

La Quimera del Arezzo: del mito a la esperanza

Conferencia de Apertura del Curso Académico 2026-2027

Antonio Pérez Martínez

*“A mi familia y a mis pacientes,
porque sois mi alegría y mis desvelos.
¿Qué es, si no, la vida?”*

I. Salutación y propósito

Presidente de la Asamblea de Madrid,

Delegado del Gobierno de España,

Defensor del Pueblo,

Rectora Magnífica de la Universidad Autónoma de Madrid,

Consejera de Educación, Ciencia y Universidades,

Magníficas Rectoras y rectores,

Autoridades académicas y civiles

Señoras y señores:

Permítanme comenzar expresando mi más profundo agradecimiento a la señora Rectora por el honor de encomendarme la *oratio inauguralis* del curso académico 2026-2027. Recibo este encargo con gratitud y con un profundo sentido de la responsabilidad, consciente de que esta tribuna pertenece mucho más a las instituciones y personas que me han formado y acompañado que a quien hoy tiene la fortuna de ocuparla. Comparto este honor con el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid; con el Servicio de Hemato-Oncología y Trasplante Hematopoyético Pediátrico del Hospital Universitario La Paz; con los grupos de investigación de IdiPAZ y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; y, sobre todo, con quienes constituyen el verdadero corazón de esta historia: esos *locos bajitos*, como los llamó Joan Manuel Serrat, que afrontan el cáncer y otras enfermedades catastróficas de la infancia y la adolescencia, y con sus familias. Son ellos quienes dan sentido a cada pregunta científica, a cada ensayo clínico, a cada avance terapéutico y también a cada fracaso.

Es también la primera vez que la Pediatría inaugura el curso académico en esta Universidad. Un honor que pertenece a mis maestros y compañeros: los profesores Argente, Tovar, Madero, Pipaón, Soriano, Gutiérrez y tantos otros que han construido una escuela de Pediatría dinámica, creativa y frecuentemente pionera. Porque no debemos olvidar que muchas de las grandes revoluciones de la medicina nacieron primero en los niños antes de llegar a los adultos. La quimioterapia moderna, el trasplante de médula ósea o las terapias celulares son apenas algunos ejemplos.

La Pediatría no es simplemente una medicina para personas pequeñas; es, con frecuencia, una auténtica frontera del conocimiento. Quizá porque, como recordaba Danny Thomas, actor, humorista, filántropo y fundador del St. Jude Children's Research Hospital, *“ningún niño debería morir en el amanecer de su vida”*. Y también porque, como sostenía Donald Pinkel, primer director médico de esa institución, *“el mayor obstáculo para vencer una enfermedad devastadora no es la falta de tratamientos, sino el pesimismo y la resignación”*. La historia de la Pediatría demuestra que los avances más transformadores surgen precisamente allí donde otros solo ven límites, y que la convicción de que cada niño merece una oportunidad ha impulsado algunos de los mayores progresos de la medicina moderna. Y de inconformismo, créanme, los pediatras sabemos bastante.

Hoy quiero hablarles de cómo la conversión de las células en medicamentos está transformando la medicina. En apenas tres décadas hemos pasado de administrar moléculas químicas, los medicamentos habituales que todos conocemos, a utilizar células vivas capaces de regenerar tejidos, reprogramar la respuesta inmunitaria, reconocer y destruir tumores, multiplicarse, persistir en el organismo e incluso conservar memoria de aquello contra lo que deben luchar.

Hace apenas unos años, en el curso 2020-2021, durante la pandemia, el profesor Damián García Olmo inauguró el año académico con una lección titulada *“Células contra el coronavirus: ¿quién ganará?”*. Aquella mañana, la terapia celular tomó por primera vez la palabra en la apertura de curso de nuestra Universidad. Hoy retomamos esa conversación y damos continuidad a una senda abierta por investigadores visionarios que supieron anticipar el futuro. Entre ellos quisiera recordar de manera especial al profesor Jesús Vaquero Crespo, fallecido en 2020 a causa de la COVID-19. Tras más de dos décadas de investigación en nuestra Universidad, logró que unas células madre obtenidas de la médula ósea del propio paciente y expandidas en laboratorio se convirtieran en NC1, la primera terapia celular avanzada de fabricación no industrial autorizada en España para el tratamiento de la lesión medular traumática. Santiago Ramón y Cajal nos enseñó cómo hablan las neuronas; Jesús Vaquero nos mostró que, incluso después de la parálisis, era posible ayudarles a recuperar esa voz.

Y si de casta le viene al galgo, mi admiración por el profesor Antonio Campos Muñoz, catedrático de Histología y decano durante mis años de formación en Granada, tiene mucho que ver con esta historia. Su grupo construyó por ingeniería tisular córnea y piel artificiales con células madre de la gelatina de Wharton del cordón umbilical, y fue el primero del mundo en generar una córnea completa con sus tres capas histológicas. En febrero de 2013 comenzó el primer ensayo clínico con aquellas córneas, fabricadas en el laboratorio de la Facultad y convertidas en medicamento en una sala GMP. Más recientemente, en Barcelona, nació el modelo académico español de terapias avanzadas gracias al impulso del Proyecto ARI y al liderazgo del

doctor Manel Juan. La autorización por la Agencia Española de Medicamentos del CAR-T ARI-0001 en 2021 para la leucemia linfoblástica aguda, el primer CAR-T desarrollado íntegramente en Europa aprobado por una agencia reguladora, y del ARI-0002h en 2024 para el mieloma múltiple demostró que la innovación surgida del sistema sanitario y académico puede transformarse en medicamentos no solo seguros y eficaces, sino también accesibles y sostenibles para los pacientes y para el propio sistema.

Aquel camino abrió la puerta a nuevos desarrollos en Madrid, donde hemos procurado situar las necesidades clínicas de los niños y adolescentes en el centro de la innovación. De esa visión nacieron iniciativas como Celyvir, desarrollado en el Hospital Universitario Niño Jesús por Manuel Ramírez, Javier García Castro y Ramón Alemany, células mesenquimales que transportaban un adenovirus oncolítico, y en el Hospital Universitario La Paz las células CAR-T, el CAR-T tándem 19/22 para la leucemia linfoblástica aguda B refractaria y el CART NKG2D para sarcomas, tumores cerebrales y leucemia aguda linfoblástica T que está dinamizando la comunidad hasta el punto de la reciente creación del Centro Regional de Producción de Terapias Avanzadas (CRETA).

La historia que hoy deseo compartir es, en realidad, la historia de una transformación profunda de la medicina. Una transformación que ha convertido a las células en herramientas terapéuticas capaces de reparar, regenerar y curar enfermedades incurables. Para comprender la profundidad de esta revolución biomédica, seguiremos la trayectoria de una entidad concebida inicialmente en el terreno de la mitología y transformada, siglos después, en una herramienta terapéutica gracias a los avances de la ingeniería genética, la inmunología y la biología celular. La quimera.

