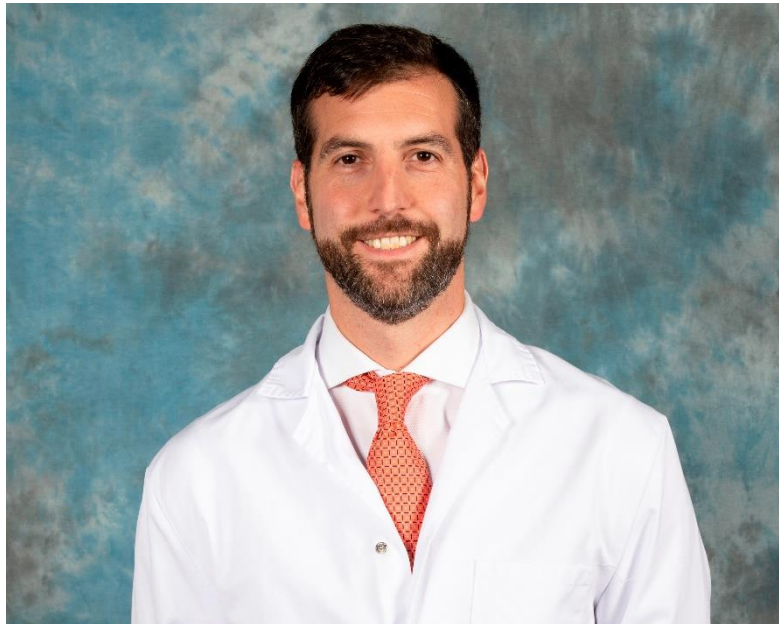




DR. VÍCTOR MORENO



Victor Moreno, MD, PhD is the Director of Clinical Research at START-Madrid-FJD. He obtained the Medical Degree by the University Complutense of Madrid in 2004 and completed his specialized formation in Medical Oncology at Hospital Universitario La Paz during 2005 and 2009. During 2008-2010 he obtained the Master Degree in Molecular Oncology by the CNIO (Spanish National Cancer Research Centre, Madrid). He obtained his PhD Doctorate, with European Mention and highest commendation in 2013 for his translational research in rectal cancer.

After finishing the residency period he obtained the *Excellent Resident Grant*, awarded to complete his training in Phase 1 oncology clinical trials in the Drug Development Unit of the Royal Marsden Hospital (Sutton, UK) during 2010-2011.

After the completion of the Fellowship, he returned to a Consultant position in Medical Oncology to the Hospital Universitario La Paz where he was member of the Neuro-Oncology and Gastrointestinal Tumors section and coordinator of the Oncology Phase I Unit. In 2013 he joined the initiated the Phase 1 program in the new center *START-Madrid-Fundación Jimenez Diaz (FJD)* as Clinical Researcher dedicated exclusively to early clinical trials and drug development with special focus on targeted therapies, cancer immunotherapy and adoptive cell therapy. He has published more than 40 articles in main journals such as *The New England Journal of Medicine*, *Nature*, *Journal of Clinical Oncology* and *Lancet Oncology* among others.

Twitter: @vicmorenogarcia



TERAPIA CELULAR EN SARCOMA SINOVIAL Y OTROS TUMORES SÓLIDOS

Introducción

En los últimos años hemos visto un avance espectacular en el tratamiento de neoplasias hematológicas con terapia celular adoptiva (ACT en inglés – Adoptive Cell Therapy). La ACT consiste en el tratamiento de pacientes con enfermedades neoplásicas mediante la utilización de sus propias células del sistema inmune. Dentro de la ACT podemos extraer células como linfocitos infiltrantes de tumor (Tumor Infiltrating Lymphocytes – TILs), expandirlos *in vitro* y posteriormente reinfundirlos al paciente. Este tipo de terapia con TILs, no requiere modificación génica de los linfocitos y ha mostrado actividad en tumores con alta presencia de TILs como los melanomas (1) o los cánceres de cérvix (2).

La posibilidad de modificar genéticamente el receptor de la célula T para identificar antígenos tumorales ha dado lugar a una segunda ola de ACT con terapia celular conocida como CAR (Chimeric Antigen Receptor) o TCR modificados (T-cell receptor). La terapia CAR consiste en modificar el receptor de la célula T creando un receptor quimérico, una parte intracelular que mantiene CD3 ζ a la que se le modifica la parte extracelular sustituyendo el dominio del TCR por una parte del receptor de la célula B (un scFv), capaz de reconocer directamente un antígeno sin presentación antigénica. En los CAR de segunda generación al dominio intracelular del CAR se le añade un co-estimulador (CD28 o 41BB) lo cual aumenta significativamente la respuesta efectora (3). Esta estrategia a dado lugar a la aprobación de dos CAR para neoplasias hematológicas CD19+ (axicabtagene ciloleucel y tisagenleucel). En los tumores sólidos sin embargo, no es tan sencillo identificar proteínas enteras en la superficie celular tumoral que sean de exclusiva expresión por la célula tumoral. Por este motivo se han generado linfocitos T modificados (TCR) en los que no se sustituye el dominio extracelular por un scFv, si no que simplemente se modifica la secuencia que reconoce el TCR para que identifique a un antígeno tumoral presentado por el antígeno mayor de histocompatibilidad (MHC)(4).

ACT en tumores sólidos

Hasta la fecha, el TCR modificado publicado con mayor actividad en tumores sólidos es frente al antígeno tumoral NY-ESO-1c259T con restricción para HLA-A2+ en pacientes con sarcoma sinovial irreseccable. La terapia con estos linfocitos autólogos modificados se testó con cuatro regímenes de quimioterapia linfoblástica distintos, previa a la infusión de las células TCR modificadas. Se trataron 28 pacientes con respuestas objetivas en 12 de ellos (43%). La toxicidad fue la esperada con 12 casos de síndrome de liberación de citoquinas (43%), 2 de ellos G3/4 (5).



Existe limitada experiencia con otros TCR y en distintos tumores con respuestas esporádicas (tumores uroteliales, esófago, cérvix, osteosarcoma, mama (6,7). También se ha usado CAR frente a distintas proteínas tumorales en pulmón (EGFR), mesotelioma (mesothelin), próstata (PSA), etc con resultados prometedores (8). Actualmente hay en marcha más de 50 ensayos con ACT para tumores sólidos de los que se esperan resultados en los próximos años (9).