

# Tendencias

El proyecto ARI

## Terapias avanzadas públicas

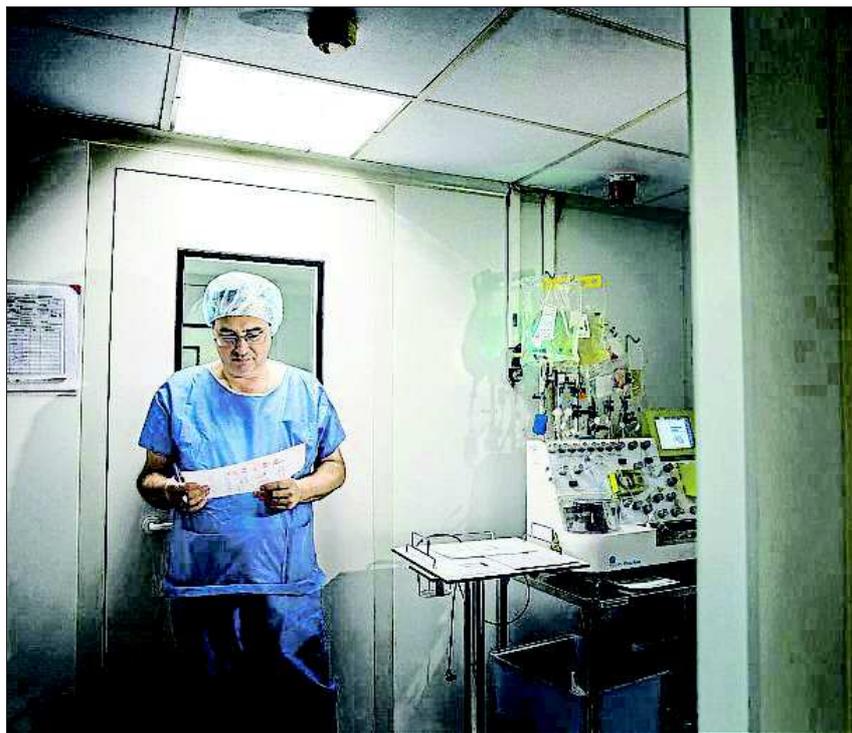
El Clínic aplica a 10 pacientes su CART para leucemia financiado por donantes

ANA MACPHERSON  
Barcelona

Diez pacientes, uno de ellos una niña, con leucemias o linfomas que no responden ya a ningún otro tratamiento han probado la terapia avanzada llamada CART que han desarrollado íntegramente los equipos de inmunoterapia del hospital Clínic y los laboratorios de la Universitat de Barcelona. Pretendían conseguir que una de las grandes esperanzas para leucemias y linfomas sólo disponible en Estados Unidos a un millón de dólares –y ahora, una vez aprobada como terapia, a casi medio millón– fuera accesible a la sanidad pública española. Una apuesta por la investigación desde los hospitales, por tratamientos que nacen del mundo académico en medio de una polémica global por los desorbitados precios de las nuevas terapias. Si los resultados siguen confirmando, este CART público estará pronto a disposición de cualquier hospital español con un coste menor que un trasplante de médula ósea, en torno a los 65.000 euros.

El proyecto empezó hace 20 años. Los investigadores de inmunoterapia y los hematólogos del hospital vieron en esta nueva técnica de modificación de los linfocitos T que se estudiaba en Filadelfia una gran oportunidad: tenían patentado un anticuerpo, el CD19, uno de los que necesitan modificar los linfocitos de los enfermos de leucemia linfoblástica aguda y linfomas no Hodkin para combatir eficazmente las células tumorales.

Durante años pulieron técnicas y probaron en ratones y cuando lo tuvieron a punto se toparon con Ari, una joven con leucemia cuyos



DAVID AIROB

El inmunólogo Manel Juan junto a la máquina donde se preparaba ayer el tratamiento del noveno paciente

padres buscaban desesperados otra solución para una enfermedad que rebrotaba. Su madre, Angela Jover, y la protagonista de esta gran apuesta, la joven Ari, les dijeron a los médicos e investigadores que por qué no, que se podía buscar el dinero vía donaciones si ellos estaban dispuestos a convertir la idea en realidad. “Porque nos planteamos por qué en este mundo globalizado nosotros no podíamos tener

acceso a una posibilidad terapéutica como esta. Queríamos que estuviera disponible para cualquiera y cuanto antes”, dice Angela Jover.