II. La quimera: el mito

En el Museo Arqueológico Nacional de Florencia se conserva un bronce etrusco extraordinario: la Quimera de Arezzo, fundida hacia el año 400 antes de Cristo y desenterrada en 1553 durante unas obras en la misma ciudad. Cosme de Médici la reclamó para Florencia, donde todavía hoy puede contemplarse. Representa a una criatura imposible: cuerpo y cabeza de león, una segunda cabeza, la de una cabra, alzándose del lomo, y una serpiente por cola. La Quimera es, en la historia del arte, una fantasía poética, el símbolo de la fusión de cuerpos imposibles de una bestia diseñada para la muerte. Homero ya la había descrito 8 siglos antes de Cristo, en la *Ilíada* en los versos 180–182 del Canto VI: “*Era de linaje divino, no de hombres: león en la parte anterior, serpiente en la posterior y cabra en el medio, y soplaba de manera terrible el ímpetu del ardiente fuego*” y el héroe Belerofonte, a lomos del caballo alado Pegaso, tuvo que darle muerte.

Y no es una fantasía exclusiva de la mitología griega. Desde hace milenios, el ser humano imagina seres quiméricos, y lo hace en todas las culturas. Los mayas veneraban a Kukulcán, la serpiente emplumada, unión de reptil y ave, cuyo templo aún se alza en Chichén Itzá, en la península del Yucatán en México. Y, al otro lado del mundo, el Merlion, mitad león y mitad pez, sigue presidiendo la bahía de Singapur.

De Grecia a Mesoamérica, pasando por Asia, la quimera ha simbolizado durante siglos lo imposible: un mito, una fantasía, una ilusión inalcanzable. ¿Imposible? No del todo. Porque, al igual que los bronceístas etruscos fundieron en un solo cuerpo las partes imposibles de un león, una cabra y una serpiente, el profesor Zelig Eshhar en 1989, en el Instituto Weizmann de Ciencias de Rehovot (Israel), realizó una auténtica fundición molecular. Tomó el dominio de reconocimiento de un anticuerpo y lo ensambló con la maquinaria citotóxica de un linfocito T, creando una entidad nueva con capacidades inéditas. Así, comenzaba a gestarse una de las mayores revoluciones médicas en la historia de la lucha contra el cáncer. Había nacido una célula que contenía una quimera molecular: un receptor artificial construido a partir de componentes procedentes de moléculas distintas que, al combinarse, actuaba como un sofisticado vehículo biológico capaz de dirigir el sistema inmunitario hacia las células tumorales. La célula CAR-T es, por tanto, una auténtica quimera viva, una fusión de elementos biológicos diferentes concebida para realizar una función que la naturaleza nunca había imaginado.

III. La célula: el nacimiento de una quimera

En la historia de la medicina, la célula como concepto ha ido evolucionando en nuestro conocimiento biológico. En una primera etapa, fue entendida como la unidad estructural y funcional básica de los seres vivos, de la vida. Más tarde, la célula pasó a ser también la unidad donde acontece la enfermedad, y hoy asistimos a una tercera revolución conceptual: la célula se ha convertido en una herramienta terapéutica en sí misma. La célula es ahora un medicamento vivo, inteligente, modulable, capaz de detectar, responder, adaptarse y combatir la enfermedad con una precisión imposible para los fármacos convencionales.

Durante más de dos mil años desde Aristóteles, Hipócrates y Galeno, describieron la enfermedad como un desequilibrio entre cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Todavía a comienzos del siglo XIX la enfermedad se atribuía a miasmas, a malos aires, a fuerzas invisibles, a un desequilibrio de los 4 humores. El desarrollo tecnológico del microscopio permitió a finales de 1830, un botánico, Matthias Schleiden, y un zoólogo, Theodor Schwann, formular la teoría celular: todos los seres vivos estamos compuestos por células, y la célula es la unidad estructural y funcional básica de la vida.

La segunda etapa comienza con un patólogo alemán, Rudolf Virchow, y con el que probablemente sea el libro de medicina más influyente del siglo XIX: Patología celular, publicado en Berlín en 1858. En sus páginas formuló dos ideas decisivas. La primera, que toda célula procede de otra célula, *“omnis cellula e cellula”*, desterrando definitivamente la generación espontánea. La segunda, aún más trascendente, que toda enfermedad nace de la alteración de una célula o de un conjunto de células. *“Si toda la vida es celular, también lo es toda la enfermedad”*. Fue el propio Virchow quien, al observar la sangre de ciertos pacientes teñida de blanco por una proliferación masiva de leucocitos, acuñó en 1847 el término leucemia, literalmente “sangre blanca”. Y fue uno de sus discípulos, Michael Anton Biermer, quien describió en 1860 el primer caso conocido de leucemia aguda infantil, la niña se llamaba Maria Speyer.

IV. La primera terapia celular: el trasplante de médula ósea, la primera quimera celular

La idea de la célula viva como medicina no nació, curiosamente, en un hospital. En 1945, los médicos militares que estudiaron a los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, entre ellos el coronel Keller describieron cómo los supervivientes del ataque atómico sucumbían paulatinamente por un desplome de los glóbulos blancos. La radiación había destruido la médula ósea. La medicina militar impulsó la investigación para protegerse de esta guerra atómica. Leon Jacobson demostró en 1949 que proteger el bazo con una lámina de plomo salvaba a un ratón de una dosis que debía matarlo. Egon Lorenz demostró en 1951 que bastaba con inyectar médula a un ratón irradiado para devolverlo a la vida. Y en 1955, Main y Prehn observaron como los ratones salvados por una médula ajena aceptaban después injertos de piel de ese mismo donante. Las células trasplantadas no solo repoblaron la sangre sino que reeducaban al sistema inmunitario.

El hombre que convirtió todo esto en medicina fue E. Donnall Thomas. *“Si la médula normal se destruye con facilidad mediante la irradiación, ¿no debería ser posible destruir una médula enferma, leucémica, y reemplazarla por la de un donante sano?”*

Hoy parece una idea evidente. Pero no lo fue. Durante años fue acogida con escepticismo, y los primeros intentos fracasaron. Además, quedaron eclipsados por el espectacular desarrollo de la farmacología moderna impulsada por Sidney Farber y sus discípulos. Sin embargo, E. Donnall Thomas descubrió como el trasplante de médula ósea no solo reemplaza una función deficiente, sino que curaba leucemias porque contenía células vivas capaces de reconocer y destruir las células tumorales residuales. El injerto hematopoyético tenía por tanto una actividad directa frente a la enfermedad. Había nacido la primera medicina viva. Por este descubrimiento,

Thomas recibió el Premio Nobel en 1990, compartido con Joseph Murray, pionero del trasplante renal.

