



La terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) es uno de los avances en pacientes con células tumorales. EFE

DICYT | SALAMANCA

■ Más allá de las mejoras en los tratamientos habituales contra el cáncer, como la quimioterapia y la radioterapia, la investigación oncológica ha avanzado mucho en los últimos años en el campo de la inmunoterapia. La idea es conseguir que el sistema inmunitario de los pacientes luche contra las células tumorales. Dentro de este ámbito, y especialmente dentro del campo de los tumores hematológicos, destaca una innovadora estrategia denominada terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T, por sus siglas en inglés). Al paciente se le extrae sangre seleccionando sus linfocitos T, un tipo de glóbulos blancos. Tras ser modificados genéticamente en el laboratorio para que con el nuevo receptor insertado identifiquen y destruyan las células del cáncer, se le vuelven a infundir a esa misma persona en forma de medicamento celular.

El Complejo Asistencial de Salamanca, en el que trabajan médicos e investigadores que forman parte del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) y de la Universidad de Salamanca, fue uno de los ocho seleccionados en 2019 por el Ministerio de Sanidad para ofrecer esta terapia personalizada a pacientes adultos. Desde entonces, 58 pacientes ya han

MEJORA CONTRA EL CÁNCER

TUMOR HEMATOLÓGICO. Las innovadoras terapias CAR-T colocan a Salamanca en la vanguardia de la lucha contra esta dolencia, un referente en la terapia celular, que obtiene buenos resultados en el tratamiento de linfomas y mielomas

recibido las terapias CAR-T. Dos tercios tenían linfomas y un tercio mielomas, dos tipos de tumores de la sangre o enfermedades oncohematológicas. La mitad de estas personas ha recibido tratamientos comerciales ya aproba-

dos y la otra mitad ha formado parte de ensayos clínicos.

Una de esas pacientes fue la salmantina Silvia García, a la que se le diagnosticó un linfoma difuso de células B grandes, el tipo más común de linfoma no Hodg-

kin. A pesar de que recibió quimioterapia con resultados iniciales positivos, el tumor volvió a crecer, así que los especialistas que la atendían cambiaron de estrategia. «Decidieron cancelar todo y darme la terapia CAR-T», relata en declaraciones a DiCYT. En aquel momento era toda una novedad y el proceso llamaba la atención. «Me extrajeron los glóbulos blancos y los llevaron a Estados Unidos para transformarlos genéticamente», recuerda. Cuando regresaron, el momento de la infusión fue «muy rápido, cuestión de cinco minutos».

Su caso ha sido un éxito: «Desde el primer momento, todas las pruebas han dado una remisión completa». No obstante, el tratamiento no está exento de dificultades y requiere un estrecho seguimiento de los pacientes porque afecta al funcionamiento del sistema inmunitario. «Si go con problemas de defensas y a veces sufro cansancio físico y dolores de cabeza, pero por lo demás estoy muy contenta con el tratamiento y los resultados. Si lo tuviera que comparar con la quimioterapia, desde el principio hubiera preferido el tratamiento con células CAR-T», asegura Silvia García.

Cómo funciona
Fermín Sánchez-Guijo, jefe de la Unidad de Terapia Celular y

LA INVESTIGACIÓN
ONCOLÓGICA HA
AVANZADO MUCHO EN
EL CAMPO DE LA
INMUNOTERAPIA
PARA LUCHAR
CONTRA LAS
CÉLULAS TUMORALES

Medicina Regenerativa e investigador del IBSAL explica que «el linfocito T es la célula del sistema inmune que ha demostrado mayor capacidad antitumoral». Sin embargo, necesita una ayuda que potencie su acción, así que se le inserta un «receptor quimérico». En la mitología griega, una quimera era un animal compuesto por varias partes de otros; y en este caso el nombre viene dado porque a estos linfocitos T se les incorpora en su receptor activador (mediante ingeniería genética), un elemento distinto que proviene de un anticuerpo y que «permite dirigirlos para que reconozcan selectivamente a la célula tumoral y monten una respuesta inmune para eliminarla». Esto hace que el tratamiento sea muy selectivo, auténtica medici-



Fermín Sánchez-Guijo, en el laboratorio. IBISAL

na personalizada que «respeta al resto de las células».

Lucía López Corral, coordinadora del Programa Clínico de Terapias CART, lo explica con una metáfora: «Se les pone un imán que hace que vayan directamente contra las células tumorales». Dicho así parece sencillo, pero el proceso de fabricación de estos «superlinfocitos» requiere de un proceso de entre tres y cinco semanas. «Durante ese periodo la mayoría de los pacientes necesitan un tratamiento puente con quimioterapia o inmunoterapia para conseguir que la enfermedad se mantenga estable», apunta la especialista.

El proceso comienza con la aféresis de linfocitos, es decir, la extracción de la sangre periférica separando los linfocitos. «Lo hacemos en un solo día a través de unas máquinas que se llaman separadores celulares y conectando al paciente a través de accesos venosos», comenta Miriam López Parra, responsable técnico de la Unidad de Producción Celular y del Área de Aféresis. Las células del paciente viajan a laboratorios que puede estar en Europa o en Estados Unidos, donde les colocan el «imán», y regresan a Salamanca. «Las almacenamos en nitrógeno líquido y después las descongelamos, preparándolas para el día que el paciente necesita la infusión», comenta. Antes de recibir sus nuevos «superlinfocitos» por vía intravenosa, los pacientes reciben durante tres días una quimioterapia de baja intensidad denominada linfodepleción para crear el ambiente adecuado en el organismo y que no rechace estas células.

