

Nuevas herramientas para la lucha contra el mieloma múltiple: células STAb-T



Laura Díez-Alonso



Aïda Falgas



Javier Arroyo-Ródenas

Laura Díez-Alonso^{1,2}, Aïda Falgas³, Javier Arroyo-Ródenas^{1,2}

¹H120-CNIO Cancer Immunotherapy Clinical Research Unit, Spanish National Cancer Research (CNIO), Madrid.

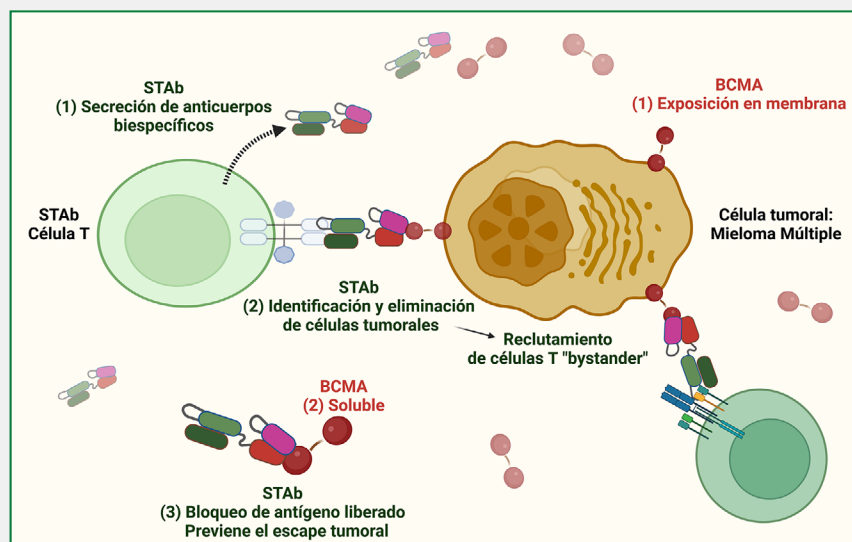
²Centro Cancer Immunotherapy Unit (UNICA), Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

³Centro Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Barcelona

RESUMEN

Este artículo, en el que se nos describe un estudio preclínico exhaustivo sobre el uso de linfocitos o células T secretoras de anticuerpos biespecíficos como herramienta para el control del mieloma múltiple refractario o en recaída, constituye un esfuerzo colaborativo promovido desde los grupos de Luis Álvarez-Vallina (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y Hospital Universitario 12 de Octubre, (I+12)) y los de Clara Bueno y Pablo Menéndez en el Instituto Josep Carreras, Hospital Clinic, que cuenta además con la participación de otros grupos en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, la Universidad Complutense de Madrid y el Centro de Investigación del Cáncer (Salamanca), entre otros. En él encontramos un nuevo avance en la terapia celular frente a neoplasias hematológicas, en concreto el mieloma múltiple, que se trata de un cáncer hematológico con opciones de tratamiento limitadas, que sigue presentando una tasa relevante de recaída, tras la cual las opciones de tratamiento para los pacientes son pocas. El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en adultos y sigue siendo una enfermedad incurable.

Los investigadores han buscado una nueva opción terapéutica para tratar el Mieloma Múltiple refractario o en recaída mediante el uso de células T modificadas mediante ingeniería genética para secretar anticuerpos biespecíficos (STAb-T) capaces de redirigir a las células T del paciente contra el antígeno de maduración de células B (BCMA), como alternativa a linfocitos o células T que expresan receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) clásicos. Si bien las CAR-T están demostrando eficacia en distintos tratamientos, un número importante de pacientes acaba recayendo o resulta refractario al tratamiento. En este estudio, Díez-Alonso, Falgas, Arroyo-Ródenas y colaboradores han comparado la eficacia de su terapia basada en células STAb-T con las CAR-T tradicionales que presentan el mismo dominio de reconocimiento del antígeno BCMA in vitro e in vivo, observando una mayor actividad citotóxica por parte de las células STAb-T en la eliminación de las células tumorales tanto in vitro como in vivo. Además, las células STAb-T no son inhibidas por el antígeno BCMA soluble, que es liberado por las células del mieloma, a diferencia de las células CAR-T donde la secreción de la proteína neutraliza su actividad antitumoral. Así, este desarrollo de