El primer trasplante de médula ósea en humanos del mundo se realizó en 1957 por el profesor Thomas en Cooperstown, Nueva York, en seis pacientes con leucemia aguda terminal y todos fallecieron en los siguientes 100 días. El primer trasplante de médula ósea en Europa se realizó en noviembre de 1958 en París, Francia, por el oncólogo e inmunólogo francés Dr. Georges Mathé en el Hospital Curie de París a seis científicos yugoslavos que sufrieron irradiación masiva accidental debida a un fallo en el reactor nuclear del Vinca Nuclear Institute. Cinco sobrevivieron. Posteriormente, en 1963, el propio doctor Mathé logró realizar el primer trasplante de médula ósea que consiguió curar definitivamente a un paciente con leucemia en Europa

A partir de ahí, la historia se acelera. Primero, los registros de donantes, con la creación del Anthony Nolan Trust, el primer registro mundial, que abrió una puerta de esperanza para miles de pacientes sin un hermano compatible. El primer trasplante de médula ósea de España, el de 1976, se hizo a una niña de trece años y lo realizaron junto al hematólogo Andreu Domingo Albós, dos pediatras, Josep Cubells e Isabel Badell. En 1983, Juan José Ortega puso en marcha en Vall d'Hebron el primer programa español de trasplante infantil. El primer trasplante de médula ósea en Madrid se realizó en 1982 en el Hospital Universitario de La Princesa, por el Dr. José María Fernández Rañada. La unidad dirigida por el profesor Luis Madero en el Hospital Niño Jesús es actualmente la que más trasplantes realiza en niños y adolescentes de toda España.

Posteriormente, llegó luego la consolidación del campo: la tipificación HLA, cuyos fundamentos valieron el Premio Nobel a Dausset, Snell y Benacerraf en 1980, otras fuentes como la sangre periférica movilizada en 1985 y el primer trasplante de sangre de cordón umbilical realizado por Eliane Gluckman en París en 1988. Finalmente, la universalización, impulsada por el trasplante de donantes familiares parcialmente idénticos (haplo idénticos) con técnicas de purgado *ex vivo* linfocitario y la administración de altas dosis de ciclofosfamida postrasplante, que hoy permiten ofrecer un donante a prácticamente cualquier paciente, incluso sin compatibilidad HLA completa. El resultado de esta extraordinaria sucesión de avances ha sido que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha salvado ya más de un millón de vidas en todo el mundo.

Pero también el TPH tiene una cara oculta. Si el injerto es capaz de reconocer y destruir la leucemia residual, es habitual que reconozca como extraño al propio paciente, la enfermedad injerto contra receptor (EICR). A ello se suman meses con un sistema inmunitario cuantitativa y cualitativamente deteriorado, durante los cuales infecciones oportunistas pueden convertirse en una amenaza mortal. Buena parte del trabajo de nuestro grupo, primero en esta Universidad y en el Hospital

Niño Jesús, y después en el Hospital La Paz, ha consistido precisamente en convertir esta debilidad en una oportunidad, y enseñar al injerto a curar sin dañar, acelerando la recuperación inmunológica mediante la ingeniería celular y la terapia celular adoptiva.

Tuve la fortuna de formarme junto a dos de mis grandes mentores, el doctor Rupert Handgretinger, en Tubinga (Alemania), y el doctor Wing Leung, en St. Jude Children's Research Hospital de Memphis (Estados Unidos), líderes pioneros en el campo del trasplante hematopoyético y la inmunoterapia celular. Junto a sus equipos desarrollamos estrategias innovadoras de selección y purgado celular del injerto hematopoyético. Aprendimos a identificar y preservar aquellas poblaciones celulares con mayor capacidad terapéutica, como los linfocitos T memoria y las células NK, capaces de combatir la leucemia y las infecciones con una toxicidad mínima para los tejidos sanos del paciente. Comprendimos entonces que no bastaba con trasplantar médula ósea. Podíamos seleccionar, enriquecer o eliminar poblaciones celulares concretas y diseñar injertos a medida con una precisión hasta entonces impensable. El trasplante hematopoyético dejaba así de ser únicamente una medicina viva para convertirse en una medicina inteligente.

Con la misma lógica hemos extendido la terapia celular a una de las principales amenazas de los pacientes inmunodeprimidos: las infecciones oportunistas. Primero aprovechamos la memoria inmunológica del propio donante; después desarrollamos un biobanco de linfocitos específicos frente a virus, una patente de la Universidad Autónoma de Madrid junto a la Universidad de Alicante que tuvo especial relevancia durante la pandemia de COVID-19. Sus resultados los publicamos en la editorial Lancet. Hoy hemos dado un paso más y, cuando el donante carece de esa memoria protectora, somos capaces de transferirla desde un familiar o un tercero al paciente que lo necesita, independientemente de su patología de base o la compatibilidad entre donante y receptor.

Probablemente, nuestro avance más disruptivo ha sido la inducción de tolerancia en el trasplante de órgano sólido mediante quimerismo mixto transitorio. Este concepto se inspira en los trabajos fundacionales de Ray Owen, Frank Macfarlane Burnet, Peter Medawar y Rupert Billingham, que demostraron que la coexistencia de células inmunológicas procedentes de individuos diferentes podía modificar profundamente la respuesta inmunitaria y abrir la puerta a la tolerancia al trasplante. Esta estrategia fue reconocida con el Premio Nobel concedido a Medawar y Burnet en 1960, e inspiró gran parte de nuestro trabajo décadas después. Mediante el cotrasplante de un cóctel celular que contiene progenitores hematopoyéticos de médula ósea del donante junto al órgano sólido, favorecemos el establecimiento de una convivencia inmunológica entre células del donante y del receptor. Surge así un estado de quimerismo hematopoyético mixto transitorio.

De nuevo, la quimera. Y ahora, como una realidad biológica capaz de modular el sistema inmunitario y reducir el rechazo. Este desarrollo nos permitió crear en el Hospital Universitario La Paz y con el apoyo de la Organización Nacional de Trasplantes, un innovador programa de injerto dual. Gracias a esta estrategia, nuestros primeros pacientes han permanecido durante años con una función estable del injerto, mínimas necesidades de inmunosupresión y sin evidencia de rechazo clínicamente significativo. Una demostración de que la tolerancia inmunológica, durante décadas considerada una aspiración casi inalcanzable, puede convertirse en una realidad clínica, a través de la inducción de una quimera. Estos resultados han sido publicados recientemente en la revista de la editorial Nature, Communications Medicine, y han abierto la oportunidad del ensayo clínico DUALGRAFT (NCT06997471) de un gran compañero y amigo, además de Granada, como es el Dr. Francisco Hernández-Oliveros

V. La evolución: las células CAR-T: la quimera sintética

Si podemos seleccionar y educar células, ¿podríamos darles propiedades nuevas? El punto de partida fue el trabajo de Zelig Eshhar, que en 1989 desarrolló los primeros receptores quiméricos. A comienzos de los años 2000, Michel Sadelain y Carl June dieron el salto decisivo al incorporar señales coestimuladoras intracelulares que conferían a las células CAR-T no solo especificidad por su dominio extracelular, sino también potencia y persistencia, identificando además el antígeno CD19 como una diana ideal para las neoplasias de estirpe B. Habíamos pasado de trasplantar células a diseñarlas, y al nacimiento de las células CAR-T de segunda generación.

