

Monodosis

PRIMERA APROBACIÓN DE UNA TERAPIA DE CÉLULAS T FRENTE A UN TUMOR SÓLIDO

A mediados del mes de febrero la agencia reguladora de medicamentos estadounidense (FDA, *Food and Drug Administration*) anunciaba¹ que había autorizado –por la vía de *autorización acelerada*– la primera terapia celular para tratar el melanoma metastásico o irresecable, un tumor poco frecuente (en torno al 1% de los cánceres de la piel) pero grave y con alta tasa de mortalidad. Se trata del fármaco lifileucel (Amtagvi®, medicamento designado huérfano del laboratorio Iovance Biotherapeutics), que consiste en una inmunoterapia de células T autólogas derivadas de tumores: células del propio paciente que se obtienen a partir de la extirpación quirúrgica de una porción del tejido tumoral, de donde se separan específicamente las células T y se devuelven al mismo paciente tras ser preparadas *ex vivo*, ayudando al sistema inmunitario del paciente a luchar contra el tumor.

En concreto, se ha aprobado para su uso en pacientes adultos con ese tipo de cáncer avanzado e inoperable que han sido tratados previamente con otras terapias, tales como un anticuerpo anti-PD-1 y, si la mutación de BRAF V600 es positiva, también con un inhibidor de BRAF (con o sin un inhibidor de MEK cinasas). Conviene recordar que el tratamiento estándar en este contexto clínico, un tumor cutáneo agresivo con opciones terapéuticas limitadas, incluye precisamente la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (como los monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1)

y, cuando tienen mutado el gen BRAF, también terapia dirigida con los inhibidores de tirosina cinasa específicos para la proteína correspondiente.

Los datos de seguridad y eficacia que sustentan su autorización, aunque limitados, derivan de un estudio clínico multicéntrico y multinacional, de varias cohortes, que incluyó pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico pretratados con al menos una terapia sistémica (un anticuerpo anti-PD-1 y, en su caso, un inhibidor de BRAF con o sin un inhibidor de MEK) y valoró como objetivo coprimario la tasa de respuesta objetiva al tratamiento y la duración de la respuesta (hasta progresión de la enfermedad, muerte por cualquier causa, inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico o interrupción del seguimiento). En los 73 pacientes que recibieron la dosis recomendada del fármaco se verificó una respuesta del 31,5%, incluidos tres pacientes (4%) con respuesta completa; la proporción de pacientes que continuaba con respuesta tras 6, 9 y 12 meses fue del 57%, 48% y el 44%, respectivamente. Desde el punto de vista de la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron: escalofríos, fiebre, fatiga, taquicardia, diarrea, neutropenia febril, edema, erupción cutánea, hipotensión, caída del cabello, infección, hipoxia y disnea. Además, se ha advertido de los riesgos de citopenias graves y prolongadas, de infección grave o trastornos cardíacos o pulmonares, a veces con desenlace fatal, lo cual hace que la infusión en dosis única del medicamento deba limitarse al ámbito hospitalario y a una estrecha monitorización de los pacientes.

En definitiva, estamos ante un medicamento que, aunque no se trata de una

terapia CAR-T al uso y su mecanismo de acción específico no parece esclarecido, incorpora un importante grado de innovación en pacientes sin apenas alternativas eficaces.

¿Y SI EL AYUNO CONTROLADO FUESE UNA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EFICAZ FRENTE AL ENVEJECIMIENTO?

Son diversos los trabajos publicados en los últimos años que aluden a los beneficios en salud que la restricción calórica y el ayuno pueden tener sobre nuestro organismo. En ratones, se ha demostrado, por ejemplo, que ciclos periódicos de una dieta que imita al ayuno (en adelante, DIA) protegen a las células sanas mientras se favorece la destrucción por el sistema inmunitario de células dañadas –incluyendo las cancerígenas o las que impulsan procesos de autoinmunidad–, se reduce la inflamación, se promueve la regeneración multisistémica y se extiende la longevidad. Un reciente estudio en seres humanos ha ido más allá: se ha probado que una dieta específicamente diseñada para imitar al ayuno reduce la edad biológica de los individuos que la siguen.