El proyecto Ari arrancó hace menos de dos años con tal ímpetu que ha logrado recaudar más de un millón de euros que han donado casi 1.500 particulares, 23 fundaciones y asociaciones, y 56 empresas. Ari, que ahora tendría 20 años, murió el año pasado, pero la parte

que ella promovió personalmente a través de su trabajo de investigación de bachillerato –la recaudación de un concierto– se cumple a rajatabla: más visitas a domicilio de pacientes de leucemia gracias a dos coches donados, lo que evita ingresos, y otras mejoras en la asistencia a los pacientes que están en el hospital por valor de 36.823 euros. Ángela Jover, su madre, sigue dirigiendo el proyecto. En menos

de dos años, ocho pacientes ya han recibido el tratamiento y dos más lo harán en dos semanas. Ensayo cumplido.

“Ahora hemos pedido a la Agencia Española del Medicamento autorización para veinte casos más porque necesitamos un número mayor para validar resultados. El primer paciente lleva cuatro meses. El tratamiento funciona y es seguro. Sólo ha habido un caso de efectos secundarios importantes

### CÓMO FUNCIONA

El tratamiento modifica genéticamente los linfocitos para que sepan atacar el tumor

### MEDICACIÓN ACCESIBLE

El hospital registró un anticuerpo que le ha permitido desarrollar todo el proceso

### EL ENSAYO

La inmunoterapia está funcionando con seguridad y se ampliará a 20 casos más

pero era uno de los previstos y lo hemos podido tratar”, resume Alvaro Urbano, responsable de Hematología del Clínic.

El CART del Clínic está funcionando. La sangre de los pacientes se separa en sus diferentes componentes a través de una máquina que financió una de las fundaciones donantes, selecciona los linfocitos que interesa modificar (CD4 y CD8) y a través de unos virus se

La extraordinaria historia de una niña con leucemia y de los médicos que la atendieron abrió la vía a la inmunoterapia con células CART

## Una curación de película

JOSEP CORBELLA  
Barcelona

Un día se hará una película para explicar la extraordinaria historia de cómo empezó la inmunoterapia con células CART.

En la primera escena, la pequeña Emily Whitehead, de seis años, que tiene leucemia, está en cuidados intensivos del Hospital de Niños de Pensilvania (EE.UU.) con fallo respiratorio, fiebre alta y shock des-

pués de recibir su tercera dosis de CART. Sus padres han insistido en probar el tratamiento experimental en un último intento de curarla. Un oncólogo les ha dicho que ya no hay nada que hacer, que sólo quedan cuidados paliativos. Pero los padres han pedido una segunda opinión y se han enterado de que un equipo de la Universidad de Pensilvania está investigando con células CART, aunque aún no se sabe si funcionan ni qué riesgos tienen. El oncólogo está en contra de darle un trata-

miento experimental. Piensa que la perjudicará.

Cuando Emily entra en shock, el también oncólogo Stephan Grupp, que le ha administrado el tratamiento con CART, llama al laboratorio donde se analiza la sangre de los pacientes que participan en ensayos clínicos. Les ruega que se den prisa en mirarle las citoquinas. Deben saltarse el protocolo, que prevé dos semanas para los análisis de citoquinas, pero Grupp insiste, por favor, es urgente, y le hacen caso.

El resultado le llega a las dos horas, justo a tiempo para la reunión de las tres de la tarde del equipo médico que debe analizar el caso de Emily. El análisis revela que la niña tiene el nivel de interleucina-6 mil veces más alto de lo normal. ¿Interleucina-6? A nadie se le había ocurrido, las células CART ni tan solo la producen. Deciden que la prioridad es reducir la interleucina-6, una molécula inflamatoria que explica que la niña se encuentre en situación crítica. Pero nadie en la reunión sabe cómo hacerlo.

Informan del resultado a Carl June, un personaje clave en la película, que aquel día está en un congreso en Seattle. June empezó su carrera investigando en sida con la idea de estimular el sistema inmunitario de los pacientes contra el VIH. Pero sus prioridades cambiaron cuando

a su mujer le diagnosticaron cáncer de ovario en 1996, cuando tenía 41 años. June intentó desarrollar entonces una inmunoterapia contra el cáncer, pero no logró convencer a ninguna compañía de que invirtiera

El avance ha sido posible gracias a la esperanza, la visión y la tenacidad de pacientes e investigadores

en el proyecto. Cuando su mujer murió en el 2001, June decidió dedicarse a tiempo completo a la inmunoterapia del cáncer. Fue él quien lideró el desarrollo de las células CART en la Universidad de

## UN PROYECTO COMPARTIDO



## Ari, que puso en pie a todo un hospital

Ari tendría ahora 20 años. Murió el verano del 2016 cuando falló el trasplante de médula que le hicieron al reaparecer su leucemia. Poco antes se

había presentado a la selectividad y su madre, Ángela Jover, y los inmunólogos y hematólogos del Clínic anunciaban los primeros 460.000 euros que permitían

empezar el CART del Clínic. Su impulso movió a ciudadanos anónimos, fundaciones, empresas. En el proyecto trabajan hoy 150 profesionales.