Llegaron los pacientes. En 2011, el equipo de Carl June logró una remisión completa y duradera en Bill Ludwig, un paciente con leucemia linfática crónica refractaria. Aquel caso histórico demostró no solo que las células CAR-T podían erradicar una enfermedad resistente a todos los tratamientos disponibles, sino también que eran capaces de persistir y generar memoria inmunológica prolongada. Un año después, en 2012, Emily Whitehead, una niña de siete años con leucemia linfoblástica aguda refractaria y sin opciones terapéuticas, se convirtió en la primera paciente pediátrica tratada con éxito mediante terapia CAR-T. Su evolución estuvo marcada por una grave toxicidad inflamatoria que hoy conocemos como síndrome de liberación de citocinas. Fue entonces cuando la observación clínica, el conocimiento biológico y una dosis de serendipia convergieron. Carl June reconoció similitudes entre aquella tormenta inflamatoria y algunos procesos observados en pacientes con artritis reumatoide, entre ellos su propia hija, tratada con bloqueo de la interleucina-6. Esa intuición condujo al uso de tocilizumab, un anticuerpo dirigido frente al receptor de la IL-6, que permitió controlar de forma eficaz una toxicidad que podría haber resultado fatal para la paciente, pero también para el desarrollo del campo. Más de una década después, Emily continúa viva y libre de enfermedad.

Sus historias cambiaron la medicina.

VI. La Quimera: la esperanza. Las terapias avanzadas y sus fronteras

En 2017 llegaron a España las primeras aprobaciones comerciales de terapias CAR-T, conocidas en Estados Unidos como el “medicamento del millón de dólares”. Entre 2020 y 2024 sus indicaciones se ampliaron desde la leucemia linfoblástica aguda a distintos linfomas B y al mieloma múltiple. Entre los productos comerciales, Yescarta® (axicabtagén ciloleucel) fue aprobado en 2019 para pacientes con linfoma B difuso de célula grande y linfoma B primario mediastínico en recaída o refractarios, ampliándose posteriormente su indicación al linfoma folicular en segunda línea. Ese mismo año se aprobó Kymriah® (tisagenlecleucel) para la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años, así como para adultos con linfoma B difuso de célula grande. En abril de 2019, un niño de seis años de Alicante, Álvaro, con dos recaídas y un trasplante previos, se convirtió en el primer paciente pediátrico que recibió una terapia CAR-T bajo la cobertura del Sistema Nacional de Salud en España. Lo trató la doctora Susana Rives en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Seis meses después, en octubre, Juanfran era el primer paciente pediátrico tratado con CAR-T en la Comunidad de Madrid, tratado por nuestro equipo en el Hospital Universitario La Paz. El mismo medicamento, el mismo año, dos hospitales públicos a seiscientos kilómetros.

En 2022 se incorporó Tecartus® (brexucabtagén autoleucel) para pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario. Posteriormente, Abecma® (idecabtagén vicleucel) fue financiado en 2023 para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario, dirigido contra el antígeno BCMA, tras al menos tres líneas previas de tratamiento. En 2025 se aprobó Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel) para el mieloma múltiple en recaída o refractario, convirtiéndose en la primera terapia CAR-T financiada en segunda línea para esta enfermedad. Ese mismo año se incorporó Breyanzi® (lisocabtagén maraleucel) para el linfoma B difuso de célula grande y otros linfomas agresivos de células B en adultos, incluyendo su utilización en segunda línea de tratamiento. Pero la revolución de las terapias CAR-T no fue patrimonio exclusivo de la industria farmacéutica. En España, los desarrollos académicos impulsados desde el Hospital Clínic de Barcelona y la Universidad de Barcelona situaron en el mapa internacional un modelo innovador de producción “*point of care*”, demostrando que la investigación nacida en los hospitales podía recorrer todo el camino hasta convertirse en medicamentos disponibles para los pacientes. Fruto de ese esfuerzo fueron ARI-0001 (varnimcabtagén autoleucel), aprobado en 2021 para pacientes mayores de 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria o en recaída, y ARI-0002h (cesnicabtagén autoleucel), autorizado posteriormente para el tratamiento del

mieloma múltiple en recaída o refractario mediante el reconocimiento del antígeno BCMA.

ARI hace referencia a Ari Benedé, una joven paciente con leucemia que, junto con el compromiso incansable de su familia, impulsó una extraordinaria movilización social que contribuyó decisivamente a la recaudación de fondos y al desarrollo científico del programa CAR-T del Hospital Clínic de Barcelona. Su historia demuestra que la innovación biomédica no es únicamente el resultado del talento de investigadores y clínicos, sino también de una sociedad comprometida capaz de convertir la adversidad en esperanza y la esperanza en progreso.

Ocho décadas antes, Sidney Farber, considerado el padre de la oncología pediátrica moderna, defendía que el cáncer no era un problema médico sin solución, sino una cuestión de voluntad colectiva y recursos suficientes para afrontarlo. La historia de Ari y el desarrollo de las terapias CAR-T académicas constituyen una demostración actual de aquella visión: cuando pacientes, familias, profesionales, instituciones y ciudadanía avanzan en la misma dirección, lo que parecía imposible deja de serlo.

Para nuestra Universidad, esta historia tampoco es ajena. La Universidad Autónoma de Madrid ha sido protagonista de algunos de los hitos más relevantes de la medicina regenerativa y las terapias avanzadas desarrolladas en nuestro país. El profesor Jesús Vaquero consiguió que NC1 se convirtiera en 2019 en el primer medicamento de terapia avanzada de fabricación no industrial autorizado en España, abriendo una nueva vía para la traslación clínica de los desarrollos académicos. Por su parte, el profesor Damián García Olmo fue pionero en el desarrollo de terapias celulares derivadas del tejido adiposo que culminaron en la aprobación de darvadstrocel (Alofisel®), el primer medicamento basado en células madre mesenquimales autorizado en Europa para el tratamiento de fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn.