células STAb-T específicas frente al antígeno BCMA, con potencial para dirigir el repertorio de células T del paciente directamente contra las células de mieloma, se muestra como una terapia prometedora para esta neoplasia hematológica.

Se trata de una aproximación que combina las ventajas de las terapias celulares adoptivas y los anticuerpos biespecíficos a través del desarrollo de las células STAb-T. El uso de un entorno experimental con un número limitado de células T administradas durante el tratamiento en los modelos animales imita las condiciones que se observan en pacientes con mieloma múltiple refractario. Esto ha permitido observar un gran potencial para esta terapia, probablemente debido a su resistencia a la inhibición mediada por BCMA soluble liberado por el tumor, a su capacidad de reclutamiento de células T bystander (aquellas que no reco-

nocen directamente el antígeno contra el que va dirigida la terapia) y a la expansión y persistencia de las células STAb-T in vivo, generando una población específica de linfocitos T de memoria capaz de promover un control efectivo de la progresión del mieloma múltiple a largo plazo en modelos murinos clínicamente relevantes. Precisamente en estas condiciones más exigentes, las células STAb-T fueron superiores a las CAR-T tradicionales.

Los resultados de este estudio pre-clínico pueden facilitar que esta estrategia llegue a la práctica clínica, facilitando nuevas opciones terapéuticas para pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Actualmente un ensayo clínico fase 1 financiado por el Instituto de Salud Carlos III está en marcha en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Cita

Díez-Alonso L, Falgas A, Arroyo-Ródenas J, Romencín PA, Martínez A, Gómez-Rosel M, Blanco B, Jiménez-Reinoso A, Mayado A, Pérez-Pons A, Aguilar-Sopeña Ó, Ramírez-Fernández Á, Segura-Tudela A, Perez-Amill L, Tapia-Galisteo A, Domínguez-Alonso C, Rubio-Pérez L, Jara M, Solé F, Hangiu O, Almagro L, Albitre Á, Penela P, Sanz L, Anguita E, Valeri A, García-Ortiz A, Río P, Juan M, Martínez-López J, Roda-Navarro P, Martín-Antonio B, Orfao A, Menéndez P, Bueno C, Álvarez-Vallina L.

Engineered T cells secreting anti-BCMA T cell engagers control multiple myeloma and promote immune memory in vivo. *Sci Transl Med.* (2024) 16(734):eadg7962.

doi: 10.1126/scitranslmed.adg7962

Para ver y oír un resumen del trabajo, hacer click aquí:



<https://www.youtube.com/watch?v=tgoeNvhb4l4>

Nos entrevistamos con Laura Díez-Alonso, Aïda Falgàs y Javier Arroyo-Ródenas, que se han esforzado en encontrar un tiempo que dedicar a nuestra revista, *Inmunología*, para que podamos preguntarles por pequeños detalles del estudio que han llevado a cabo. Cada uno de ellos está en un estadio distinto de su formación en investigación. Tanto Laura como Javier son farmacéuticos, y ambos han pasado por una residencia como FIR, aunque a Javier aún le quedan unos meses como R4. Laura tuvo un contrato Río Hortega tras su residencia en el madrileño Hospital Universitario 12 de Octubre, que le permitió desarrollar el trabajo experimental, más allá de la actividad clínica, compaginando la actividad en el CNIO. Hoy Javier está realizando una estancia de 4 meses en la Clínica Mayo en EE.UU., que le está reportando una gran experiencia. Por su lado, Aïda Falgàs sigue trabajando en el Instituto Josep Carreras, en su sede en el Hospital Clinic de Barcelona, donde desarrolla su labor en el contexto de un contrato post-doctoral Juan de la Cierva.

