Revista Médica de Panamá – Digitalizado por Infomedic International– www.revistasmedicas.org -Derechos reservados.

REVISTA MÉDICA DE PANAMÁ

Artículo de revisión

Terapia celular con linfocitos CAR-T: una droga viviente.

Cell therapy with CAR-T lymphocytes: a living drug

*Franceschi José Luis. APMC

*Servicio de Hematología del Instituto Oncológico Nacional, Panamá.

Palabras claves:
inmunoterapia, cáncer, transferencia adoptiva, receptor antigénico quimérico.

Keywords:
immunotherapy, cancer, adoptive transfer, chimeric antigen receptor.

Correspondencia a:
Dr. José L. Franceschi

Correo electrónico:
electrónico:
jfrance@cableonda.net

Conflicto de interés: La autora declara no tener conflicto de interés alguno asociado a esta publicación.

Resumen

La cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, y la terapia blanco, han sido las armas para combatir el cáncer. La inmunoterapia es lo novedoso. Son tratamientos que reclutan el poderío del propio sistema inmune del paciente para combatir el cáncer. Uno de estos abordajes de inmunoterapia de rápido desarrollo y crecimiento es la llamada transferencia adoptiva de linfocitos T, del inglés “adoptive cell transfer” (ACT) que no es más que cosechar y utilizar las propias células inmunes del paciente para combatir su cáncer. Existen varios tipos. Nos ocuparemos de la llamada terapia con linfocitos T modificados con receptores antigénico quiméricos, del inglés “chimeric antigen receptor” (CAR). El uso de las células T con receptores antigénicos quiméricos, del inglés “CAR-T cell” a tenido sorprendentes respuestas que se han producido en algunos pacientes, tanto niños como adultos, por lo que en el año 2017, la “Food and Drug Administration” (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó dos células CAR-T, una para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la otra para adultos con linfomas avanzados. Se han llevado a cabo y publicado varios ensayos de terapia con células CAR-T en niños y adultos. Jóvenes con leucemia aguda linfoblástica que han recidivado o que no han respondido a los tratamientos existentes. En un estudio dirigido contra el antígeno CD19, todas las evidencias clínicas de enfermedad desaparecieron (respuesta completa) en 27 de 30 pacientes. En ensayos clínicos preliminares, el uso de células CAR-T dirigidas contra el antígeno BCMA en pacientes con mieloma múltiple avanzado, más de la mitad de los pacientes han alcanzado una remisión completa. Existe un gran entusiasmo sobre el potencial de utilizar las terapias con células CAR-T en etapas más tempranas en los niños con leucemia aguda linfoblástica; especialmente en los de “alto riesgo” de recidiva. Hay un mundo de opciones y caminos a investigar con la terapia adoptiva celular incluyendo no solo las CAR-T, sino los “linfocitos infiltradores de tumores” (TIL) y las células T con receptores específicos (TCR) y no solamente en neoplasias hematológicas sino también en tumores sólidos.

Abstract

Surgery, chemotherapy, radiotherapy, and white therapy have been the weapons to fight cancer. Immunotherapy is the novelty. They are treatments that recruit the power of the patient's own immune system to fight cancer. One of these approaches of immunotherapy of rapid development and growth is the so-called adoptive transfer of T lymphocytes, from the English "adoptive cell transfer" (ACT) which is nothing more than harvesting and using the patient's own immune cells to fight their cancer. There is a lot of types. We will deal with the so-called therapy with modified T lymphocytes with chimeric antigen receptors, from the English "chimeric antigen receptor" (CAR). The use of T cells with chimeric antigen receptors, from the English "CAR-T cell" has had surprising responses that have occurred in some patients, both children and adults, so in 2017, the "Food and Drug Administration "(FDA) of the United States of America approved two CAR-T cells, one for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the other for adults with advanced lymphomas. Several therapy trials with CAR-T cells have been carried out and published in children and adults. Young people with acute lymphoblastic leukemia who have relapsed or who have not responded to existing treatments. In a study directed against the CD19 antigen, all clinical evidence of disease disappeared (complete response) in 27 of 30 patients. In preliminary clinical trials, the use of CAR-T cells directed against the BCMA antigen in patients with advanced multiple myeloma, more than half of the patients have achieved a complete remission. There is great enthusiasm about the potential of using therapies with CAR-T cells at earlier

Revista Médica de Panamá – Digitalizado por Infomedic International– www.revistasmedicas.org -Derechos reservados.

stages in children with acute lymphoblastic leukemia; especially in those of "high risk" of recurrence. There is a world of options and ways to investigate with the cellular adoptive therapy including not only the CAR-T, but the "tumor infiltrating lymphocytes" (TIL) and the T cells with specific receptors (TCR) and not only in hematological neoplasias but also in solid tumors.