Los autores realizaron para ello una serie de análisis secundarios y exploratorios de muestras de sangre de hasta 102 hombres y mujeres sanos de entre 18 y 70 años que se enrolaron en un ensayo clínico aleatorizado de fase 1-2 y fueron asignados al azar al seguimiento de una DIA durante ciclos de 3 a 4 meses (periodos de DIA durante 5 días y, posteriormente, die-

1 Nota de prensa disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-unresectable-or-metastatic-melanoma>.

ta normal durante los 25 días restantes hasta completar el mes) o grupos control con seguimiento de una dieta normal o de estilo mediterráneo. Sus resultados demuestran que el cumplimiento de 3 ciclos de la DIA específica se asocia con una resistencia a la insulina y otros marcadores de prediabetes significativamente mejorados, así como a una menor grasa abdominal y hepática (demostrado por resonancia magnética) y a un aumento de la proporción linfocitos/mielocitos, indicador del estado del sistema inmunitario. Siguiendo una medida validada de edad biológica, predictiva de morbilidad y mortalidad, vieron que esos 3 ciclos de dieta se asociaron con una disminución significativa de 2,5 años en la mediana de la edad biológica respecto a la edad cronológica, con independencia de la pérdida de peso.

Esta “dieta de la longevidad”, de fácil seguimiento por proporcionar los nutrientes necesarios, se basó en un consumo moderado a alto de carbohidratos de fuentes no refinadas, proteínas bajas pero suficientes de verduras vegetales y suficientes grasas de origen vegetal para proporcionar alrededor del 30% de las necesidades energéticas; todas las comidas del día debían producirse dentro de un periodo de 11 a 12 h. Para ello, predominó el consumo de sopas de verduras, barritas y bebidas energéticas, snacks con patatas fritas y té en porciones para 5 días, así como un suplemento que proporciona altos niveles de minerales, vitaminas y ácidos grasos esenciales. Entre otras cosas, esa DIA debe incluir el consumo de pescado un par de veces por semana y un puñado diario de frutos secos (nueces, almendras o avellanas), reduciendo al mínimo el consumo de azúcares simples, grasas saturadas e hidrogenadas y limitar la sal.

Estos resultados, que se han visto después respaldados por hallazgos

casi idénticos en otro ensayo clínico con 80 pacientes con enfermedad coronaria arterial, brindan la primera demostración de que una intervención solo basada en la alimentación sin requerir cambios crónicos en la dieta o el estilo de vida puede servir para un mejor y más diferido envejecimiento, atenuando potencialmente los factores de riesgo de cáncer, diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y otras patologías asociadas a la edad. Así, debería alentarse a su “prescripción” sobre todo a personas expuestas a niveles de factores de riesgo de enfermedad superiores a los deseados.

Brandhorst S, Levine ME, Wei M, Shelehchi M, Morgan TE, Nayak KS et al. Fasting-mimicking diet causes hepatic and blood markers changes indicating reduced biological age and disease risk. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 1309. DOI: 10.1038/s41467-024-45260-9.

LAS MEJORAS DIAGNÓSTICAS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, UNA NECESIDAD

La previsible incorporación de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la proteína β -amiloide ($A\beta$) con indicación en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer desde fases tempranas –como donanemab y lecanemab– pone de relieve la necesidad de diagnosticar la enfermedad de manera precoz, de modo que la ralentización de su progreso sea efectiva y clínicamente relevante. Actualmente, el diagnóstico se fundamenta en una serie de estudios que incluyen técnicas de neuroimagen que permiten detectar la atrofia en determinadas regiones cerebrales y el empleo de biomarcadores procedentes del líquido cefalorraquídeo, como los niveles de la proteína tau y de $A\beta$, y que se complementan con exámenes físicos, cognitivos y con la historia clínica del paciente. Sin embargo, en la mayor

parte de los casos estas técnicas no permiten establecer un diagnóstico temprano de alzhéimer, sino que se realizan habitualmente cuando existe ya un diagnóstico cognitivo más o menos avanzado.

Recientemente se ha descubierto la utilidad como marcador de esta enfermedad la concentración plasmática de la proteína p-tau217, permitiendo realizar el diagnóstico con un análisis de sangre e incluso antes de que existan signos y síntomas.

En un estudio con tres cohortes se ha examinado la capacidad de un inmunoensayo con p-tau217 para detectar la enfermedad de Alzheimer en un total de 786 participantes –64% de mujeres y media de edad de 63 años– y en el que se pudo comprobar una correlación entre los niveles de $A\beta$ y de p-tau217, de manera que en los pacientes con niveles anormales de $A\beta$ se pudo evidenciar un incremento anual en la concentración plasmática de p-tau217 estadísticamente significativo en las tres cohortes, incluso en pacientes sin signos iniciales de deterioro cognitivo, estimándose una eficacia en la detección de hasta el 95% y permitiendo reducir la realización de otras pruebas más invasivas en un 80%.

A tenor de estos resultados, podríamos estar ante un cambio de paradigma en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, tanto por la capacidad para establecer una intervención temprana que permita frenar la progresión de la enfermedad durante un tiempo prolongado, como en términos de la conveniencia para el paciente y para el propio sistema sanitario, evitando la realización de pruebas costosas e invasivas.

Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedetto AL, Arslan B, Jonaitis E et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol.* 2024; e235319. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.