones ministeriales; subcomisiones autonómicas; guías fármaco-clínicas. Sin embargo, la evidencia científica y la experiencia van más rápido que las regulaciones, por lo que según una interpretación sea más o menos estricta, se corre el riesgo de desviarse de la evidencia científica y de privar a un paciente de la terapia".

Bajo el epígrafe de los *Factores que influyen en los resultados de las CAR-T*, se han presentado, durante la reunión de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (EBMT), en Glasgow (Reino Unido), algunos estudios que intentan aportar pistas al respecto. Eugenio Galli, del Policlínico Universitario Agostino Gemelli, en Roma, expuso hallazgos sobre cómo el entorno inmunológico en el momento de la infusión de células CAR-T influye significativamente en su expansión y eficacia antineoplásica. “Los altos niveles circulantes de G-MDSC [células supresoras de origen mielode granulocíticas] pueden representar un prometedor biomarcador predictivo y, posiblemente, una hipótesis diana para mejorar la eficacia de las CAR-T”, afirma el investigador en este estudio, en el que se analizaron a 45 pacientes diagnosticados con diferentes enfermedades oncohematológicas y tratados con la terapia celular.

Por su parte, Richard Maziarz, de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon, en Portland, expuso que el tratamiento profiláctico con itacitinib (200 mg) además de ser bien tolerado, puede reducir las tasas y grados del síndrome de liberación de citocinas, así como de ICANS tras el tratamiento del linfoma con axi-cel. El trabajo lo observó en 47 pacientes, de los que 23 fueron asignados para recibir itacitinib, y el resto, placebo.

**RECAÍDA POSTRASPLANTE.** Marta González Vicente, de la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, en Madrid, presentó algunas conclusiones sobre la recaída postrasplante de LLA pediátrica, obtenidas a partir de datos de 10 hospitales españoles del Comité Pediátrico del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). “La recaída tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas sigue siendo la principal causa de fracaso del trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)”, ha recordado la especialista. El tratamiento en estos casos ha evolucionado de los cuidados paliativos y la quimioterapia de rescate a las actuales estrategias de inmunoterapia y terapia celular CAR-T.

El estudio concluye que los pacientes que recaen más de seis meses después de un trasplante “tienen hoy una posibilidad real de ser rescatados con inmunoterapia o un segundo trasplante”. Otra conclusión es que el tratamiento de los pacien-



tes con LLA recidivante tras un trasplante alogénico está evolucionando hacia las inmunoterapias celulares, en lugar de recurrir a un segundo trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico.

Daniela Guardo, del Hospital Infantil Great Ormond Street, en Londres, expuso los resultados a largo plazo del ensayo que están llevando a cabo en su centro con un tratamiento basado en CAR-T alogénicas dirigidas a CD19. La terapia se administró a ocho pacientes pediátricos con LLA-B. En seis de ellos, se observó una remisión sostenida y profunda. “La supervivencia global en nuestro centro ha sido comparable a la del entorno con CAR19 autólogo más amplio, a pesar de las múltiples líneas de tratamiento previo”. En sus conclusiones, la investigadora ha destacado el papel del régimen de intensidad reducida empleado en estos pacientes.

**MICROBIOTA.** La terapia CAR-T ha estado también presente en la conferencia inaugural, impartida por Marcel Van Den Brink, actual presidente del hospital *City of Hope* de Los Angeles. En su disertación, este experto en inmunología del trasplante de médula ósea, ha abordado el impacto que los cambios en el microbioma intestinal pueden tener en la eficacia y toxicidad del trasplante alogénico de médula ósea y en la terapia celular CAR-T. Aquí, ha aludido a algunos de los trabajos que indican cómo determinados cambios en la microbiota intestinal, concretamente, la pérdida de bacterias comensales, puede impactar en los resultados de la terapia.

En el congreso también se ha otorgado el premio Jian-Jian Luan de la sociedad científica, que este año recae en Nora Liebers, del Hospital Universitario de Düsseldorf, en Alemania, por su investigación comparativa del trasplante alogénico de células madre con las CAR-T en el contexto del linfoma de células del manto recidivante y refractario.

A falta de un ensayo clínico aleatorizado, la científica ha utilizado datos retrospectivos de pacientes que recibieron brexucabtagén autoleucel (brexu-cel) en el estudio pivotal ZUMA-2 que ha cotejado con los de pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico en la base de datos de la EBMT. Los resultados indican que brexu-cel es eficaz en pacientes con linfoma de células del manto recidivante y refractario tras el tratamiento con inhibidores de BTK, con un perfil de seguridad superior en comparación con el trasplante alogénico.

