

Monodosis

LA REVOLUCIÓN CAR-T: UN PASO MÁS PARA LA ELABORACIÓN *IN VIVO*

En los últimos años, las terapias CAR-T se han erigido como una prometedora opción de inmunoterapia para el tratamiento de distintas enfermedades, con resultados espectaculares que han revolucionado la terapéutica de las neoplasias de células B, entre otras.

Actualmente, las terapias CAR-T se basan en la extracción de las células T propias del paciente y la modificación de estas mediante ingeniería genética fuera del organismo, para conseguir la expresión del receptor para el antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) que permite identificar específicamente a las células cancerosas y eliminarlas. Una vez modificadas, se multiplican en el laboratorio y se reintroducen en el organismo. Sin embargo, es precisamente este complejo proceso de fabricación que requiere un tiempo determinado el que, unido a la necesidad de linfodeplección como preparación del paciente y a su elevado coste, limitan el acceso a este tipo de terapias.

Para intentar acercar las CAR-T a más pacientes, investigadores de la compañía biotecnológica Capsan Therapeutics, en colaboración con la Universidad de Pennsylvania, han desarrollado un método que tiene como objetivo el desarrollo de las células CAR-T dentro del organismo de manera segura. En los resultados, publicados en la revista *Science*, los investigadores presentan una estrategia de ingeniería genética

in vivo por la que, utilizando nanopartículas lipídicas dirigidas a CD8 que contienen ARNm que codifica para el CAR anti-CD19, consiguen la inserción selectiva y la expresión del receptor en determinadas células T. El uso de moléculas de ARNm en lugar de ADN permitiría evitar el riesgo de alteraciones genéticas permanentes, ya que no se integra en el genoma.

El equipo diseñó un modelo de partículas lipídicas especializadas ionizables (L829) que sirvieron de base para la elaboración de las nanopartículas lipídicas, que conseguía mejorar la absorción y mejorar el direccionamiento de estas.

Estas nanopartículas, han demostrado reprogramar a las células T CD8+ en muestras de sangre de personas sanas y de pacientes con enfermedades autoinmunes. Además, la administración de este tratamiento en un modelo de ratón humanizado¹ y ciertas especies de mono, resultaron en el control tumoral y depleción de células B malignas en cuestión de horas, con efectos que se mantuvieron hasta 2 semanas. En modelos animales con xenoinjertos de leucemia, la administración repetida de las nanopartículas produjo una eliminación casi completa del tumor, lo que evidencia el potencial de este método *in vivo* de cara a tratar patologías como el cáncer y algunas enfermedades autoinmunes.

Aunque aún es necesaria la investigación de este tratamiento en los seres humanos, este hito podría suponer un paso adicional para optimizar las terapias CAR-T, permitiendo el acceso de

estos tratamientos a un mayor número de pacientes y reduciendo los tiempos de elaboración y administración.

Hunter T, Bao Y, Zhang Y, Matsuda D, Riener R, Wang A et al. *In vivo* CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease. *Science*. 2025; 388(6753): 1311-17. DOI: [10.1126/science.ads8473](https://doi.org/10.1126/science.ads8473).

INESTABILIDAD CROMOSÓMICA: UN PREDICTOR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Buena parte de la quimioterapia antineoplásica tiene su base farmacológica en determinadas características de las células cancerosas, como la alteración de los mecanismos de reparación del ADN dañado, promoviendo la muerte celular programada. En contraposición a la medicina personalizada, muchos de los agentes quimioterápicos se aprobaron para su uso clínico antes de que se conocieran biomarcadores adecuados para su selección, por lo que en numerosas ocasiones el tratamiento lleva a efectos adversos graves o adolece problemas de resistencia.

En este campo, recientemente se han conocido avances con la identificación de biomarcadores relacionados con la inestabilidad cromosómica, que presentan potencial predictivo en la respuesta terapéutica², de tal manera que la presencia de estos se ha identificado como un factor que contribuye a la sensibilidad a quimioterápicos, y su ausencia con la capacidad de los tumo-

1 Especies de ratón a los que se injertó células inmunitarias humanas.

2 La inestabilidad cromosómica tiene distintas causas, entre las que se encuentran errores mitóticos, estrés replicativo, deficiencias en la recombinación homóloga (HRD) y alteraciones teloméricas, entre otras. Las consecuencias incluyen amplificación de genes, reordenamientos, ADN extra-cromosómico, formación de micronúcleos y activación de señales inmunológicas innatas, que se han asociado con el estadio de la enfermedad, el pronóstico y la resistencia al tratamiento. Hasta la fecha, se han identificado 17 indicadores (nombrados de CX1-CX17) relacionados con distintas causas de inestabilidad cromosómica.

res de estabilizar su genoma y tender a ser más resistentes a los tratamientos.

Basándose en estos biomarcadores, un grupo de investigación del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en España ha estudiado el uso de biomarcadores de inestabilidad cromosómica específicos³ para predecir la resistencia a distintos agentes quimioterápicos mediante una prueba genómica a los pacientes.

