

Monodosis

EL ANTÍGENO CD19 CONTINÚA EN LA DIANA DE LAS TERAPIAS CAR-T

Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han revolucionado el tratamiento de neoplasias de células B, especialmente en casos refractarios o en recaída. Desde hace menos de 10 años, varias terapias CAR-T dirigidas al antígeno CD19, como axicabtagén ciloleucel, tisagenlecleucel y lisocabtagén maraleucel, han sido autorizadas por distintas agencias regulatorias –entre ellas la Agencia Europea de Medicamentos, EMA–, ofreciendo tasas de remisión significativas en linfomas B agresivos. Sin embargo, una proporción considerable de pacientes experimenta recaídas, y la experiencia respecto al uso de una segunda terapia CAR-T tras el fracaso inicial ha sido hasta ahora muy limitada.

Un estudio de fase 1, publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*, evaluó la seguridad y eficacia preliminar de una novedosa terapia CAR-T, denominada huCART19-IL18, en 21 pacientes con linfoma B¹ que habían recaído tras una terapia CAR-T anti-CD19 previa. Esta terapia “armada” incorpora la secreción de interleucina-18 (IL-18) para potenciar la actividad antitumoral. El ensayo incluyó a 21 pacientes tratados en el Centro Abramson de la Universidad de Pensilvania entre mayo de 2021 y marzo de 2024. Los participantes recibieron una única infusión de huCART19-IL18 después de un procedimiento de quimioterapia con intención linfodepletor. Los subtipos de linfoma incluyeron linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma de células del manto.

Los resultados mostraron una tasa de respuesta global del 81 % a los tres meses, con un 52 % de respuestas completas. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,6 meses tras un seguimiento mediano de 17,5 meses. En cuanto a los aspectos de seguridad, el síndrome de liberación de citocinas ocurrió en el 62 % de los pacientes, siendo de grado 3 en tres casos, sin eventos de grado 4 o 5. La neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes se presentó en el 14 % de los pacientes, todos de grado 1 o 2. Estos eventos adversos son también característicos de las terapias CAR-T ya disponibles.

La terapia huCART19-IL18 demuestra, por tanto, un perfil de seguridad manejable y una eficacia prometedora en pacientes con linfoma B que han recaído tras la administración de una terapia CAR-T previa. De acuerdo a resultados, la secreción de IL-18 podría ser clave para superar la resistencia observada en terapias anteriores. Ahora, será esencial comparar esta terapia con otras estrategias emergentes para determinar su lugar en el arsenal terapéutico contra las neoplasias de células B, por lo que se requieren estudios de fase 2 y 3 que confirmen estos hallazgos y evalúen de forma más exhaustiva la duración de las respuestas. Aunque los resultados publicados son preliminares y provienen de un estudio de fase 1 con una cohorte limitada, ofrecen una base sólida para investigaciones futuras.

Svoboda J, Landsburg DJ, Gerson J, Nasta SD, Barta SK, Chong EA et al. Enhanced CAR T-Cell Therapy for Lymphoma after Previous Failure. *N Engl J Med*. 2025; 392(18): 1824-35. DOI: [10.1056/NEJMoa2408771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408771).

INMUNOTERAPIA CON DOSTARLIMAB EN TUMORES DMMR: ¿HACIA UNA ONCOLOGÍA SIN BISTURÍ?

Las mutaciones de pérdida de función en los genes relacionados con la reparación de errores de emparejamiento –frecuentemente denominados como deficiencia de MMR o dMMR, del inglés *mismatch repair*– es una alteración que impide la corrección de errores durante la replicación del ADN, lo que conduce a un riesgo incrementado de formación de tumores. Estos tumores, que pueden surgir de forma esporádica o asociados a una variante genética hereditaria, como ocurre en el síndrome de Lynch, presentan una mayor infiltración linfocitaria y expresión del receptor de muerte programada 1 –PD-1–, lo que los hace especialmente sensibles a la inmunoterapia. Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor PD-1, reactivando la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. Aprobado inicialmente para el cáncer de endometrio en recaída o avanzado dMMR, actualmente se está investigando su uso en otros tumores sólidos con esta alteración molecular.