Desde la aprobación de la terapia CAR-T en 2017, más de 40.000 pacientes en todo el mundo se han beneficiado de estas terapias, consolidándose como una de las mayores revoluciones médicas frente a leucemias, linfomas y mielomas. A nivel mundial se registran 1.908 ensayos clínicos de terapia CAR-T, concentrándose más del 80% de ellos entre China (1.006 ensayos) y Estados Unidos (549 ensayos). España se ha situado entre los países líderes en Europa en su desarrollo e implementación, gracias al impulso del Plan Nacional de Terapias Avanzadas y a una red de 40 centros acreditados para su administración. España cuenta con 100 ensayos clínicos de terapia CAR-T registrados en el estudio global, lo que la sitúa entre los países líderes del mundo en esta investigación (solo por detrás de China, EE. UU. y Alemania).

Sin embargo, no todo son buenas noticias. Aunque las terapias CAR-T han transformado el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda de células B, sólo alrededor de un tercio de los pacientes alcanza una curación duradera. La mayoría

recaen porque la enfermedad desarrolla mecanismos de escape inmunológico y aprende a ocultar su principal vulnerabilidad: el antígeno CD19.

Con el objetivo de superar esta resistencia, en la Unidad CRIS de Medicamentos de Terapia Avanzada del Hospital Universitario La Paz hemos desarrollado un CAR-T académico de doble diana, capaz de reconocer simultáneamente dos señales tumorales y reducir así las posibilidades de escape de la leucemia. Los resultados iniciales son especialmente alentadores: de los primeros 15 pacientes tratados tras recaer después de recibir un CAR-T comercial, 13 alcanzaron una respuesta y 10 continúan libres de enfermedad. Estos hallazgos han sido publicados en *The Lancet Haematology* y actualmente están siendo validados en el ensayo clínico REALL-CART (NCT06709469). Numerosos premios y reconocimientos nacionales e internacionales hemos recibido, siendo probablemente el más prestigioso el de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) 2025.

Este avance es fruto del consorcio NEXT_GEN_CART_MAD-CM, coordinado por la Universidad Autónoma de Madrid, que acaba de renovarse bajo el nombre de NEXT GENERATION IMMUNO THERAPY MADRID (NEXT GEN IMMUNO-T CM) tras haber sido el proyecto mejor valorado de su convocatoria. Nuestra apuesta es clara: desarrollar terapias avanzadas innovadoras, accesibles y sostenibles para la sanidad pública madrileña, capaces de dar respuesta a necesidades médicas que aún permanecen sin cubrir.

Esa misma filosofía nos ha impulsado a extender las terapias celulares a los tumores sólidos, uno de los mayores desafíos actuales de la oncología pediátrica y de la oncología médica en general. A través del ensayo clínico CAR4SAR (NCT06087341, “Gaby_cells”, hemos tratado ya a siete pacientes con distintos tipos de sarcoma, cinco de ellos dentro del propio ensayo clínico. Aunque todavía nos encontramos en una fase temprana de desarrollo, ya hemos observado respuestas antitumorales en algunos pacientes, y buena tolerancia en todos ellos. María fue la primera persona en recibir esta terapia, hito que solo fue posible gracias al extraordinario esfuerzo coordinado de múltiples servicios y profesionales del Hospital Universitario La Paz. Su caso simboliza no sólo una nueva oportunidad terapéutica para pacientes con opciones limitadas, sino también el potencial de la investigación académica para transformar la práctica clínica y abrir nuevas vías de esperanza.

Y este mismo mes hemos dado un nuevo paso. Dentro de un programa de uso compasivo mientras esperamos la autorización definitiva del ensayo clínico CINK, hemos administrado por primera vez en España “Cande_CART” por vía intraventricular a una paciente de 8 años con un glioma difuso de tronco cerebral (DIPG), una enfermedad devastadora cuya supervivencia a dos años sigue siendo excepcionalmente baja. Es el comienzo de una nueva frontera terapéutica para pacientes sin ningún tipo de alternativa.

Más allá del cáncer

Pero el potencial de las terapias CAR-T va mucho más allá del cáncer. En enfermedades inmunomediadas y autoinmunes, como el lupus, determinadas vasculitis o las miositis inflamatorias, los principales responsables del daño son los linfocitos B, que también expresan CD19. La idea es sencilla: eliminar esas células patológicas y permitir que el sistema inmunitario se reinicie, reconstruyéndose sobre nuevas bases de tolerancia inmunológica. Hemos sido testigos de ello en el Hospital Universitario La Paz. En 2024 tratamos, mediante uso compasivo de ARI-0001, a una niña de diez años con una dermatomiositis anti-MDA5 fulminante, ingresada en la UCI y dependiente de ECMO debido a un daño pulmonar considerado irreversible. Contra todo pronóstico, recuperó progresivamente la función pulmonar y motora, pudo ser decanulada de la traqueotomía y alcanzó una remisión sostenida sin necesidad de inmunosupresión. Su evolución, publicada en la revista *Med*, constituye una prueba de concepto extraordinaria del potencial transformador de estas terapias en enfermedades autoinmunes graves. Este mismo año hemos dado un paso más. Tratamos con nuestro CAR-T académico de doble diana a una joven de veinte años con lupus refractario e insuficiencia renal terminal dependiente de diálisis. Tras la infusión observamos, por primera vez, una desaparición profunda y sostenida de los autoanticuerpos patogénicos, acompañada de una recuperación progresiva de la actividad de la enfermedad. Aunque todavía se trata de una experiencia inicial, este hallazgo abre una nueva vía terapéutica y una renovada esperanza para pacientes con enfermedades autoinmunes graves que hasta ahora disponían de opciones limitadas. La expansión de las terapias celulares a nuevas indicaciones exige la máxima prudencia, una vigilancia continua y una evaluación rigurosa de la seguridad. Los recientes acontecimientos observados en ensayos clínicos de CAR-T para enfermedades autoinmunes, incluidos los programas de Novartis (rapcabtagén autoleucel) y Bristol Myers Squibb (zolocabtagén autoleucel), suspendidos tras la aparición de casos fatales de síndrome hemofagocítico asociado a células efectoras inmunes (IEC-HS), ponen de manifiesto la complejidad de estas terapias.

El futuro

El futuro ya está en marcha. La automatización de los procesos de fabricación hará que estas terapias sean más rápidas, accesibles y sostenibles, reduciendo una de sus principales limitaciones: la toxicidad financiera. Ese es también el objetivo de nuestras colaboraciones con centros de Perú, Colombia, México y otros países de Latinoamérica: no solo transferir tecnología, sino generar capacidades locales y autonomía. Porque el verdadero éxito no será demostrar que podemos fabricar medicamentos vivos, sino garantizar que lleguen a todos los pacientes que los necesiten, independientemente de dónde hayan nacido.

