

MEET THE SPEAKER – DRA. SONIA GUEDAN

Entrevista realizada por Carmen Domínguez Alonso y Ainhoa Erce Llamazares, investigadoras pre-doctorales de la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA) del H12O.

El día 12 de febrero de 2019 realizamos una entrevista a la Dra. Sonia Guedan del IDIBAPS – Hospital Clinic de Barcelona, aprovechando que había sido invitada a dar un seminario en nuestro centro, dentro del ciclo *Cancer Immunotherapy Seminars*. El título de su ponencia fue “*Chimeric Antigen Receptor (CAR) modified T-cells for the treatment of cancer*”, y a continuación tenéis un resumen de su carrera profesional.

La investigación de la Dra. Guedan se centra en el desarrollo de terapias celulares adoptivas para el tratamiento del cáncer. Durante su doctorado, ella generó un adenovirus oncolítico capaz de disociar la matriz extracelular de los tumores sólidos. Los resultados de este trabajo la han llevado a crear una spin-off (VCN Biosciences) y a iniciar tres ensayos clínicos diferentes para tratar a pacientes con tumores sólidos en estado avanzado. En 2010 se incorporó al laboratorio de Carl June en la Universidad de Pensilvania, para desarrollar nuevas células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR) para el tratamiento de tumores sólidos. Allí exploró el efecto coestimulador de diferentes dominios transmembrana de los CAR en la persistencia y las funciones efectoras de varios grupos de linfocitos.

P1.- ¿Cuándo decidiste ser científica?

R1.- Yo estudié Farmacia, y durante los veranos hacía estancias en laboratorios, y en farmacia hospitalaria, y me gustaba mucho. Al acabar la carrera trabajé en una farmacia, y decidí que quería hacer la tesis, tenía ganas de estimularme mentalmente, y hacer terapias nuevas.

P2.- ¿Quiénes han sido tus referentes científicos?

R2.- Tengo mucha suerte porque mis dos mentores son mis favoritos. Mi director de tesis fue Ramón Alemany, que para mí es un genio. Es muy brillante, y dentro del campo de los virus oncolíticos, es un referente a nivel internacional. Mi otro referente, con el

que también trabajé, es Carl June. Los dos son personas muy generosas, con muy buenas ideas, que cuidan mucho de su equipo e inspiran un montón. Y en el campo de la inmunoterapia, por ejemplo, E.J. Wherry, James P. Allison, Michel Sadelain, Michael B. Brenner... Y por supuesto Marie Curie.

P3.- ¿Y cómo describirías tu etapa trabajando con Carl June?

R3.- Él pasa muy poco tiempo en la universidad, porque viaja muchísimo, dando a conocer las *CAR T cells*. Cuando yo me incorporé a su laboratorio no había nadie que lo dirigiera en su ausencia, teníamos que organizarlo entre los postdoctorales, hasta que él me puso al cargo. Disfruté mucho porque iba a las reuniones con los jefes del centro y a los encuentros donde se juntan las eminencias del mundo de la inmunoterapia. Carl me ha dado muchas oportunidades, mucho espacio para crecer, y mucha confianza.

P4.- ¿Cómo valoras la situación actual de la Ciencia en España?

R4.- Mal. Se tiene que invertir mucho más, hay que apostar por la investigación. Me gustaría que las agencias que evalúan y dan las becas tuvieran la visión un poco más amplia, pero están saturadas y muchas veces lo que hacen es seleccionar a la gente de forma rápida mirando los artículos publicados, se centran mucho en si publicas en las revistas *Nature* o *Science* o no. Por lo que es muy difícil para la gente que empieza.

P5.- ¿Por qué es importante la inversión en la investigación del cáncer?

R5.- En los últimos años la ciencia ha evolucionado muy rápido, y ahora podemos curar un montón de enfermedades. Respecto al cáncer hemos demostrado que podemos mejorar la situación de los pacientes. En España hay mucho profesional cualificado, y el Gobierno de España tiene que invertir en ciencia para que España sea un referente en la cura del cáncer.

P6.- Los últimos ganadores del premio Nobel de Fisiología o Medicina han sido los investigadores James P. Allison y Tasuku Honjo, también conocidos como "padres de la inmunoterapia", ¿qué pensaste cuando te enteraste?

R6.- Es un premio muy merecido, los dos son unos genios. Hace años que esperaba que les dieran el Premio Nobel, porque han revolucionado la medicina, ya que podemos quitarle "los frenos" al sistema inmunológico para que elimine el tumor. Muy contenta de que el premio fuera para la inmunoterapia.

P7.- Has trabajado bastante tiempo en E.E.U.U., ¿qué hay mejor y peor en los laboratorios de allí?

R7.- En E.E.U.U. hay más dinero y el ambiente a nivel científico es mucho más rico, siempre hay charlas buenas de gente muy interesante. Cualquier experimento que se te ocurra sabes que lo podrás hacer, porque habrá alguien que tenga experiencia en ello, querrá colaborar contigo, y habrá dinero para hacerlo. Pero la gente es más individualista a nivel de laboratorio.