¿Cómo habéis vivido esta experiencia conjunta?

Laura y Javier: El desarrollo del trabajo ha sido siempre muy motivador, por el tipo de experimentación que hemos desarrollado, muy innovadora. Hemos tenido la suerte de estar en un grupo con una gran trayectoria en la generación de nuevas herramientas terapéuticas a partir de estructuras moleculares derivadas de anticuerpos y receptores, ubicado además en un Hospital. Esto nos ha permitido tener un contacto muy próximo con los clínicos. De hecho, nosotros hemos tenido una formación inicial en ese sentido, durante nuestras residencias.

Aïda: Este trabajo es muy prometedor y colaborar con el grupo de Luis Álvarez Vallina siempre es un placer. Nuestro laboratorio está especializado en desarrollar terapias dentro del contexto de las neoplasias hematológicas, como las terapias adoptivas celulares. Para ello, se requiere poder disponer de modelos experimentales in vivo que permitan analizar

la respuesta en organismos complejos. Es una parte muy importante del estudio a la hora de llevar los resultados observados con muestras de pacientes in vitro a la comprobación en sistemas fisiológicos.

¿Habría sido posible sin la colaboración?

Todos: No; la colaboración es obligada en este tipo de investigación. Por un lado, el desarrollo de este tipo de herramientas, que incluye la ingeniería molecular para generar los anticuerpos y también la generación de células que los expresen en condiciones fisiológicas, necesitan de grupos de investigación con una gran experiencia y capacidad técnica. En nuestro caso, ya se tenía una trayectoria muy sólida, con estudios previos en diferentes modelos de anticuerpos y terapias celulares por parte del grupo de Luis Álvarez-Vallina. Por otra parte, los grupos están integrados en Hospitales, lo que permite un contacto muy estrecho con grupos clínicos y médicos, que permiten que la colaboración tenga una conexión entre la investigación clínica y básica. Fundamental. Los laboratorios de investigación básica a veces pueden llegar a resultar asépticos, alejados de la realidad de los pacientes. La investigación clínica permite acercarse a otros aspectos de la enfermedad, que es el objetivo último de nuestro trabajo.

¿Cómo os habéis organizado?

Todos: Lo fundamental aquí ha sido la buena relación y la profesionalidad de los directores del estudio. Han procurado siempre la movilidad y el intercambio, tanto de reactivos y muestras como de los que hemos trabajado en el proyecto.

Aïda: Yo estuve 3 meses de estancia en el CNIO Madrid; me facilitó mucho la realización del trabajo y estar en contacto directo con el resto del equipo fue enriquecedor.

Javier y Laura: Nosotros también estuvimos “de intercambio” en el Instituto Josep Carreras en Barcelona; es muy importante, porque nos ha permitido ir del in vitro al in vivo, que es imprescindible para los estudios preclínicos.

Además, tenemos la suerte de poder trabajar en el CNIO, que ofrece toda una serie de medios

tecnológicos muy relevantes para poder realizar el trabajo. En el Hospital Universitario 12 de Octubre, además, contamos con importantes especialistas en distintos tipos de tumores y acceso a muestras primarias de pacientes, algo primordial a la hora de plantear un abordaje traslacional en todos nuestros proyectos.

¿Cuál es el futuro que le veis al estudio?

Aïda: Yo veo de forma muy esperanzadora la posibilidad de optar por terapias celulares y muy interesante poderlo hacer a nivel académico, para las que ya hay una en marcha, la terapia del CAR19 del Clinic, que se está administrando a pacientes y es la primera a nivel europeo. El hecho de hacerlo de esta forma facilita que más pacientes se puedan beneficiar de este tratamiento

Aunque ya existen agentes terapéuticos para el mieloma múltiple, sigue habiendo una gran tasa de recaída, y sigue siendo incurable. Por ello, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente frente a las células tumorales es fundamental.