Al mismo tiempo, las nuevas generaciones de células CAR-T, apoyadas en la edición genética, mejorarán su potencia, persistencia y capacidad para superar los mecanismos de resistencia tumoral. Una de las fronteras más prometedoras son los CAR-T alogénicos, también denominados *third-party CAR-T* o CAR-T universales. Generados a partir de donantes sanos y disponibles para su administración inmediata, eliminan la necesidad de fabricar un producto individual para cada paciente. Esta estrategia hizo posible salvar la vida de Alyssa, una niña con leucemia linfoblástica aguda T refractaria que se convirtió en la primera paciente tratada con éxito mediante células editadas genéticamente.

Tuve el privilegio de participar en esta nueva etapa durante mi estancia sabática, autorizada por la Universidad Autónoma de Madrid, en el Cancer Centre del Great Ormond Street Hospital de Londres. Allí formé parte del ensayo clínico TVT) (TvT CAR7, NCT05397184), atendiendo en primera línea a pacientes con leucemia linfoblástica aguda T y contribuyendo al desarrollo de una estrategia terapéutica cuyos resultados fueron publicados posteriormente en *The New England Journal of Medicine*.

Además en esta estancia hemos desarrollado el proyecto CARINA, liderado por el Prof. Persis Amrolia como Investigador Principal, es un ensayo clínico de fase I que evalúa una inmunoterapia alogénica de disponibilidad inmediata "*off-the-shelf*" basada en células CAR-T dirigidas contra el antígeno CD45 con doble edición génica por CRISPR-Cas9 (knockout de TRAC y CD45) y un interruptor de seguridad iCaspase9 activado por Rimiducid para niños y adolescentes con leucemia mieloide aguda (LMA) de alto riesgo, recaída o refractaria. En este ensayo se desarrolla de forma multicéntrica en cuatro centros europeos de referencia: Great Ormond Street Hospital en Londres (Reino Unido), el Hospital Universitario La Paz en Madrid (España), el San Gerardo Hospital en Monza (Italia) y el Princess Máxima Center en Utrecht (Países Bajos) y la colaboración de la Dra. Alice Giustacchini (Human Technopole, Milán).

Pero la revolución tecnológica no termina aquí. La nanotecnología, evocando aquel "tsunami de la nanotecnología" que describía el profesor Rodolfo Miranda en la apertura del curso académico 2022/23 de nuestra Universidad, está comenzando a transformar también el campo de las terapias celulares. En nuestro laboratorio, el proyecto IMAGINE que lidera el investigador postdoctoral Andrés París y en el que participan, al Centro Nacional de Biotecnología y al Instituto de Ciencia de Materiales, el instituto de Cochín en París y la universidad de Oslo, financiado por Fight Kids Cancer, dirige CAR-T hasta los sarcomas infantiles mediante nanopartículas de óxido de hierro guiadas por un campo magnético externo. Las nanopartículas permiten mejorar la distribución de los CAR-T, favorecer su llegada al microambiente tumoral, su infiltración, y reducir efectos indeseados derivados del reconocimiento de antígenos presentes en tejidos sanos, disminuyendo el fenómeno conocido como *on-target, off-tumor effect*.

Y es precisamente en la convergencia entre biología sintética, nanotecnología y terapia celular donde emerge la que probablemente sea la innovación más transformadora de todas: los CAR-T *in vivo*. En lugar de extraer células del paciente, modificarlas en instalaciones especializadas alejadas del paciente y reintroducirlas posteriormente en el organismo, las instrucciones genéticas se administran directamente mediante ARN mensajero encapsulado en nanopartículas lipídicas. La misma tecnología que hizo posible el desarrollo acelerado de las vacunas de ARN mensajero frente a la COVID, y la reciente vacuna para el melanoma, permite ahora imaginar una nueva generación de terapias celulares.

Este futuro tendrá también un hogar físico en Madrid: el Centro Integral de Cáncer Infantil y del Adolescente. Un proyecto transformador concebido para reunir bajo un mismo techo la excelencia asistencial, la investigación disruptiva, la producción de terapias avanzadas, la formación de las nuevas generaciones de profesionales y una visión profundamente humanizada de la atención oncológica. Integrado en la futura Ciudad de la Salud de Madrid, este centro constituirá uno de los grandes proyectos estratégicos de la sanidad española. Su desarrollo transformará el Hospital Universitario La Paz y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid en un moderno campus biosanitario, diseñado para acelerar la transferencia del conocimiento científico a la práctica clínica. Será un espacio en el que la ciencia guiará la práctica clínica favoreciendo que la innovación llegue antes a los pacientes con enfermedades infrecuentes, como los cánceres pediátricos y del adolescente, patologías cada vez más complejas y exigentes para las que el actual modelo de dispersión asistencial, investigadora y tecnológica limita las posibilidades de alcanzar los mejores resultados en salud. Aspiramos a construir un auténtico ecosistema de excelencia, ofreciendo a cada paciente no solo los mejores tratamientos disponibles hoy, sino también aquellos que aún están por descubrir.

Este sueño sigue la estela de los grandes centros integrales de cáncer infantil del mundo, como St. Jude Children's Research Hospital, Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, el Princess Máxima Center de Utrecht, el futuro centro oncológico de Great Ormond Street Hospital en Londres o el Barcelona Pediatric Cancer Center. Instituciones construidas sobre una misma convicción: que la mejor asistencia clínica surge allí donde la investigación, la innovación y el conocimiento forman parte de la práctica cotidiana.

Me gustaría finalizar reconociendo el trabajo y la dedicación de todos mis compañeros del Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, de la Unidad CRIS de Producción de Medicamentos de Terapias Avanzadas, de los grupos de investigación de IdiPAZ, el CNIO y la Universidad Autónoma de Madrid, así como de los integrantes del consorcio NEXT-GEN-CAR-T / Next Generation Immunotherapy Madrid. Nada de lo que he relatado esta tarde habría sido posible sin el talento y el compromiso que demuestran a diario. Entre todas las instituciones que han hecho posible este camino, quisiera destacar especialmente a CRIS contra el Cáncer, la Fundación

Nemesio Díez y la Fundación Aladina. Han actuado como auténticos catalizadores del cambio, movilizándolo a la sociedad, impulsando proyectos transformadores y recordándonos que la innovación biomédica es una responsabilidad compartida. Como no puede ser de otra manera, y más en las circunstancias actuales, quiero resaltar como el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Melilla, que cumple ahora cien años, este verano me concedió el Premio Carlos Pantoja de Investigación Científica y Técnica por nuestro trabajo en oncología pediátrica, y lo recibí en el Salón Dorado del Palacio de la Asamblea.