P8.- ¿Y qué hay mejor y peor en los laboratorios de España?

R8.- En España la gente se ayuda mucho y hacemos trabajo en equipo. Aquí nos tenemos que apañar entre los que somos, y somos muy buenos, pero tenemos que sacar los proyectos adelante en vez de con mucho dinero, con mucha estrategia y mucha inteligencia. En lugar de hacer diez pruebas diferentes y ver cual sale mejor, sólo podemos hacer una y por eso hay que pensarla bien.

P9.- ¿Crees que volverás a trabajar fuera?

R9.- No lo descarto, pero no es mi intención pues ya he estado ocho años fuera de España. Acabo de recibir una beca Marie Curie European Reintegration, que tiene como objetivo que los investigadores que han trabajado en EEUU puedan reintegrarse en Europa formando un nuevo laboratorio, y espero que lleguen más becas que me permitan seguir aportando a la investigación contra el cáncer en España.

P10.- ¿Cómo ha sido la experiencia de montar un laboratorio? ¿Qué tareas inesperadas te ha supuesto este nuevo reto?

R10.- Ya tenía cierta experiencia en la dirección de un laboratorio, de mi época con Carl June. En este nuevo laboratorio tengo un investigador post-doctoral, una estudiante de doctorado y un estudiante de máster. Tenemos muchas ideas y muchas ganas de hacer cosas, pero es muy duro porque da la sensación de que no tienes suficientes horas en el día. Por suerte, me he incorporado en el hospital Clinic, donde ya trabajaban con *CAR T cells*, y no hemos empezado de cero. Lo más difícil es conseguir financiación para personal, porque los trámites burocráticos son muy lentos.

P11.- ¿Podrías hablarnos de la investigación que estáis realizando en vuestro laboratorio?

R11.- La terapia con *CAR T cells* está funcionando muy bien en enfermedades hematológicas, pero no han tenido tanto éxito en tumores sólidos, ya que en este tipo de cánceres hay muchos obstáculos: llegar al tumor, sobrevivir al ambiente inmunosupresor, evitar el escape del tumor por pérdida del antígeno o por heterogeneidad en su expresión... y además es necesario evitar la toxicidad. Lo que está funcionando en los tumores sólidos son los *Tumor Infiltrated Lymphocytes* (TILs) o los *checkpoint inhibitors*, que se basan en estimular linfocitos T específicos de tumor del paciente para que sean capaces de eliminar las células tumorales, pero esta terapia no funciona en todos los pacientes ya que no todos ellos tienen estos linfocitos T específicos. Con las *CAR T cells* podríamos redirigir los linfocitos T hacia el tumor aunque no sean específicos de éste, si logramos superar todos esos obstáculos. Mi investigación se centra en cómo se puede evitar el agotamiento de la célula T y el escape del tumor por pérdida del antígeno.

P12.- Acerca de las *CAR T cells*: ¿hasta dónde llegarán en hematología? ¿Y en tumores sólidos? ¿Cuáles consideras que son las limitaciones de las *CAR T cells*? ¿Qué viene a continuación de las *CAR T cells*?

R12.- En hematología ya están llegando lejos. Pronto se aprobará la segunda terapia con *CAR T cells*, contra BCMA, y ahora mismo hay muchas compañías e instituciones trabajando con *CAR T cells* con resultados muy interesantes. En tumores sólidos el camino es mucho más largo pero tienen mucho potencial y lograremos que funcionen.

P13.- ¿De cuál de tus artículos estás más orgullosa o te ha generado más satisfacción?

R13.- De uno que publiqué durante mi tesis, diseñé un virus oncolítico que destruía células tumorales. Hace mucha ilusión que algo a lo que le has dedicado tantas horas llegue realmente al paciente. Por otra parte, del trabajo que realicé en el laboratorio de Carl June hemos escrito un artículo que creo que será el mejor de mis trabajos por ahora y ya hay una patente: hemos creado mediante ingeniería genética un nuevo dominio de coestimulación con el que logramos aumentar la eficacia antitumoral y la persistencia de las *CAR T cells*.

P14.- ¿Crees que existe discriminación hacia las mujeres en la ciencia?

R14.- Cuando eres estudiante de doctorado no se ve tan claro, pero a medida que vas

escalando te vas encontrando con un mundo más dominado por hombres: tus supervisores siempre son hombres, y es posible que tu voz no cuente igual que la de un hombre aunque trabajes el triple. Creo que aún hay mucho camino por recorrer y muchas reivindicaciones que hacer.

P15.- ¿Algún mensaje para las próximas generaciones de científicos españoles?

R15.- Que hagan lo que les gusta. El camino de la ciencia es muy bonito, pero también es muy duro, por lo que si la ciencia no es su pasión será muy difícil. Que sean creativos, lean, dediquen tiempo a saber exactamente lo que hacen y a diseñar sus experimentos y que vayan a congresos para hacer contactos de los que aprender y con los cuales poder colaborar. Que disfruten al máximo.