

a los pocos minutos de haber sufrido un daño agudo. Este grupo de investigadores ha probado que, de forma fisiológica, tras producirse un daño hepático, en las células de este órgano –hepatocitos– se inhibe una enzima denominada glutamina sintetasa y, en consecuencia, aumentan los niveles de glutamato. En la médula ósea, el glutamato activa a los monocitos, que en el hígado se convierten en macrófagos y secretan un factor de crecimiento que permite la proliferación de los hepatocitos.

El mecanismo se ha descubierto en un modelo animal, concretamente en ratón, pero de acuerdo con la información procedente de herramientas bioinformáticas se acepta que los resultados son extrapolables a los humanos. Entre las cuestiones que se deberán resolver a partir de este descubrimiento se encuentran la posible utilidad de la suplementación con glutamato en pacientes que han sufrido un daño hepático reciente o tras una extirpación de tejido hepático. Asimismo, se deberá aclarar si el glutamato también juega un papel relevante en la regeneración del hígado en procesos crónicos, como la cirrosis. En cualquier caso, este hallazgo mejora la comprensión del proceso de regeneración hepática y abre la puerta a diseñar estrategias de tratamiento específicas para una gran variedad de situaciones en las que se ve comprometida la integridad del órgano.

Rigual MDM, Angulo-Aguado M, Zagorac S, Álvarez-Díaz R, Benítez-Mondéjar M, Yi F et al. Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration. *Nature*. 2025. DOI: [10.1038/s41586-025-08778-6](https://doi.org/10.1038/s41586-025-08778-6).

LIGANDOS SEÑUELO PARA EVITAR LA RESISTENCIA A LAS CAR-T EN TUMORES HEMATOLÓGICOS

La leucemia linfoides, linfocítica o linfoblástica aguda (LLA) se debe a una proliferación incontrolada de un clon celular inmaduro dentro de la linfopoyesis (linfoblastos), que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y diversos órganos, con el

resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. La agresividad de la patología depende de la edad, la respuesta al tratamiento de inducción/consolidación y las anomalías moleculares o citogenéticas. A pesar de afectar a individuos de todas las edades, es el cáncer infantil más común, representado un tercio (35 %) de los tumores pediátricos.

Aunque la terapia CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel y brexucabtagen autoleucel) ha revolucionado el panorama terapéutico de esta patología, más de la mitad de los pacientes recaen en el periodo de 1 año. Estas recaídas con frecuencia están asociadas a la pérdida de la funcionalidad de la terapia o a la disminución de su persistencia en el organismo, y tienen un pronóstico desfavorable y con muy escasas opciones terapéuticas.

La médula ósea es el lugar de localización primaria de las células leucémicas y un foco habitual de recaídas. La interacción entre las células neoplásicas y las inmunitarias, específicamente de los receptores de puntos de control inmunitario (ICR) y sus ligandos en el microambiente tumoral se han relacionado con la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento por evasión de la respuesta inmunitaria, siendo uno de los mecanismos clave en el fracaso terapéutico del CAR-T. Las células tumorales pueden sobreexpresar moléculas de los puntos de control inmunitario y llevar por lo tanto al agotamiento de las células T.

Con el fin de ampliar la información sobre la resistencia a estas terapias y las posibles alternativas terapéuticas se ha desarrollado un estudio internacional liderado por investigadores del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras y otras instituciones de investigación españolas y europeas. El equipo realizó un análisis exhaustivo de la expresión de ICR y ligandos en los blastos leucémicos, células T CD4+ y CD9+ y células madre mesenquimales (MSCs) de muestras pediátricas y adultas de LLA-B en el momento del

diagnóstico inicial y de la recaída, observando un aumento significativo de la expresión del ligando conocido como TIM-3 en las células T y del receptor de galectina-9 en blastos y MSCs a medida que progresaba la enfermedad. Además, se caracterizó el rol del eje TIM-3/Galectina-9 en la función de las células CAR-T. Para ello se elaboró esta terapia según el protocolo estandarizado y se cultivó con tres muestras primarias de blastos de LLA. Tras esta exposición, se observó una expresión mucho más elevada de TIM-3 en la terapia, para la cual posteriormente se comprobó que, mediante la unión al receptor de galectina-9, incrementó la apoptosis de las células diana con una menor citotoxicidad general.

Con base en estos hallazgos, los investigadores crearon un *señuelo molecular* de TIM-3, con el objetivo de bloquear el eje TIM-3/galectina-9 y así mantener la funcionalidad y citotoxicidad de las células CAR-T. Así, el *señuelo* TIM-3-Fc, que puede ser administrado mediante células T primarias junto con el CAR-T anti-CD19 o por las propias células CAR-T (CAR-19-TIM-Fc bistrónico), ha demostrado aumentar la persistencia de las células CAR-T a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Después de 4 semanas desde la administración en ratones con LLA, el novedoso tratamiento administrado en ratones demostró, en comparación con células CAR-T sin el *señuelo*, una mayor expansión de subpopulaciones de células T a partir de muestras del bazo y médula ósea medidas por citometría de flujo, y también una mayor citotoxicidad. Este hallazgo preclínico abre una nueva vía de conocimiento en el tratamiento de neoplasias refractarias y resistentes a través de la activación del eje TIM-3/galectina-9, concretamente para pacientes de LLA R/R con muy mal pronóstico, si bien aún será necesario adaptar su formulación y estudiar su eficacia y seguridad en seres humanos.

Falgàs A, Lázaro-Gorines R, Zanetti SR, Rubio-Pérez L, Martínez-Moreno A, Vinyoles M et al. A TIM-3-Fc decoy secreted by engineered T cells improves CD19 CAR-T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2025. 16:blood.2024025440. DOI: [10.1182/blood.2024025440](https://doi.org/10.1182/blood.2024025440).