

La terapia celular logra tasas de remisión del 90 por ciento en LLA

El maternoinfantil San Juan de Dios participa en un ensayo clínico

Se trata de la técnica CART19 que se ha ensayado en Estados Unidos

BARCELONA
ANTONI MIXOY
dmredaccion@diariomedico.com

El Hospital maternoinfantil San Juan de Dios (HSJD), de Barcelona, es el único centro español que participa en un ensayo clínico internacional de terapia celular para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la forma más común de leucemia infantil y el cáncer más frecuente en niños.

Este ensayo, que se encuentra en fase II, evalúa una terapia celular con linfocitos T modificados genéticamente con el propósito de atacar y destruir las células tumorales en la LLA de línea B, la mayoritaria en niños, y en linfomas también de células B en adultos. En concreto, los linfocitos T se modifican para que expresen un receptor antigénico quimérico (CAR, en sus siglas en inglés) dirigido contra la proteína CD19 presente en la superficie de las células B.

Se trata de la técnica denominada CART19 (T por la estirpe de linfocitos, y 19 por la proteína diana) que se ha ensayado con éxito en Estados Unidos en los últimos cuatro años. Ahora llega a Europa, donde participan seis centros aparte del HSJD, y a centros de Japón, Australia y Canadá.

Susana Rives, responsable de leucemia aguda del Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica e investigadora principal del ensayo en el hospital barcelonés, recuerda que en esos ensayos precedentes esta



Susana Rives, del hospital San Juan de Dios, de Barcelona.

terapia celular personalizada ha conseguido tasas de remisión completa del 90 por ciento -"lo que comporta la no detección de LLA, no la curación"-, de las que el 50 por ciento son duraderas, en pacientes con enfermedad avanzada y de muy difícil curación. Son casos de recaída avanzada: de recaídas resistentes a otras líneas de tratamiento, segundas recaídas o recaídas tras trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Dado el sombrío pronóstico de estos pacientes, la nueva terapia celular ofrece opciones curativas en este subgrupo con LLA de línea B. Rives explica que, al diagnóstico, las tasas de curación son del 85-90 por ciento, pero bajan al 40-50 por

ciento tras una primera recaída y descienden de forma marcada en las recaídas avanzadas. "Por eso son tan importantes las tasas de remisión que se obtienen con técnicas CAR, claramente superiores a las expectativas que ofrecen los tratamientos convencionales".

El procedimiento se inicia con la extracción de linfocitos T de la sangre del paciente mediante aféresis, que posteriormente son modificados para incorporar, a través de un lentivirus, el receptor antigénico quimérico (CAR) para que reconozca y se una a la proteína CD19. Esta manipulación genética se lleva a cabo en Estados Unidos. Mientras, el paciente recibe un tratamiento de linfodepleción -

fludarabina, ciclofosfamida- y luego se pasa a la infusión del CART en el HSJD y se monitoriza la respuesta. Si el CART prende, los linfocitos T modificados proliferan *in vivo* y destruyen las células tumorales.

"De esta forma, si los linfocitos T se implantan y persisten, creamos un mecanismo de memoria vigilante contra el cáncer", remarca Rives. No obstante, el inconveniente del procedimiento es que se eliminan tanto células B tumorales como normales. Por ello, mientras persista el CART, la aplasia de linfocitos B exige la administración crónica de inmunoglobulinas a estos niños.

Falta saber si las remisiones duraderas con esta técnica se mantienen, ya que la persistencia en el tiempo varía entre los distintos CAR probados. Hasta la fecha, con este CART19 -desarrollado en la Universidad de Pensilvania- hay pacientes que llevan cerca de cuatro años en remisión completa.

El futuro de esta modalidad exitosa de inmunoterapia pasa por nuevos CAR frente a otros antígenos tumorales presentes en estos y otros tumores. No obstante, otro CART19 se evaluará próximamente en un ensayo liderado por el Hospital Clínico de Barcelona, en el que participará asimismo el HSJD. En este estudio se incluirán pacientes pediátricos y adultos con LLA, leucemia linfática crónica (LLC) o linfomas.