Javier: Sí, esto es importante, porque, aunque ya existen agentes terapéuticos para el mieloma múltiple, sigue habiendo una gran tasa de recaída, y sigue siendo incurable. Por ello, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas específicamente frente a las células tumorales es fundamental. Por ello, hemos usado un antígeno cuya expresión es muy elevada y prácticamente exclusiva del tumor. Esto aumentó mucho su efectividad y seguridad.

Laura: Sí, el desarrollo de nuevas estrategias antitumorales para el mieloma múltiple es muy importante ya que a pesar de los avances conseguidos con la introducción de la inmunoterapia, la tasa de recaídas a largo plazo sigue siendo elevada. La estrategia STAb-T presenta ventajas frente a la terapia CAR-T o el uso de anticuerpos biespecíficos administrados por vía sistémica, superando varias de las limitaciones que presentan éstos.

¿Cuáles son los pasos obligados?

Aïda: Lo primero es tener un efecto antitumoral in vitro. Esto nos da una ventana de oportunidad para trasladar los resultados a modelos in vivo. En el caso de las neoplasias hematológicas, además, la inyección intravenosa, a través de la vena de la cola es sencilla y efectiva. También se puede hacer de forma ortotópica, mediante la inyección en el nicho, pero no es imprescindible en este sistema.

Javier: Además, nosotros pudimos ver que únicamente necesitábamos un número pequeño de células efectoras para alcanzar muy buenas respuestas, y esto es importante, porque normalmente no se dispone de muchas células de partida en el caso de estos pacientes muy pretratados y con una enfermedad avanzada.

Laura: Esto es muy relevante, porque cuando se administran estas terapias celulares, en líneas muy avanzadas de tratamiento,

los pacientes presentan un recuento linfocitario limitado y la producción de terapias celulares adoptivas se complica. Por ello, nuestro sistema se acerca más a la situación fisiológica en pacientes con mieloma múltiple refractario.

Hay que seguir trabajando, Es normal que se empleen con precaución. Estos tratamientos son todavía nuevos, se lleva 10 años empleando células CAR-T en la clínica, y ahora es cuando se puede empezar a evaluar la seguridad a largo plazo.

¿Qué opciones veis para estas posibles futuras terapias?

Todos: Vemos que hace falta tener en cuenta los estadios de los pacientes cuando se les vaya a administrar este tipo de tratamiento. Normalmente, ya han sido tratados con otros agentes terapéuticos, y esto hace que sea más difícil que respondan bien a los siguientes tratamientos, sobre todo en el caso de terapias celulares, en las que hay que recuperar células propias del paciente, modificarlas y reinfundirlas.

¿Soluciones?

Todos: Pues una opción es poder administrar estos tratamientos en momentos más tempranos; quizá esto sucederá con el tiempo.

Laura: Sí, hay que seguir trabajando, Es normal que se empleen con precaución. Estos tratamientos son todavía nuevos, se lleva 10 años empleando células CAR-T en la clínica, y ahora es cuando se puede empezar a evaluar la seguridad a largo plazo.

Javier: Pasa lo mismo con los tratamientos basados en anticuerpos inhibidores de moléculas de punto de control inmunitario (immune checkpoint), ahora se empiezan a usar en momentos más tempranos de la enfermedad.

Es importante el aporte de experiencia mediante el empleo de nuevas terapias celulares para realizar un abordaje individualizado de los pacientes, de manera que podamos optimizar el tipo de terapia que se debe emplear y el momento más adecuado para administrarla según cada caso.

Laura: Sí, se ha visto la aparición de algunos linfomas secundarios al tratamiento, que deben ser estudiados en mayor profundidad, para saber si hay efectivamente una relación causa-efecto. Para esta posible situación, es muy útil el desarrollo de CAR suicidas, que se han propuesto y sería algo muy relevante en la práctica clínica habitual.

