

# Monodosis

## ¿SON LAS CÉLULAS CAR-T “UNIVERSALES” EL FUTURO DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA?

La terapia con células CAR-T autólogas representa uno de los avances más recientes y prometedores de la medicina oncológica. Sin embargo, en la práctica su utilidad se ve en parte limitada por factores como el elevado coste, la complejidad asociada al propio proceso de ingeniería celular, el largo periodo de tiempo necesario para llevar a cabo el cultivo de las células (que en ocasiones obliga a descartar esta posibilidad terapéutica), y a ciertos efectos adversos provocados por la activación del sistema inmunitario frente a las células infundidas.

Para superar tales limitaciones, un equipo de investigadores de Reino Unido ha planteado una alternativa que consiste en la edición genética mediante la tecnología CRISPR-Cas9 para eliminar la cadena  $\alpha$  del receptor de las células T alogénicas (de donante distinto al receptor), a fin de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y también eliminar la molécula CD52, a fin de aumentar la supervivencia de estas células T. De este modo, las células generadas serían potencialmente universales y estarían listas para usar en cualquier paciente.

Se diseñó un estudio clínico de fase 1 abierto y no aleatorizado en el que participaron 6 niños con edades comprendidas entre los 14 meses y los 11 años, con leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) CD19+ recidivante o refractaria al resto de tratamientos. Estos son, pacientes con enfermedad avanzada y para los que no existía ninguna alternativa terapéutica. Con carácter previo a la infusión de las células T con un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 y editadas genéticamente se realizó un proceso de acondiciona-

miento con fludarabina, ciclofosfamida y alemtuzumab con el objetivo de generar una inmunosupresión –linfodepleción– que evitara el rechazo. Tras la infusión de una dosis de  $0,8 \times 10^6$  hasta  $2 \times 10^6$  células/kg se observó expansión celular del clon de células T infundidas y remisión de la enfermedad en 4 de los 6 pacientes, que fueron después sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, como opción potencialmente curativa. De esos 4 niños, 2 continuaron en remisión de su leucemia tras 9 y 18 meses, respectivamente, mientras que otros 2 recayeron en la enfermedad. En general los efectos adversos observados fueron leves o moderados, exceptuando un caso de neurotoxicidad de grado 4 y un caso de EICH cutánea, que fueron transitorios y se resolvieron con tratamiento. No se vio ningún caso de toxicidad inmediata posinfusión.

A pesar de tratarse de una muestra pequeña, propia por otro lado de un ensayo de fase 1, este estudio pone de manifiesto el potencial de desarrollo de las terapias CAR-T. Considerando que los pacientes carecían de alternativa terapéutica, la trascendencia del resultado de curación o, al menos, de remisión a largo plazo para dos de los pacientes es aún mayor. La edición genética de células T alogénicas con CRISPR-Cas9 abre la puerta a ofrecer tratamientos universales (para cualquier paciente que cumpliera ciertos criterios clínicos), más precoces (podrían estar rápidamente disponibles, en stock en los hospitales) y en estadios más tempranos de la enfermedad (por un potencial abaratamiento de su coste). Pero se debe aún esperar a estudios más amplios y con adecuado diseño para poder extraer conclusiones sólidas.

**Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA, Syed F, Zhan H, Etuk A et al.** TT52 CRISPR-CAR group. Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B cell Leukemia. *Sci Transl Med.* 2022; 14(668): eabq3010. DOI: 10.1126/scitranslmed.abq3010.

## LAS PRESCRIPCIONES INTRAHOSPITALARIAS DE ANTIMICROBIANOS COMO CAMPO DE OPTIMIZACIÓN

Las resistencias a los agentes antimicrobianos representan actualmente –y a futuro– uno de los principales desafíos tanto para la investigación sanitaria como para los sistemas de salud. Una problemática que ha ido ganando cada vez más relevancia debido en buena medida al uso excesivo –en ocasiones, mal uso– que se ha hecho de los antibióticos a lo largo de las décadas pasadas, tanto en humanos como en animales. La sujeción a prescripción médica de los medicamentos antimicrobianos en España pretende atajar una parte del problema, en tanto que su uso requiere un diagnóstico previo por un médico o veterinario. Sin embargo, las resistencias adquiridas en el pasado por muchos microorganismos patógenos y el desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia, ocasionados por factores como el incumplimiento de la pauta posológica o los tratamientos empíricos no adecuados, entre otros, obligan a perseverar en la optimización de su uso.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio –denominado PAUSATE– realizado en España sobre el uso hospitalario de antimicrobianos. Se trata de una investigación observacional, multicéntrica y transversal, sobre el 10% de los pacientes ingresados en los 103 hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. Los autores, farmacéuticos hospitalarios, utilizaron un algoritmo para calificar la prescripción como adecuada, mejorable, inadecuada o no valorable. Se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana; de entre estos, 424 (28,3%) recibieron terapia combinada. Los antibióticos más frecuentemente