Es el caso, por ejemplo, de un estudio reciente, liderado por investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en EE.UU., en el que se evaluó la administración de dostarlimab en pacientes con tumores dMMR localmente avanzados, sin recurrir a cirugía, quimioterapia ni radioterapia. El ensayo, de fase 2,

1 La mayoría de los pacientes contaba con un diagnóstico de distintos subtipos de linfoma de células B grandes (ocho, con linfoma difuso de células B grandes; dos, con linfoma folicular transformado a linfoma de alto grado; uno, con linfoma de células B de alto grado; y uno, con linfoma de células B rico en células T/histiocitos); seis presentaban linfoma folicular y tres, linfoma de células del manto.

incluyó a 117 pacientes con diversos tipos de cáncer, como recto, esófago, estómago, colon, hígado, vejiga, útero y próstata. Los participantes recibieron dostarlimab intravenoso cada tres semanas durante seis meses.

Los resultados fueron prometedores: el 82 % de los pacientes que completaron el tratamiento logró una remisión completa, evidenciada por la desaparición del tumor en pruebas de imagen y biopsias. Del total de participantes, el 92 % se encontraba libre de recaídas a los dos años, con una mediana de duración de la respuesta de 20 meses. Los efectos adversos fueron generalmente leves y manejables, incluyendo fatiga, erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales.

Estos hallazgos sugieren que la monoterapia con dostarlimab podría convertirse en una alternativa eficaz y menos invasiva al tratamiento convencional de tumores dMMR localmente avanzados. La posibilidad de evitar cirugías radicales y sus secuelas permitiría mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados provienen de un estudio no aleatorizado y con un seguimiento limitado en algunos casos, por lo que se requieren ensayos clínicos aleatorizados y a mayor escala para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de esta estrategia. Además, la identificación precisa de pacientes con tumores dMMR mediante pruebas genéticas será esencial para seleccionar adecuadamente a los candidatos para este tratamiento.

Cercek A, Foote MB, Rousseau B, Smith JJ, Shia J, Sinopoli J *et al.* Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med.* 2025. DOI: [10.1056/NEJ-Moa2404512](https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2404512).

UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA LA ADMINISTRACIÓN DIRIGIDA DE FÁRMACOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTES- TINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es una afección crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia creciente en países desarrollados. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se diferencian, fundamentalmente, en que la primera puede afectar a cualquier segmento del aparato digestivo, mientras que en la colitis ulcerosa se ve afectado exclusivamente el colon. Los tratamientos actuales, como los corticosteroides, los inmunosupresores o las terapias biológicas, pueden ser efectivos pero a menudo conllevan efectos secundarios importantes debido a la exposición sistémica. Por ello, existe un interés creciente en desarrollar métodos de administración de fármacos que dirijan el tratamiento directamente al sitio de inflamación, reduciendo así las dosis y los efectos adversos.

En este contexto, investigadores de la Universidad de Columbia Británica han desarrollado un sistema innovador denominado "GlycoCaging". Este enfoque se basa en la conjugación de fármacos con oligosacáridos específicos derivados de plantas que solo pueden ser degradados por ciertas bacterias presentes en la microbiota intestinal. Al administrar estos conjugados por vía oral, los fármacos permanecen inactivos hasta llegar al intestino delgado, donde las bacterias liberan el principio activo directamente en el sitio de inflamación.

En estudios preclínicos con modelos murinos de EII, la administración de fármacos mediante esta tecnología

permitió reducir las dosis necesarias entre tres y diez veces en comparación con las formulaciones tradicionales, manteniendo la misma eficacia terapéutica. Además, se observó una disminución significativa de los niveles del fármaco en el resto del cuerpo, lo que sugiere una reducción de la exposición sistémica y, por ende, de los efectos secundarios. Los investigadores también confirmaron la presencia de las bacterias necesarias para activar el sistema en muestras fecales de personas con y sin EII, lo que respalda la viabilidad de este enfoque en humanos.

Estos resultados provienen de estudios preclínicos, y se requieren ensayos clínicos en humanos para confirmar su eficacia y seguridad. Además, la producción a gran escala de estos conjugados y la variabilidad en la microbiota intestinal entre individuos son desafíos que deberán abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, este avance representa una prometedora estrategia para mejorar el tratamiento de la EII, permitiendo una administración más precisa y segura de los fármacos. De este modo, al reducir la exposición sistémica se podrían minimizar los efectos secundarios, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Ma WJ, Wang C, Kothandapani J, Luzentales-Simpson M, Menzies SC, Bescucci DM *et al.* Bespoke plant glycoconjugates for gut microbiota-mediated drug targeting. *Science.* 2025: eadk7633. DOI: [10.1126/science.adk7633](https://doi.org/10.1126/science.adk7633).