Javier: De hecho, estos nuevos diseños de terapias celulares regulables presentan un gran potencial para tumores sólidos, en los que es difícil encontrar dianas expresadas exclusivamente por las células tumorales, por lo que sería especialmente relevante contar con sistemas muy específicos y seguros.

Aida: Aquí el concepto de la combinación de terapias también sería especialmente útil, pudiendo establecer terapias multidiana, para evitar el escape tumoral.

Javier: Sí, esta estrategia está siendo ampliamente abordada por diferentes grupos. Precisamente, en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en Chicago, hemos tenido la oportunidad de mostrar las ventajas que presenta una terapia multi-diana basada en células CAR-T capaces de producir anticuerpos biespecíficos (CAR-STAb-T) en comparación con células CAR-T convencionales.

¿Qué os ha parecido el proceso editorial por el que ha transitado vuestro artículo?

Todos: Ha sido tremendo. El desarrollo del trabajo ha requerido de una intensa actividad, muy fructífera y con mucha colaboración, de gran intercambio de ideas y de técnicas, y desde luego la experiencia ha sido enriquecedora. Ha

exigido sacrificios, desde luego. Hasta el último minuto.

La publicación del trabajo ha sido especialmente exigente. Se nos ha pedido proporcionar todos los datos crudos, exponerlos de la forma más transparente posible. No es algo de lo que haya que escapar. La exigencia en la investigación preclínica ayuda a que lleguen los resultados a la clínica en forma de tratamiento.

El desarrollo del trabajo ha requerido de una intensa actividad, muy fructífera y con mucha colaboración, de gran intercambio de ideas y de técnicas, y desde luego la experiencia ha sido enriquecedora. Ha exigido sacrificios, desde luego. Hasta el último minuto.

Javier: El nivel de exigencia en estas revistas es enorme.

Aïda: Creo que es como debe ser. Hay que asegurar los resultados y tener buenos controles.

Laura: A mí este proceso me da seguridad en mis propios resultados y en que la investigación se traslade realmente a la práctica clínica.

¿Y para vosotros, cual es el futuro?

Javier: Me parecen muy atractivas las terapias celulares. Quiero seguir con este tema y aprender y descubrir más. Ahora tengo un mapa más global de la enorme cantidad de cosas que se pueden hacer, en parte gracias a esta rotación externa que estoy haciendo en el extranjero. Además, al salir fuera me he dado cuenta de que tenemos mucho nivel en España. Trabajamos bien y, con los medios adecuados, podemos llegar muy lejos.

Laura: Yo leo la tesis en breve Tras mi paso por la investigación traslacional, he empezado a interesarme por la regulación de medicamentos. Por eso, he dirigido mis pasos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Creo que se necesitan profesionales con nuestra formación. También yo me he dado cuenta de lo importante que es trabajar como lo hemos hecho.

Aïda: Yo quiero dedicarme a la investigación y seguir con la línea de las terapias celulares. Creo que es una realidad que vamos a hacer que suceda. Ahora con la Juan de la Cierva y en el grupo de Pablo Menéndez y Clara Bueno como post-doctoral, y después, bueno. Quiero seguir con mis proyectos que buscan mejorar la persistencia y eficacia de estas terapias celulares para que los pacientes se puedan beneficiar de ello. Pero soy consciente de que tendré que desarrollarme en otros laboratorios también. Y tener mi propia línea. Me costará, pero espere-mos que suceda.

Conclusiones de la editora:

Comprobamos una vez más que el trabajo colaborativo permite obtener resultados en investigación que pueden ser trasladados al ámbito clínico. Para ello, la combinación de investigación básica y clínica es fundamental.

Esto permite además la formación multidisciplinar de los investigadores, que siguen después su andadura en distintas facetas profesionales, reforzando así las estructuras de I+d+i.

¡Ánimo con ello!