

CIENCIA

Mieloma múltiple y Terapia CAR-T: esperanza gracias a la Ciencia



JOSÉ MANUEL LÓPEZ NICOLÁS

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Murcia

Esta semana una noticia relacionada con los nuevos avances en medicina ha aparecido en muchos medios de comunicación: el primer paciente español con mieloma múltiple tratado con una Terapia CAR-T comercial está libre de enfermedad tan solo siete meses después de haber recibido la terapia. Hasta ahora, este tipo de innovador tratamiento solo se había administrado dentro de ensayos clínicos, pero su aplicación fuera de estos estudios abre la puerta a nuevas esperanzas para los pacientes de esta enfermedad.

El mieloma múltiple: una enfermedad hematológica compleja

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer hematológico que afecta a las células plasmáticas, un componente clave del sistema inmunológico encargado de producir anticuerpos. En las personas que tienen mieloma múltiple, las células del plasma anormales se multiplican sin control en la médula ósea y forman tumores en las zonas de hueso sólido.

Las causas exactas del mieloma múltiple no se conocen completamente, pero se han identificado varios factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Entre ellos destacan la edad (la mayoría de los casos ocurren en personas mayores de 65 años), el sexo (es más común en hombres que en mujeres), la raza (afecta con mayor frecuencia a personas de ascendencia africana), los antecedentes familiares (tener familiares con mieloma múltiple puede aumentar el riesgo) o patologías preexistentes (algunas enfermedades como la gammapatía monoclonal de significado incierto pueden evolucionar hacia mieloma múltiple).

Los síntomas del mieloma múltiple varían según el paciente y la progresión de la enfermedad. Los más comunes incluyen el dolor óseo (especialmente en la columna vertebral y las costillas), la fatiga y debilidad (resultado de la anemia causada por la disminución de la producción de glóbulos rojos), las infecciones frecuentes (debido a la reducción en la producción de anticuerpos funcionales), la insuficiencia renal (causada por la acumulación de proteínas anormales en los riñones) o la hipercalcemia (elevación del calcio en sangre, lo que puede provocar confusión, náuseas y estreñimiento).

Para diagnosticar el mieloma múltiple se combinan diferentes pruebas médicas como

el análisis de sangre (que sirve para detectar niveles elevados de proteínas anormales y calcio), la electroforesis de proteínas (con la que se identifica la presencia de proteínas monoclonales), la biopsia de médula ósea (con la que se evalúa la cantidad de células plasmáticas anormales) y los estudios de imágenes (radiografías, tomografías computarizadas o resonancias magnéticas con las que se evalúa el daño óseo).

El tratamiento del mieloma múltiple ha avanzado significativamente en los últimos años y se adapta a cada paciente según la fase de la enfermedad y su estado de salud general. Actualmente, las opciones incluyen terapias dirigidas, inmunomoduladores, quimioterapia, trasplante de médula ósea y nuevas terapias emergentes... como es el caso de las células CAR-T protagonistas de la gran noticia de la semana.

Células CAR-T: la revolución de la medicina personalizada

Las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) son una terapia avanzada de inmunoterapia que modifica los linfocitos T del paciente para reconocer y atacar células cancerosas de manera específica. Esta terapia inmunológica personalizada se em-

plea principalmente para combatir leucemias, linfomas e incluso se está investigando en el desarrollo de terapias CAR-T para tratar tumores sólidos como cáncer de pulmón, mama y páncreas. En el caso del mieloma múltiple, el principal objetivo terapéutico de las células CAR-T es el antígeno de maduración de células B (BCMA), una proteína altamente expresada en células malignas del mieloma.

¿Cómo se aplican las células CAR-T? Mediante los siguientes pasos:

Extracción de linfocitos T: Se recolectan células T del paciente mediante aféresis, un proceso en el que se extraen células u otros componentes del torrente sanguíneo de una persona por medio de una máquina, mientras que el resto de la sangre se devuelve al cuerpo.

Modificación genética: Se introduce en los linfocitos T un receptor específico para que sean capaces de identificar la proteína BCMA.

Expansión celular: Las células modificadas se cultivan y multiplican en el laboratorio.

Reinfusión en el paciente: Se administran las células CAR-T modificadas, que reconocen y destruyen células del mieloma.

Respuesta inmunológica: Las células CAR-T continúan proliferando y atacando células tumorales remanentes, generando una respuesta antitumoral duradera.