En la simulación de un ensayo clínico, retrospectivo, controlado con placebo utilizando cohortes de vida real (N= 840), se estudió la utilidad de un test genómico para identificar los biomarcadores específicos de inestabilidad cromosómica en la refractariedad a tratamientos basados en platino, taxanos y antraciclina en cáncer de ovario, mama y próstata. Para los pacientes para los que se predijo refractariedad, se demostró un riesgo elevado de fracaso terapéutico para los taxanos (HR: 7,44) y antraciclina (HR: 1,88) en cáncer de ovario, taxano (HR: 5,46) y antraciclina (HR: 3,69) en cáncer de mama metastásico y taxano (HR: 5,46) en cáncer de próstata metastásico. Simulaciones no aleatorizadas demostraron capacidad predictiva para tratamientos basados en platino en cáncer de ovario (HR: 1,46) y antraciclina en sarcoma (HR: 3,59).

Estos resultados subrayan el valor clínico de los indicadores de inestabilidad cromosómica en la predicción de la refractariedad a quimioterápicos en distintos tipos de cáncer, presentando potencial para establecer una aproximación más precisa y personalizada del tratamiento antineoplásico.

Thompson J, Madrid L, Hernando B, Sauer C, Vias M, Escobar-Rey M et al. Predicting resistance to chemotherapy using chromosomal instability signatures. *Nat Genet.* 2025. DOI: [10.1038/s41588-025-02233-y](https://doi.org/10.1038/s41588-025-02233-y).

Drews R, Hernando B, Tarabichi M, Haase K, Lesluyes T, Smith P et al. A pan-cancer compendium of chromosomal instability. *Nature.* 2022; 606(7916): 976-83. DOI: [10.1038/s41586-022-04789-9](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04789-9).

UNA NUEVA COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular supone entre un 75-85 % de las neoplasias hepáticas malignas, con una tasa de supervivencia a los 5 años para estadios avanzados de la enfermedad que se sitúa por debajo del 5 %. Así, el carcinoma hepatocelular irrecesable presenta un pronóstico muy desfavorable, y se hacen necesarios nuevos tratamientos que ofrezcan eficacia a largo plazo.

El tratamiento de primera línea más innovador para esta clase de tumores incluye el empleo de inhibidores de PD-L1⁴ en combinación con otros antineoplásicos, como atezolizumab con bevacizumab (un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular que inhibe la angiogénesis) o durvalumab con tremelimumab (un inhibidor de CTLA-4), que han demostrado mejores resultados sobre sorafenib (un inhibidor multicitosina autorizado con anterioridad y que también se situaba en primera línea), con datos de supervivencia global que oscilan entre los 16-19 meses. Sin embargo, aun con estas herramientas terapéuticas, el pronóstico sigue siendo muy desfavorable.

Nivolumab actúa bloqueando al receptor PD-1 y, en combinación con ipilimumab, un inhibidor de CTLA-4, ha demostrado resultados de eficacia favorables y perfiles de seguridad ma-

nejable en distintos tipos de tumores. Esta combinación se ha estudiado ahora en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico y aleatorizado frente a sorafenib o lenvatinib (otro inhibidor multicitosina), en el que se incluyó a 688 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

Tras una mediana de seguimiento de 35,2 meses, la supervivencia global se incrementó significativamente en el grupo de tratamiento de nivolumab + ipilimumab (n= 335) respecto al grupo de lenvatinib o sorafenib (n= 333), con una mediana de 23,7 meses (IC₉₅ % 18,8 a 29,4) vs. una mediana de 20,6 meses (IC₉₅ % 17,5 a 22,5) con un cociente de riesgos o hazard ratio de 0,79 (p= 0,018). En cuanto a las tasas de supervivencia global, estas fueron del 49 % en el grupo de estudio frente al 39 % en el grupo control a los 24 meses y del 28 % vs. 24 % a los 36 meses.

De manera global, el 41 % de los pacientes que recibieron la combinación en estudio frente al 42 % del grupo control presentaron eventos relacionados con el tratamiento de grado 3-4.

Por tanto, nivolumab e ipilimumab han demostrado un beneficio significativo frente a lenvatinib o sorafenib como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular irrecesable, con un perfil de seguridad manejable en el contexto de la patología, en la línea de lo conocido para sus indicaciones previas.

Ma WJ, Wang C, Kothandapani J, Luzental- es-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).

3 Para evaluar la inestabilidad cromosómica se determinó la ratio de dos indicadores de recombinación homóloga defectuosa, relacionados con la resistencia a determinados tratamientos. Por ejemplo, una ratio CX3 < CX2 se recogió como resistencia a tratamientos basados en platino.

4 Para evaluar la inestabilidad cromosómica se determinó la ratio de dos indicadores de recombinación homóloga defectuosa, relacionados con la resistencia a determinados tratamientos. Por ejemplo, una ratio CX3 < CX2 se recogió como resistencia a tratamientos basados en platino.