Próximamente, Salamanca va a contar con el equipamiento y

«AUNQUE ES UNA
TERAPIA MUY
BENEFICIOSA, NO
ESTÁ EXENTA DE
EFECTOS
ADVERSOS, SEGÚN
LOS ESTUDIOS
INICIALES»,
APUNTAN LOS
EXPERTOS. AUNQUE
SÓLO DOS
PACIENTES HAN
NECESITADO
INGRESO

los recursos necesarios para la fabricación de células CAR-T en el nuevo hospital, que contará, al igual que ocurre en el actual, con una Unidad de Producción Celular (conocida como 'Sala Blanca') que está actualmente en fase de construcción. Esto permitirá afrontar ensayos clínicos y «ampliar mucho el abanico de enfermedades que podemos tratar», destaca la experta.

Linfomas y mielomas

Hasta ahora, los resultados en linfomas y mielomas han sido muy buenos. «El tratamiento con células CAR-T ofrece la posibilidad de curación a un porcentaje significativo de pacientes con

linfoma difuso de células B grandes que antes de la llegada de esta estrategia de tratamiento tenían muy escasas opciones de tratamiento y una esperanza de vida muy corta», confirma Alejandro Martín, coordinador Clínico de Linfomas.

En la actualidad ya se están realizando ensayos clínicos en linfoma del manto y en linfoma folicular, que también están ofreciendo resultados positivos, en particular, en pacientes que habían recibido otros tratamientos sin éxito y que tenían mal pronóstico. Una de estas investigaciones se centra en un tipo específico de terapia CART que solo está disponible en dos centros españoles y que muestra excelentes datos preliminares en linfoma folicular.

Terapia celular

Según María Victoria Mateos, coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos y de la Unidad de Mieloma, «la terapia celular ha llegado para quedarse en el tratamiento de muchas enfermedades hematológicas. En el caso del mieloma también «está aportando resultados muy prometedores». En su opinión, uno de los aspectos más destacables es que los linfocitos T-CAR requieren una administración única. Los pacientes no reciben ningún tratamiento de manera adicional y eso impacta de una manera muy positiva en la percepción que tienen de su calidad de vida y de la capacidad de poder emplear tiempo libre que hasta ahora no habían tenido». La Unidad de Ensayos Clínicos de Salamanca está destacando por su capacidad para atraer pacientes de toda España y ofrecerles los tratamientos más innovadores.



Neurología

El Servicio de Neurología acompaña en todo el proceso. «Hacemos una valoración para ver ante qué tipo de paciente nos encontramos y colaboramos con los compañeros de la Unidad de Trasplantes después de ser sometidos a la infusión», afirma la neuróloga Mónica Alañá.

Supervisión de los farmacéuticos

Tampoco sería posible la terapia celular sin la supervisión de los farmacéuticos. «Cotejamos que el paciente ha recibido la medicación previa a la infusión y nos encargamos de verificar que en planta está disponible la medicación de rescate por si acaso el paciente en algún momento presenta toxicidad asociada al tratamiento», indica Silvia Jiménez, responsable de Terapias Avanzadas del Servicio de Farmacia. Una vez que el paciente está infundido, es necesario realizar un seguimiento diario de la medicación.

¿POR QUÉ EN SALAMANCA?

■ Y no es casualidad. En el caso de las células CAR-T el éxito viene avalado por una larga tradición en el campo de la hematología. «La terapia celular empezó con la transfusión de sangre hace siglos, pero el segundo paso fundamental fue el trasplante hematopoyético, es decir, la sustitución de la médula ósea de un paciente por células procedentes de la médula ósea o de la sangre periférica de un donante sano», explica Dolores Caballero, responsable de la Unidad de Hematología Clínica y Trasplantes, que comenzó a realizar trasplantes hematopoyéticos en Salamanca en 1990 y que desde entonces ha visto cómo se han realizado más de 2.500. Así se sentaron las bases para la llegada de las células CAR-T, una innovación solo disponible en los hospitales españoles con más experiencia. «Todo empieza por una buena asistencia al paciente», apunta Marcos González, jefe del Servicio de Hematología. «Sin una asistencia de calidad, la investigación no será robusta», pero en Salamanca «nos hemos especializado para que cada uno de nosotros sea experto en una enfermedad, tanto a nivel nacional como internacional», destaca. El resultado es que tanto la atención sanitaria como los proyectos de investigación y los ensayos clínicos son «de primer nivel», asegura.

Inicialmente, solo se seleccionaron centros de Cataluña, Madrid, Valencia, Sevilla y Salamanca, además de un centro en Canarias. «Uno de los retos que teníamos era recibir pacientes de todo nuestro entorno para el tratamiento comercial y por supuesto, también para los ensayos clínicos», comenta Fermín Sánchez-Guijo, «y para lograrlo el requisito fundamental ha sido disponer de un equipo con experiencia y multidisciplinar».

Equipo multidisciplinar

De hecho, detrás de cada paciente que cumple los requisitos para ser seleccionado como receptor de esta terapia celular puede llegar a haber más de 20 profesionales implicados en este equipo multidisciplinar. Por ejemplo, aunque no es habitual que el tratamiento provoque complicaciones graves, la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) está pendiente en todo momento. «Conocemos al paciente cuando ingresa en el hospital, cinco o seis días antes de recibir las células, y durante todo el tiempo que está ingresado tenemos un contacto muy estrecho con los hematólogos».