Esta es, sin duda, la principal lección de toda esta historia. Desde las quimeras de la mitología hasta las quimeras celulares de la medicina moderna; desde los experimentos de tolerancia inmunológica hasta las terapias CAR-T; desde una idea nacida en un laboratorio hasta un medicamento capaz de salvar una vida, el progreso científico nunca ha sido la obra de “gigantes”. Es el resultado de una comunidad que comparte conocimiento, escucha, identifica necesidades, se atreve a impulsar el cambio y decide, colectivamente, no resignarse.

Hace ya más de ochenta años, Sidney Farber afirmaba que el cáncer no era un problema médico sin solución, sino una cuestión de voluntad y compromiso social. Hoy seguimos comprobando la vigencia de aquellas palabras. Porque cuando pacientes, familiares, investigadores, profesionales sanitarios, instituciones y sociedad avanzan juntos, lo imposible deja de ser una quimera para convertirse en realidad.

VII. Epílogo

Primera. Desde su descubrimiento en el siglo XIX hasta nuestros días, la célula ha recorrido tres etapas que hoy conviven: la célula como unidad de la vida, la célula como origen de la enfermedad y la célula como medicamento, tanto regenerativo como inmunoeefector.

Segunda. La primera terapia celular y la primera quimera humana, fue el trasplante de médula ósea. Su evolución, desde la ingeniería del injerto hasta la ingeniería celular sintética, ha abierto una nueva era terapéutica en la que nuestra Universidad y nuestra Comunidad han realizado contribuciones innovadoras y reconocidas internacionalmente.

Tercera. Hoy concurren las condiciones necesarias para seguir liderando esta transformación: un profesorado e investigadores de prestigio internacional, unos profesionales sanitarios de excelencia y proyectos estratégicos como la Ciudad de la Salud, que integrará la nueva Facultad de Medicina y el futuro Centro Integral de Cáncer Infantil y del Adolescente. Un ecosistema académico, científico y clínico capaz de transformar conocimiento en oportunidades, talento en progreso e innovación en esperanza para los pacientes.

La quimera, aquella criatura imposible que los etruscos fundieron en bronce, es hoy una realidad. Ha abandonado el territorio del mito para convertirse en esperanza.

Y parafraseando a Carl June, durante el acto de ceremonia de entrega del IV Premio Internacional de Ciencias Médicas Doctor Juan Abarca en 2024 y el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina, “esto no ha hecho más que empezar, y su límite es el cielo”.

Que tengamos todos un excelente curso 2026-2027.

Muchas gracias.

Antonio Pérez Martínez

Profesor Titular habilitado a Catedrático de Pediatría.
Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid.

Jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Jefe de la Unidad Mixta de Investigación Clínica en Oncohematología Pediátrica.
idiPAZ-CNIO.

VIII. Referencias

1. Appelbaum FR. *Living Medicine: Don Thomas, Marrow Transplantation, and the Cell Therapy Revolution*. 2024.
2. BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB. Acquired tolerance of skin homografts. *Ann N Y Acad Sci*. 1955 Jan 24;59(3):409-16.
3. Chiesa R, Georgiadis C, Rashed H, Preece R, Hardefeldt P, Chu J, Selvage J, Mishra A, Ahmed B, Adams S, Thomas R, Gilmour K, Etuk A, Yallop D, O'Connor D, Qasim W; Base-Edited CAR T Group. Universal Base-Edited CAR7 T Cells for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2026 Jan 8;394(2):152-165.
4. Directiva 2009/120/CE de la Comisión, de 14 de septiembre de 2009, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.
5. FARBER S, DIAMOND LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948 Jun 3;238(23):787-93.
6. Ferreras C, Hernández-Blanco C, Martín-Quirós A, Al-Akioui-Sanz K, Mora-Rillo M, Ibáñez F, Díaz-Almirón M, Cano-Ochando J, Lozano-Ojalvo D, Jiménez-González M, Gotteris R, Sánchez-Zapardiel E, de Paz R, Guerra-García P, Queiruga-Parada J, Molina P, Briones ML, Ruz-Caracuel B, Borobia AM, Carcas AJ, Planelles D, Vicario JL, Moreno MÁ, Balas A, Llano M, Llorente A, Del Balzo Á, Cañada C, García MÁ, Calvin ME, Arenas I, Pérez de Diego R, Eguizábal C, Soria B, Solano C, Pérez-Martínez A. Results of phase 2 randomized multi-center study to evaluate the safety and efficacy of infusion of memory T cells as adoptive therapy in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia and/or lymphopenia (RELEASE NCT04578210). *Cytotherapy*. 2024 Jan;26(1):25-35.
7. Ferreras C, Pascual-Miguel B, Mestre-Durán C, Navarro-Zapata A, Clares-Villa L, Martín-Cortázar C, De Paz R, Marcos A, Vicario JL, Balas A, García-Sánchez F, Eguizabal C, Solano C, Mora-Rillo M, Soria B, Pérez-Martínez A. SARS-CoV-2-Specific Memory T Lymphocytes From COVID-19 Convalescent Donors: Identification, Biobanking, and Large-Scale Production for Adoptive Cell Therapy. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 25;9:620730.
8. Gasior Kabat M, Li Y, Galán V, Mozo Y, Sisinni L, Bueno-Sánchez D, Corral D, Naik S, Echecopar C, Aguirre-Portolés C, Al-Akioui-Sanz K, De Paz R, Marcos A, Romero AB, Talleur A, Yuste VJ, Triplett B, Pérez-Martínez A. Safety and Efficacy of High-Dose Memory CD45RO+ Donor Lymphocyte Infusion in Pediatric Recipients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cytotherapy*. 2024 Dec;26(12):1458-1464.
9. Georgiadis C, Chiesa R, Rashed H, Hughes BK, Preece R, Gough O, Pinner D, Adams S, Thomas R, Etuk A, Mishra A, Zhan H, Braybrook T, Gilmour K, Potter V, Bartram J, Ancliff P, Sauer M, Qasim W; Base Edited-CAR T cell group; Base-Edited CAR T Group. A phase 1 feasibility trial of BE-CAR33, an "off-the-shelf"

