

Terapia por CAR-T

Una nueva opción para tratar el cáncer: Principios y aspectos básicos

Se continúa trabajando intensamente en la investigación y en el desarrollo de nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer. En ese sentido, para problemas hematooncológicos como la leucemia, los linfomas o el mieloma múltiple, la nueva opción de la terapia con CAR-T abre las puertas al empleo de la ingeniería genética para algunos casos de alta complejidad terapéutica. A continuación, se presentan algunos principios y aspectos básicos de esta nueva forma de tratamiento.

Cristian I. Rodríguez Arocho, MD.

Hematólogo Oncólogo
Hospital Auxilio Mutuo
crodriguez@tctoncology.com



Introducción

Para entender los avances actuales en la terapia celular, debemos comprender la forma como el sistema inmunológico combate el cáncer.

Este artículo se centrará en el papel del sistema inmunitario adaptativo contra un tumor y en cómo podemos manipular el sistema inmunológico del cuerpo para erradicar los tumores a través de la inmunoterapia. Vamos a discutir brevemente la terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T).

La **inmunidad adaptativa** se puede dividir en respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T, linfocitos B y los anticuerpos:

- Los linfocitos T son responsables de la inducción de la respuesta inmunitaria y son los principales responsables de la activación de la inmunidad celular; y
- Los linfocitos B, por su parte, son responsables de la activación de la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos).

Los linfocitos T están compuestos por linfocitos CD4 y CD8 citotóxicos. Los linfocitos T llevan un receptor

de células T (RCT) que reconoce las proteínas presentadas por el **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)**.

Los linfocitos T CD4 reconocen péptidos de antígeno en CMH clase II, y los linfocitos T CD8 reconocen péptidos de antígeno en CMH clase I; por lo tanto, la activación de linfocitos T está restringida por CMH.

Las células T auxiliares 1 (Th1 o *T helper cells 1*) impulsan la expansión clonal de las células T CD8 por secreción de interferón gamma (IFN- γ) e interleucina-2 (IL2), y cuando se activan, se convierten en linfocitos T citotóxicos. Los *linfocitos T citotóxicos* se han convertido en un objetivo crucial para la inmunoterapia contra el cáncer debido a su citotoxicidad específica, la activación de la cascada de apoptosis y la secreción de citoquinas antitumorales como IFN- γ .¹

La activación de linfocitos T citotóxicos contra un antígeno tumoral requiere la interacción entre el receptor de células T y las células presentadoras de antígenos a través de la interacción CMH clase I. Se requiere una segunda señal coestimuladora para la activación de

linfocitos T citotóxicos. Son varios los dominios coestimuladores conocidos, que incluyen CD28, 4-1BB, ICOS, CD27, OX40, MYD88-CD40 y KIR2DS2.² De todos estos, CD28 y 4-1BB son los clínicamente más relevantes.

Receptor de antígeno quimérico (CAR)

La quimera se refiere a tener dos componentes genéticos diferentes en un mismo organismo.

A través de la ingeniería genética, se pueden integrar receptores sintéticos en algunas células de interés. Por ejemplo, las células T pueden ser diseñadas para expresar un receptor que se dirige a un antígeno específico con la finalidad de mejorar la actividad antitumoral.

Estructura del CAR

En general, los CAR se componen de:

- Un dominio extracelular;
- Un dominio transmembrana; y
- Un dominio de activación intracelular.

El dominio **extracelular** se compone de un dominio de unión y una bisagra. El dominio de unión más comúnmente utilizado consiste en la variante de un fragmento de cadena única derivada de la inmunoglobulina (murina o humana) que se dirige a antígenos específicos extracelulares independientes del CMH.

Existen otros dominios vinculantes, pero están más allá de la discusión de este artículo. La bisagra proporciona estabilidad y puede estar compuesta por secuencias de aminoácidos de CD8, CD28, IgG1 o IgG4.

El dominio **transmembrana** proporciona estabilidad y funcionalidad a CAR y, generalmente, se deriva de CD3 ζ , CD28, CD4 o CD8 α .

El dominio **intracelular** está compuesto por un dominio coestimulador –puede ser más de uno– y un dominio de activación. El dominio intracelular juega un papel importante en la expansión, en la proliferación y en la persistencia de los CAR.

Los CAR de primera generación tuvieron una corta vida útil y actividad *in vivo* debido a la falta de un dominio coestimulador. Los CAR de segunda generación

tienen un dominio coestimulador y han demostrado expansión, persistencia y citotoxicidad *in vivo*. Los dominios coestimuladores de uso más común son CD28 y 4-1BB.³

Actualmente, hay varias terapias CAR-T aprobadas por la FDA, las que están dirigidas al antígeno CD19 y al antígeno BCMA. El antígeno CD19 es altamente expresado en la **leucemia de célula B** y en los **linfomas de célula B**. El antígeno BCMA es altamente expresado en el **mieloma múltiple**.