## ¿ QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LOS RESULTADOS DE LA TERAPIA CAR-T ?

El acondicionamiento, el microambiente celular y la terapia puente son factores que pueden influir en los resultados del tratamiento con células CAR-T, como sugieren algunos trabajos presentados en el congreso de la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (EBMT), celebrado este mes

TEXTO S. MORENO FOTO SONIA TRONCOSO

## CÉLULAS MADRE DE TEJIDO ADIPOSITO EN LESIÓN MEDULAR

UN ESTUDIO EN FASE 1 REALIZADO EN LA Clínica Mayo, en Rochester, ha analizado la viabilidad de tratar con células madre mesenquimales a diez pacientes de entre 18 y 65 años con lesión medular espinal causada por accidente de tráfico, caída u otros motivos traumáticos. Seis de ellos presentaban la lesión a la altura cervical y cuatro, a nivel torácico. "Este estudio documenta la seguridad y los posibles beneficios de las células madre y la medicina regenerativa", afirma Mohamad Bydon, neurocirujano de la Clínica Mayo y primer autor del trabajo, publicado en *Nature Communications*.

"Globalmente, no se registraron eventos adversos graves en el ensayo", escriben los investigadores en el estudio, cuyo principal objetivo fue determinar la seguridad del tratamiento. "Al final del seguimiento, siete de los diez pacientes experimentaron una mejoría en el grado de la AIS [la Escala estadounidense de Deterioro Asociado a Lesiones Medulares] comparado con su estado pre-inyección".

Entre las mejorías, se observó más sensibilidad al pinchazo y al tacto leve; más fuerza en grupos motores musculares, y una recuperación de la contracción anal voluntaria, que ayuda a la función intestinal. La escala AIS tiene cinco niveles, que van desde la pérdida total de función hasta la función normal. Los siete participantes que mejoraron subieron al menos un nivel. Los otros no respondieron, pero tampoco empeoraron.

**PRIMER CASO.** El ensayo supone la continuación del caso de un paciente, el primero en recibir las células somáticas en 2019, que supuso la prueba de concepto de la viabilidad de esta terapia avanzada. La mayor parte de la recuperación que se alcanza tras una lesión medular se produce en torno a los 6 a 12 meses del trauma. Las mejorías suelen detenerse al cabo de dos años de la lesión. De ahí que los investigadores destaquen que dos pacientes que recibieron la terapia celular 22 meses después, experimentaron una mejoría en la escala AIS. Con todo, los autores señalan que los resultados deben interpretarse con cautela, dadas las limitaciones de los ensayos de fase 1.

## TEJIDOS QUE REPARAN LA CICATRIZ DEL INFARTO

**A** PRINCIPIOS DE 2020 EL grupo de Insuficiencia Cardíaca y Regeneración Cardíaca del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), vinculado al hospital del mismo nombre de Badalona, en Barcelona, hizo público que con el objetivo de poder recuperar parte de la fuerza del corazón para bombear sangre tras sufrir un infarto había utilizado con éxito en un primer paciente un bioimplante de células madre de desarrollo propio, llamado *PeriCord*, que se coloca directamente en el órgano para que la zona afectada se pueda regenerar y revascularizar.

El bioimplante está constituido por una membrana que procede de pericardio humano

(de donante cadáver multitejidos) descelularizado y liofilizado y recelularizado con células madre mesenquimales de cordón umbilical.

Esta tecnología, a medio camino entre la cirugía convencional y el trasplante de órganos, que en ese momento (2020) llevaba varios años de trabajo preclínico, ha logrado ya superar la fase I de desarrollo clínico, basada en una muestra de 7 pacientes (y 5 controles) seguidos durante tres años, tras demostrar su seguridad; en concreto, según lo publicado en *EBioMedicine*, se ha constatado una excelente biocompatibilidad, minimizando el riesgo de rechazo y garantizando que el cuerpo lo tolera perfectamente.

El grupo que lidera Antoni Bayés Genís, jefe del Servicio de Cardiología del hospital,

buscó, a la hora de diseñar esta tecnología, la manera más óptima de introducir las células madre en la zona del infarto.

Estudios previos habían demostrado que en la administración directa, mediante inyecciones dentro del propio miocardio, o por vía intravenosa, las células morían antes de poder promover beneficios o se dirigían inespecíficamente hacia otros órganos que no eran el corazón. Por este motivo, la solución de estos investigadores fue la de incorporar las células dentro de una matriz de pericardio, actuando como vehículo, para aplicar las células que contiene directamente sobre la zona infartada y que se queden justo ahí.

**CAMBIAR EL PROTOTIPO.** Para poder llevarlo a la clínica tuvieron que transformar el prototipo de 2 cm<sup>2</sup> utilizado en el modelo preclínico en el bioimplante *PeriCord*, de 16 cm<sup>2</sup>, y cumplir con todos los requisitos de seguridad y normativas para uso humano, algo que lograron gracias a la colaboración del hospital y del Instituto de Investigación, el Banco de Sangre y Tejidos (BST) y el

Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC).

La Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (Aemps) aprobó a finales de 2018 el estudio en humano del bioimplante de ingeniería de tejidos, que por ahora se fabrica en una sala blanca de terapia avanzada del BST y se ha implantado en pacientes candidatos a un *bypass* coronario (infartados y con calidad y esperanza de vida reducidas), aprovechando su intervención en el quirófano.

Con el *bypass* se asegura que haya irrigación sanguínea en la zona y con el bioimplante se va un paso más para estimular que en la cicatriz se inicien los mecanismos celulares involucrados en la reparación tisular. Pasado un año, el tejido implantado se adhiere y adapta a la estructura del corazón del paciente, recubriendo la cicatriz del infarto. Entre las ventajas, Genís destaca que el receptor no necesita ser inmunosuprimido, que la base del *PeriCord* ya fabricada se queda almacenada en un congelador para formularla el mismo día de la intervención quirúrgica y que es apta para aplicarla en cualquier paciente y momento.

## LA TERAPIA GÉNICA CONFIRMA SU EFICACIA EN HEMOGLOBINOPATÍA

DOS TRABAJOS PUBLICADOS EN EL *NEJM* describen el éxito del tratamiento de la enfermedad de células falciformes y de la  $\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones con exagamlogén autotemcel (exa-cel), terapia génica que utiliza la herramienta de edición génica CRISPR-Cas9 para aumentar la hemoglobina fetal (HbF) actuando en el gen *BCL11A*.

Los investigadores informan de los resultados de ambos estudios que demuestran que exa-cel tiene una alta especificidad y no se asocia con edición fuera de objetivo.

Estos trabajos, junto con otros publicados, han permitido las recientes aprobaciones pioneras por parte de las agencias reguladoras estadounidenses FDA y la europea

EMA tanto de exa-cel como de lovetibeglogén autotemcel (lovo-cel), terapia génica que, en este caso a través de un vector lentiviral, modifica las células de los pacientes, para que sus eritrocitos tengan menor riesgo de tornarse falciformes.

En uno de los estudios, con Frangoul F. Locatelli como primer firmante, el tratamiento con exa-cel eliminó las crisis vasooclusivas en el 97% de los pacientes con enfermedad de células falciformes o con drepanocitosis durante al menos un año. En el segundo trabajo, con el mismo primer firmante, exa-cel, precedida de mieloablación, consiguió la independencia de las transfusiones en el 91% de pacientes.

Los tratamientos son fruto de avances biomédicos fundamentales, destaca un editorial en *NEJM*: "Primero, el descubrimiento de que el trasplante celular de donante sano podía curar la  $\beta$ -talasemia; segundo, la elucidación de los mecanismos moleculares que subyacen a la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, y, tercero, la tecnología para modificar o añadir genes con fines terapéuticos".

## ENSAYAN CAR-T FRENTE A HER2 EN SARCOMA AVANZADO

UN EQUIPO DE INVESTIGADORES DEL Centro del Cáncer Pediátrico y del Centro de Terapia Génica y Celular de la Facultad de Medicina de Baylor, en Texas, publica en la revista *Nature Cancer* los resultados de un ensayo clínico en fase I que supone un nuevo paso hacia la posibilidad de extender el uso de las CAR-T a tumores sólidos. En concreto, refieren el empleo de una nueva inmunoterapia celular para sarcomas de alto riesgo.

La terapia se basa en CAR-T diseñadas para atacar la proteína HER2, que está sobreexpresada en la superficie de las células del sarcoma. El ensayo, denominando *HEROS 2.0*, demostró que este enfoque terapéutico es seguro y se asocia a beneficios clínicos.

En un ensayo clínico anterior, el estudio *HEROS*, los inves-

tigadores habían comprobado que las células CAR-T dirigidas contra células tumorales HER2+ presentaban un perfil de seguridad favorable, pero el beneficio clínico se veía limitado por la escasa expansión y persistencia de los linfocitos modificados. En el *HEROS 2.0*, los investigadores añadieron infusiones sucesivas de las CAR-T frente a HER2 tras la linfodepleción, a fin de dejar espacio para la expansión de las células infundidas.

**EXPANSIÓN CELULAR.** El ensayo *HEROS 2.0* ha reclutado a trece pacientes con sarcoma del Centro del Cáncer Infantil de Texas y del Hospital Metodista de Houston; de ellos siete enfermos recibieron múltiples infusiones de CAR-T. Tras 19 de las 21 infusiones, se constató la expansión de las CAR-T; los investigadores, encabezados por la oncohematóloga Meenakshi Hegde, observaron además un beneficio clínico en el 50% de los pacientes tratados.

Una de las respuestas registradas que se destaca en el trabajo es la de un paciente con rhabdomyosarcoma metastásico, que sigue sano y sin cáncer, más de cinco años después del tratamiento.