INTRODUCCIÓN

Por muchos años las bases del tratamiento del cáncer fueron la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, durante las últimas décadas, las terapias blanco como el imatinib (Gleevec) y el trastusumab (Herceptin); que son drogas que tienen como objetivo células cancerosas y en especial cambios moleculares asentados sobre ellas mismas; han venido a convertirse en tratamientos estándar para muchos tipos de cáncer como por ejemplo la leucemia mieloide crónica y el cáncer de mama, respectivamente.

Durante los últimos años la inmunoterapia, que no son más que tratamientos que reclutan el poderío del propio sistema inmune del paciente para combatir el cáncer; se ha venido a convertir en lo que muchos en el campo de la oncología están ahora llamando el “quinto pilar” del tratamiento del cáncer.

Uno de estos abordajes de inmunoterapia de rápido desarrollo y crecimiento es la llamada transferencia adoptiva de linfocitos T, del inglés “adoptive cell transfer” (ACT) que no es más que cosechar y utilizar las propias células inmunes del paciente para combatir su cáncer. Existen varios tipos de ACT; pero por mucho la que ha tenido mayor avance y desarrollo clínico ha sido la llamada terapia con linfocitos T modificados con recep-tores antigénico quiméricos, del inglés “chimeric antigen receptor” (CAR).

Hasta hace poco, el uso de las células T con receptores antigénicos quiméricos, del inglés “CAR-T cell” como tratamiento había sido restringido solo a ensayos clínicos muy pequeños, primordialmente en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas. Sin embargo, estos tratamientos han capturado la atención de muchos investigadores y también del público en general debido a las sorprendentes respuestas que se han producido en algunos pacientes, tanto niños como adultos; para quienes ya las otras opciones de tratamiento han dejado de funcionar.

En el año 2017, la “Food and Drug Administration” (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó dos células CAR-T, una para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la otra para adultos con linfomas avanzados. Aún así, los mismos investigadores hacen un llamado de atención sobre el hecho de que en muchos aspectos, estamos todavía en los inicios de la terapia con células CAR-T y otros tipos de ACT; incluyendo interrogantes como por ejemplo si estas inmunoterapias serán efectivas contra tumores sólidos tales como el cáncer de mama y el cáncer de colon.

Las diferentes formas de ACT están siendo desarrolladas aún y uno de los pioneros en la investigación en este campo ha sido el “Center for Cancer Research” (CCR) del “National Cancer Institue (NCI), cuyo laboratorio fue el primero en reportar un tratamiento exitoso con células CAR-T (1). Después de varias décadas de investigación esmerada, este campo ha llegado al climax y en los últimos años el avance en el tratamiento con células CAR-T y otros tipos de ACT ha sido vertiginoso, y los investigadores han llegado a comprender mejor como es el mecanismo de acción de estos tratamientos y han trasladado este conocimiento al diseño y confección de estas células y a la manera de probarlas en los enfermos.

La terapia con células CAR-T es como el equivalente a darles a los pacientes una droga con vida, del inglés “living drug”. Como su nombre lo implica; la columna vertebral del tratamiento con células CAR- T es el linfocito T, que son conocidos como los caballos de batalla del sistema inmune debido a su papel crítico en orquestar la respuesta del mismo y en destruir células infectadas por patógenos. Este tratamiento requiere primeramente la extracción de sangre de los pacientes y la separación de los linfocitos T. Posteriormente, utilizando un virus inactivado, estas células son modifi-cadas por ingeniería genética para que produzcan receptores sobre su superficie celular que son llamados receptores antigénicos quiméricos (CAR).

Estos receptores son “moléculas sintéticas”, ellos no existen de manera natural. Estos le permiten a las células T reconocer y atacar proteínas específicas, o antígenos sobre las células tumorales. Las células CAR-T que han alcanzado mayor desarrollo son las que se han diseñado teniendo como blanco un antígeno encontrado comúnmente en las células o linfocitos B llamado CD19. Una vez que los linfocitos T cosechados han sido modificados para expresar el antígeno especifico CAR, ellos son expandidos en el laboratorio hasta que lleguen a ser cientos de millones.