Actualmente, hay terapias CAR aprobadas para:

- Leucemia linfoblástica de célula B;
- Linfoma difuso de célula grande;
- Linfoma folicular;
- Linfoma de manto; y
- Mieloma múltiple.

Producción de CAR autólogos y transferencia genética

El primer paso para fabricar un CAR requiere la recolección de células T por leucoféresis. Después de esto, las células T se envían a un laboratorio especializado para su purificación, cultivo, activación e ingeniería genética. Los vectores se utilizan para entregar e incorporar el CAR deseado en la célula T, un proceso llamado transducción. Los vectores más comunes son virales debido a la alta capacidad de transferencia y eficacia, aunque también se utilizan vectores no virales (sistema de transposición de la Bella Durmiente y transfección de ARNm).

Los retrovirus –incluso el lentivirus– y los adenovirus son vectores de uso común. Los productos aprobados por la FDA se fabrican utilizando células T autólogas –del paciente– y suelen tardar entre 13 y 30 días desde la leucoféresis hasta la administración y la infusión.

Terapia de acondicionamiento antes de dar las células CAR-T

Se requiere una quimioterapia para la expansión *in vivo*, y esta se ha incorporado a todas las plataformas CAR-T. Mayormente, se utiliza fludarabina (rango 25-30 mg/m²) con ciclofosfamida (rango 250-500 mg/

m2) como condicionamiento antes de la infusión de las células CAR-T.

CAR alogénicos

Los CAR alogénicos son de especial interés, ya que podrían tener ventajas potenciales sobre los CAR autólogos. Una ventaja potencial de las células T CAR alogénicas es la disponibilidad inmediata del producto –listo para usar–, lo que elimina el tiempo de fabricación. También ofrece la ventaja de utilizar linfocitos saludables –no expuestos a quimioterapia– para la fabricación del CAR-T. Otros beneficios potenciales son la redosificación y la combinación de diferentes células CAR-T.

Los posibles **efectos secundarios relacionados con las células CAR-T alogénicas** incluyen la enfermedad de injerto contra huésped y la eliminación rápida debido al rechazo de injerto o células CAR-T por aloinmunización. Se están investigando varios enfoques para evitar la enfermedad de injerto contra huésped, y estos incluyen: eliminación del receptor TCR $\alpha\beta$ para evitar las células T alo-reativas, el uso de células T de memoria específicas del virus y el uso de células T no $\alpha\beta$. Los ensayos clínicos en curso están evaluando el uso de células CAR-T alogénicas dirigidas, CD19, CD22, BCMA, CD123, NKG2D, mesotelina, CD3, entre otros.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios relacionados con las células CAR-T pueden estar vinculados con la quimioterapia y el daño colateral de la activación de las células CAR-T. Una vez que las células CAR-T están en circulación, identifican la célula objetivo, activan, secretan citoquinas y comienza la cascada de apoptosis. Esto conducirá a la liberación de antígenos que pueden ser presentados a las células T endógenas por las presentadoras de antígeno, aumentando así la respuesta antitumoral. La liberación de citoquinas puede estar asociada a efectos secundarios sistémicos como fiebre, taquicardia, hipotensión, hipoxia, daño a órganos y sangrado, entre otros.

La constelación de estos síntomas también se conoce como **síndrome de liberación de citoquinas (CRS)** y ocurre, en promedio, 3 días después de la infusión.

Otros efectos secundarios potenciales son toxicidad neurológica –confusión, afasia, convulsiones, edema cerebral– y pueden presentarse simultáneamente con el CRS, pero en promedio ocurren de 4 a 6 días después de la infusión de células CAR-T y pueden durar de 14 a 17 días.

La mayoría de los efectos secundarios son tratables y reversibles. La mortalidad por este tratamiento es menor a un 5%. En la actualidad, se viene trabajando en el acceso a este tipo de terapia en Puerto Rico.

Conclusión

La terapia CAR-T es una terapia novel que requiere la colección de células T del paciente. Estas células son manipuladas genéticamente para expresar un anticuerpo de interés particular con el objetivo de reconocer el tumor que interesa tratar. Los anticuerpos más estudiados son los CD19 y BCMA. Se requiere el uso de quimioterapia para la activación de las células CAR-T.

Las respuestas que pueden ofrecer los CAR-T aprobados van desde el 40% al 96%. Esto es sumamente importante, ya que las indicaciones para los CAR-T son para condiciones muy resistentes a terapias previas.

Las respuestas pueden ser duraderas. Hay pacientes que se han considerado “curados” de la enfermedad gracias a este tipo de terapias. **G**

Referencias

1. Maher J, Davies ET. Targeting cytotoxic T lymphocytes for cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*. 2004. Vol 91: pp: 817–821.
2. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Mar;17(3):147-167.
3. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017. Jun 24. 5:22.