Por
**JAVIER
COTELE**
Médico

BIBLIOENDOSCOPIA

Selección de artículos de la prensa científica y reuniones internacionales que han podido pasar desapercibidos y que merecen un segundo vistazo.

Cuatro nuevas enfermedades genéticas incluidas en el ámbito de la esquizofrenia

Un estudio realizado en 48 pacientes de distintas etnias diagnosticados de esquizofrenia ha identificado cuatro genes que diferencian distintas formas de la citada enfermedad psiquiátrica. Dolores Malaspina, principal autora del estudio, publicado en **EBio-Medicine**, y psiquiatra del Centro Médico NYU Langone, en Estados Unidos, señala que el estudio pretendía aclarar por qué dos personas diagnosticadas de esquizofrenia presentan sínto-

mas tan diferentes.

Los cuatro genes identificados están involucrados en el crecimiento y regulación de los circuitos nerviosos, y son: PTPRG, SLC39Sa13, ARMS/KIDINS220 y TGM5. Se comparó el código genético de los afectados y sus familiares de primer grado sanos para identificar mutaciones esporádicas en genes influenciados, lo que sucedió en el 31 por ciento de los casos. Esto podría redundar en una terapia más personalizada.



La vasopresina intranasal amplifica el efecto placebo analgésico en las mujeres

Un estudio publicado en la revista **Biological Psychiatry** apunta que las mujeres son especialmente sensibles al efecto placebo analgésico de la vasopresina.

Luana Colloca, profesora asociada de la Universidad de Maryland, en colaboración con un grupo del Instituto Nacional de la Salud Mental y la Facultad de Medicina de Weill Cornell, reclutó a 109 pacientes para estudiar el efecto de la vasopresina como placebo, dado

que es conocida su implicación en la regulación del comportamiento social junto con la oxitocina entre otras hormonas. Demostraron que una única administración intranasal de la citada hormona reforzaba el efecto placebo analgésico en las mujeres, pero no en los hombres. Esto abre un nuevo horizonte para la comprensión de las implicaciones de la vasopresina en el dolor y el estrés.



Trabajar en turnos rotatorios nocturnos aumenta el riesgo de enfermedad coronaria

Las mujeres que trabajan durante más de diez años en turnos nocturnos rotatorios tienen un riesgo incrementado del 15 al 18 por ciento de desarrollar enfermedad coronaria, según un estudio publicado en la revista **JAMA** sobre 189.000 mujeres pertenecientes al estudio de las enfermeras I y II, de Estados Unidos, seguidas durante un periodo de 24 años.

La autora principal del estudio, Celine Vetter, especialista en epidemiolo-

gía del Hospital de Mujeres de Boston, señala que, a pesar de controlar los factores de riesgo tradicionales, permanecía un incremento del riesgo

achacable a los turnos nocturnos rotatorios de la jornada laboral. Aunque la contribución de la turnicidad al riesgo cardiaco es modesta, es importante tenerlo en cuenta, ya que es un factor de riesgo modificable y representa una oportunidad sencilla para actuar sobre él.



Los puentes de ADN alertan de la mala división celular

BARCELONA
REDACCIÓN
dmredaccion@diariomedico.com

El estudio sobre división celular que lleva a cabo el equipo de Manuel Mendoza en el Centro de Regulación Genómica ya ha desvelado algunos actores clave que orquestan ese proceso. Ahora, este grupo publica en *Nature Cell Biology* un nue-

vo trabajo que describe la importancia de coordinar la división celular con la separación del ADN.

Cuando hay problemas de replicación del ADN, los "puentes de cromatina o ADN" envían una señal de alarma que detiene temporalmente la división. Eso impide la rotura de los puentes, y da tiempo para

que terminen su separación sin romperse, antes de que la célula se divida normalmente.

"Nuestra investigación arroja luz sobre ese proceso, al revelar que la vía de señalización que llamamos *NoCut* es importante para evitar el daño al ADN cuando hay problemas en su replicación", afirma Mendo-

za. "Además, hallamos que algunos tipos de puentes de cromatina, los que no se deben a problemas de replicación, sorprendentemente no generan señal de alarma. Entender por qué las células detectan ciertos defectos en la separación del ADN y no otros podría ser importante para prevenir el daño al genoma".