DAVID AIROB

Manel Juan, responsable de inmunoterapia; Ángela Jover, madre de Ari y promotora del proyecto Ari para lograr la terapia, y Álvaro Urbano, director de hematología

les incorpora el anticuerpo CD19 que reconocerá las células tumorales que hay que liquidar.

Los tumores están remitiendo, "pero es muy pronto para dar resultados. Por los ensayos estadounidenses que llevan más tiempo sabemos que hay remisión en el 85% de las leucemias linfoblásticas agudas; los resultados no son tan buenos en linfomas. Sabemos que en entre el 30% y el 50% de los pacien-

tes, la enfermedad ha vuelto", explica Julio Hidalgo, hematólogo del hospital y responsable de los pacientes del ensayo. Los fallos son por diversas razones, pero una de ellas podría ser un cierto desgaste de los linfocitos modificados. Como si al no tener tumor con el que pelearse, estos desaparecieran. "También es posible que estos linfocitos modificados no tengan memoria como sí se tiene, por

ejemplo, para el sarampión".

Lo que sí saben es que en los que reaparece la enfermedad es posible volver a aplicar el tratamiento y de hecho, la ampliación solicitada a la Agencia Española del Medicamento, que sigue semana a semana la evolución del proyecto, incluye permiso para volver a tratar en aquellos casos en que la enfermedad reaparece.

"Pero la diferencia es abismal.

Nada que ver con la quimioterapia. Los enfermos en remisión van a clase, juegan a fútbol, tienen una vida normal", explica Susana Rives, hematóloga de Sant Joan de Déu, hospital que es pareja pediátrica del Clínic en el proyecto Ari. Además Sant Joan de Déu es uno de los pocos centros europeos que ha participado en el ensayo del CAR-T de Novartis, el primero en comercializar el tratamiento que

hoy tienen otras dos farmacéuticas.

El paso siguiente es desarrollar otros CART, "porque tenemos más anticuerpos que podrían actuar contra el tumor". Así se plantearán probar con otros cánceres. Y esperan lograr un acuerdo con el Servei Català de la Salut para que pague el tratamiento. "Estamos muy avanzados", asegura el director del Clínic, Josep Maria Campistol.●



THE WASHINGTON POST / GETTY

Emily Whitehead, que ahora tiene 12 años, con sus padres en una foto del pasado julio

Pensilvania. Fue quien logró el primer millón de dólares para el proyecto, aportado por la Alianza para la Terapia Génica del Cáncer, fundada por un matrimonio que perdió a su nuera por un cáncer de mama. Y fue quien trabajó codo con codo con Stephan Grupp para tratar a Emily. De ahí que le enviaran los resultados de la analítica a Seattle.

June supo inmediatamente qué hacer. Su hija tiene artritis juvenil y había empezado a tratarse poco antes con tocilizumab, un anticuerpo que contrarresta precisamente la interleucina-6. Por suerte, la farmacia del hospital de Niños de Pensilvania tenía el medicamento, lo cual no es habitual, por lo que no hizo falta pedirlo y esperar dos días a que llegara. Emily recibió una dosis aquel mismo día a las ocho de la tarde y poco después empezó a mejo-

rar. Recuperó la conciencia el día que cumplía siete años. Ocho días más tarde, tras ver el resultado de una biopsia de médula ósea, Grupp notificó que el tratamiento con células CART había funcionado.

Han pasado seis años desde aquellos días críticos. Emily tiene ahora doce años y es una niña sana que lleva una vida normal, excepto por la atención que su caso ha suscitado y por su participación en actos contra el cáncer. "Si Emily hubiera muerto, probablemente el campo de las células CART hubiera muerto con ella", señala un artículo publicado el 5 de octubre en *The New England Journal of Medicine* que resume cómo nació este nuevo tipo de inmunoterapia. Según la revista médica, el caso muestra que "los avances terapéuticos están motivados por algo más que el dinero".●