Pero no echemos las campanas al vuelo. Aunque las células CAR-T han revolucionado el tratamiento del mieloma múltiple, aún presentan varios desafíos que limitan su uso generalizado. Entre ellas destaca el síndrome de liberación excesiva de citocinas (pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas pero cuyo exceso produce fiebre, hipotensión y disfunción orgánica); neurotoxicidad (algunos pacientes experimentan efectos adversos neurológicos, incluyendo confusión, convulsiones y alteraciones cognitivas) y la durabilidad de la respuesta (aunque muchas respuestas son prolongadas, en algunos casos el mieloma puede reaparecer). Además, el alto costo y la complejidad del proceso de fabricación de las células CAR-T limitan su accesibilidad en muchos países.

Perspectivas de futuro

El desarrollo de nuevas estrategias busca mejorar la eficacia y seguridad de las células CAR-T en el mieloma múltiple. Algunas de las innovaciones en curso incluyen las células CAR-T de «segunda generación» que incorporan mecanismos para modular la respuesta inmune y reducir toxicidades; la combinación de CAR-T junto con otras terapias para potenciar la respuesta antitumoral; el uso de células T de donantes en lugar de células autólogas para reducir tiempos de producción o la identificación de otros biomarcadores además de la proteína BCMA.

Estimados lectores de LA VERDAD, el mieloma múltiple es uno de los grandes desafíos de la hematología. Si bien sigue siendo una enfermedad sin cura definitiva, la detección temprana y el progreso científico-tecnológico están permitiendo que los pacientes vivan más tiempo y con mejor calidad de vida. Pero nunca olvidemos que estos avances son posibles gracias a grandes profesionales que dedican su vida a proporcionar esperanza a los miles de pacientes de este cáncer hematológico que hay en el mundo... y algunos de estos profesionales, que además tienen una gran calidad humana, se encuentran en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. A ellos quiero dedicar este artículo.

LA COLUMNA DE LA ACADEMIA VICENTE VICENTE GARCÍA

Académico de número de la Academia de Ciencias de la Región de Murcia

Ensayos clínicos



La realización de ensayos clínicos supone la mejor herramienta para progresar en la búsqueda de nuevos fármacos. El primer ensayo clínico se atribuye al escocés James Lind que ante el mal conocido como escorbuto que padecían marineros embarcados durante largos periodos, se propuso investigar si la alimentación era responsable de este cuadro. En 1747, en el barco 'Salisbury' organizó a 12 marineros enfermos de escorbuto en seis parejas, añadiendo a cada una de ellas un suplemento diferente en su dieta: sidra, ácido sulfúrico diluido, vinagre, agua de mar, cítricos, o una mezcla purgante. A los marineros que les tocó tomar limones y naranjas mejoraron notablemente pues los cítri-

cos proporcionan vitamina C, cuya carencia es responsable del escorbuto. La observación llevó a que la Marina británica impusiese añadir cítricos en la dieta de los marineros.

La segunda mitad del siglo pasado ha sido el detonante en la realización de ensayos clínicos, administrando nuevos principios farmacológicos que fuesen efectivos en distintas enfermedades. Datos recientes muestran que en 2023 se habían iniciado en todo el mundo casi 8.000 ensayos de la industria farmacéutica. Lideran la actividad Estados Unidos (1.719 ensayos), China (1.412), Japón (546) y España con 485 está a la cabeza de los países europeos. La Asociación Española de Laboratorios de Medi-

camentos Huérfanos y Ultrahuérfanos indica que en 2023 fueron autorizados 834 ensayos clínicos: incluyendo tanto los comerciales financiados por la industria como por organismos públicos. Por otra parte, entre 2019 y 2023 se realizaron en España 4.610 ensayos clínicos con la participación de 285.429 personas. De ellos, 1.032 se centraron en enfermedades raras. En la actualidad la oncología, hematología, enfermedades infecciosas y neurología son las áreas médicas con más ensayos clínicos.

El buen sistema de salud e infraestructura hospitalaria, la colaboración entre la industria farmacéutica y entidades públicas, así como la cercanía a centros con una buena investiga-

ción clínica son, sin duda, los factores responsables de que España ocupe un lugar privilegiado en ensayos clínicos.

En Murcia tenemos varios hospitales públicos con una buena actividad en ensayos clínicos, facilitando nuevas terapias a un número relevante de pacientes. Recientemente, ha sido aprobada por el Instituto de Salud Carlos III la creación de la Unidad de Investigación Clínica para el consorcio creado por los hospitales universitarios Morales Meseguer y Reina Sofía, con una dotación superior a los dos millones y medio de euros. Seguro que será un magnífico revulsivo a muchas especialidades para sumarse al desarrollo de nuevos tratamientos.