- base-edited CAR33 T cell therapy for acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med*. 2026 Aug 19;18(863):eaei0875.
10. González-Martínez B, Galán-Gómez V, Navarro-Zapata A, Mirones-Aguilar I, Cobo M, Pernas-Sánchez A, Vallejo S, Sánchez-Zapardiel E, León-Triana O, Echecopar C, Martínez-Romera I, Guerra-García P, San Román-Pacheco S, Escudero A, Izquierdo E, Izquierdo M, Naharro S, Martín-Ayuso A, Bareke H, París-Muñoz A, Hu P, Schneider D, Orentas RJ, Minguillón J, Pérez-Martínez A. Tandem CD19/CD22 CAR T-cells as potential therapy for children and young adults with high-risk r/r B-ALL. *EBioMedicine*. 2025 Aug;118:105872.
 11. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Dec;86(24):10024-8.
 12. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, Teachey DT, Chew A, Hauck B, Wright JF, Milone MC, Levine BL, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1509-1518.
 13. Guijarro-Albaladejo B, Sierro-Martínez B, Carrasco-Brocal I, Hernández-Díaz P, de la Rosa-Garrido M, Muñoz-García R, Bejarano-García JA, Mañé-Pujol J, Alcalde-Mellado P, Rodríguez-Gil A, Escamilla-Gómez V, Lara-Chica M, Aguirre-Portolés C, Galán-Gómez V, Escribà-García L, Español-Rego M, Rodríguez-Lobato LG, Briones J, Fernández-de Larrea C, Pérez-Martínez A, Bella Á, Pérez-Simón JA, García-Guerrero E. Metabolic and functional analysis including repetitive antigen stimulation provides a more accurate assessment for CAR-T cell product quality and long-term functionality. *J Transl Med*. 2026 Jul 11. doi:10.1186/s12967-026-08571-7.
 14. Jacobson LO, et al. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J Lab Clin Med*. 1949.
 15. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64-73.
 16. Krawczyk M, Fidyk K, Fernandez-Fuentes N, Winiarski T, Pepek M, Bousquets-Muñoz P, Puente XS, Gutiérrez-Fernández A, Davis J, Owczarek D, Graczyk-Jarzynka A, Sanz-Galarreta P, Menendez P, Szumera-Ciećkiewicz A, Benard E, Wälchli S, Thomas-Tikhonenko A, Pérez-García VM, Galán-Gómez V, Escudero López A, Delgado EI, Minguillón J, Pérez-Martínez A, Winiarska M. Tisa-cel and axi-cel CAR structure influences the development of resistance to CD19-CAR-T therapy. *Leukemia*. 2026 Aug 27.
 17. Mapara MY, Pelot M, Zhao G, Swenson K, Pearson D, Sykes M. Induction of stable long-term mixed hematopoietic chimerism following nonmyeloablative conditioning with T cell-depleting antibodies, cyclophosphamide, and thymic irradiation leads to donor-specific in vitro and in vivo tolerance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(12):646-55.

18. Martín-Antonio B, Blanco B, González-Murillo Á, Hidalgo L, Minguillón J, Pérez-Chacón G; Next Generation CART MAD Consortium. Newer generations of multi-target CAR and STAb-T immunotherapeutics: NEXT CART Consortium as a cooperative effort to overcome current limitations. *Front Immunol*. 2024 May 8;15:1386856.
19. MEDAWAR PB. Immunological tolerance. *Nature*. 1961 Jan 7;189:14-7.
20. Oszer A, Galimard JE, Wardell JR, Devidas M, Dalissier A, Perez-Martinez A, Bolous NS, Janczar S, Styczyński J, Yakimkova T, Rodriguez-Galindo C, Młynarski W, Agulnik A, Duffy C, Kałwak K, Schmiegelow K. Landscape assessment to characterize baseline access and multilevel barriers to IMProve Access to CAR-T CD19 therapy (IMPACT study) across Europe. *medRxiv* [Preprint]. 2025 Nov 6. Update in: *JCO Glob Oncol*. 2026 Jun;12(6):e2600050.
21. París-Muñoz A, Alcobendas-Rueda RM, Verdú-Sánchez C, Pérez-Martínez A. A window to breathe again. *Med*. 2026 Jun 12;7(6):101072.
22. París-Muñoz A, Alcobendas-Rueda RM, Verdú-Sánchez C, Udaondo C, Galán-Gómez V, González-Martínez B, Menéndez JJ, Martínez-Romera I, Minguillón J, Pertíñez L, de Manuel-Gómez C, de la Cruz-Benito A, Sanz-Rupérez A, Remesal A, Cámara C, Sánchez-Zapardiel E, Del Pino-Molina L, Gómez-Zamora A, Serrano-Olmedo MG, Español-Rego M, Ruiz de Valbuena M, Climent F, Dorao P, Ríos-Blanco JJ, Andrade JD, Ruiz-Zurita G, Fernández-García MA, Pérez-Martínez A. CD19 CAR-T cell therapy in a pediatric patient with MDA5+ dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Med*. 2025 Aug 8;6(8):100676.
23. Pérez-Martínez A, Mora-Rillo M, Ferreras C, Guerra-García P, Pascual-Miguel B, Mestre-Durán C, Borobia AM, Carcas AJ, Queiruga-Parada J, García I, Sánchez-Zapardiel E, Gasior M, De Paz R, Marcos A, Vicario JL, Balas A, Moreno MA, Eguizabal C, Solano C, Arribas JR, Buckley RM, Montejano R, Soria B. Phase I dose-escalation single centre clinical trial to evaluate the safety of infusion of memory T cells as adoptive therapy in COVID-19 (RELEASE). *EClinicalMedicine*. 2021 Sep;39:101086.
24. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 10 de diciembre de 2007.
25. Rosenbaum L. Tragedy, Perseverance, and Chance - The Story of CAR-T Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1313-1315.
26. Sykes M, Sharabi Y, Sachs DH. Achieving alloengraftment without graft-versus-host disease: approaches using mixed allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1988 Sep;3(5):379-86.
27. THOMAS ED, LOCHTE HL Jr, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491-6.

28. Tirado N, Fidyk K, Mansilla MJ, Garcia-Perez A, Martínez-Moreno A, Vinyoles M, Alcain J, García-Peydró M, Roca-Ho H, Fernandez-Fuentes N, Guerrero-Murillo M, Falgàs A, Velasco-Hernandez T, Bueno C, Panelli P, Mulens-Arias V, Apostolov A, Engel P, González EA, Vick B, Jeremias I, Caye-Eude A, Baruchel A, Cavé H, Genescà E, Ribera J, Díaz-Beyá M, Martínez-Sánchez MV, Fuster JL, Escudero López A, Minguillón J, Pérez-Martínez A, Ramírez-Orellana M, Torrebadell M, Díaz VM, Toribio ML, Sánchez-Martínez D, Menéndez P. CAR-T cells targeting CCR9 and CD1a for the treatment of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2025 Jul 1;18(1):69.
29. Vela M, Stringa P, González-Navarro P, Machuca M, Pascual-Miguel B, Mestre C, Arreola NM, Papa-Gobbi R, Navarro-Zapata A, Pires-Lobo SC, Andrés AM, Hernández-Oliveros F, Pérez-Martínez A. Donor's graft ex vivo T-cell depletion with fludarabine reduces graft-versus-host disease signs and improves survival after intestinal transplantation: an experimental study. *Transpl Int*. 2020 Oct;33(10):1302-1311.
30. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Hirschwald, Berlín, 1858.