El paso final es la infusión de las células CAR-T en el paciente lo cual es precedido por un régimen de quimioterapia “linfodepletor”. Si todo sale y va como lo planeado, las células CAR-T promoverán la multiplicidad en el cuerpo del paciente y con la guía del receptor quimérico modificado genéticamente, reconocerán y destruirán las células cancerosas que albergan el antígeno sobre su superficie.

Más del 80% de los niños diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica que se originan en células de estirpe B, que son el tipo predominante en la población pediátrica; se curan con quimioterapia intensiva. Pero para aquellos en los que ocurre una recidiva después de una

Revista Médica de Panamá – Digitalizado por Infomedic International– www.revistasmedicas.org -Derechos reservados.

quimioterapia o un trasplante de células hemato-poyéticas, las opciones terapéuticas son prácticamente nulas. De hecho, la leucemia linfoblástica es la principal causa de muerte por cáncer en la infancia. Se han llevado a cabo y publicado varios ensayos de terapia con células CAR´T en niños y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica que han recidivado o que no han respondido a los tratamientos existentes.

En uno de estos ensayos, en los que se utilizaron células CAR-T dirigida contra el antígeno CD19, todas las evidencias clínicas de enfermedad desaparecieron (respuesta completa) en 27 de 30 pacientes, y muchos de éstos continúan sin evidencias de recurrencia después de un largo periodo de tiempo de vigilancia. [2].

Estos ensayos iniciales fueron el fundamento para la realización de un ensayo más grande con una célula CAR-T llamada tisagenlecleucel (Kymriah), realizado en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Muchos de los pacientes que participaron en el ensayo clínico, financiado por Novartis, obtuvieron remisiones completas duraderas. Fue basado en estos estudios que la FDA aprobó tisagenleuclecel en Agosto de 2017.

Resultados similares se obtuvieron en ensayos clínicos de tratamiento con células CAR-T cuyo blanco también fue el antígeno CD19 llevados a cabo por investigadores de otros grupos (3). Sin embargo, no es escasa la información con datos promisorios de terapias con células CAR-T usados para tratar pacientes adultos con neoplasias linfoides de estirpe o lineaje B. La célula CAR-T en pacientes adultos con linfomas avanzados ha producido resultados sólidos y contundentes. Por ejemplo, un ensayo clínico pequeño conducido por el NCI de tratamiento con células CAR-T primordialmente en pacientes con linfoma difuso de células grandes de estirpe B, más del 50% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa al tratamiento; resultados que vislumbran por primera vez un potencial de este tipo de abordaje terapéutico en pacientes con linfoma agresivos refractarios, quienes hasta este momento son virtualmente incurables[4].

Desde ese entonces a la fecha varios estudios pequeños han mostrado los mismos resultados pero, un estudio más grandes apoyado por la industria (específicamente Kite Pharmaceutical) han confirmado estos resultados preliminares y fueron la base para la aprobación por la FDA de las células CAR-T de Kite pharmaceutical conocido como axicabtagene cilolucel para pacientes con algunos tipos de linfoma de células B. Los resultados han sido increíblemente exitosos y es casi seguro que las células CAR-T se convertirán en una opción de tratamiento para varios tipos de linfoma[5].

Sin embargo, personalmente creo que los avances y el crecimiento de la terapia con células CAR-T han excedido las expectativas de aún aquellos quienes desde un principio eran fervientes creyentes de su potencial clínico. Creo que inicialmente muchos pensamos que la terapia con células CAR-T iba a estar limitada a una población reducida y bien definida de pacientes; pero la experiencia de estos últimos 5 años sobre todo, incluyendo la participación activa de la industria farma-céutica en el campo, ha cambiado este panorama pero pienso que debemos ser cautelosos al momento de definir el papel de este tipo de tratamiento en las diferentes situaciones y enfermedades.

Como toda terapia anti cancerosa, el tratamiento con células CAR-T puede causar varios efectos adversos inquietantes y algunas veces hasta fatales. Uno de los más comunes es el síndrome de liberación de citoquinas, del inglés “cytoquines release síndrome” (CRS). Su fisiopatología se fundamenta en que las células T, como parte de sus tareas inmunes, libera citoquinas, que no son más que mensajeros químicos que ayudan a estimular y a dirigir la respuesta inmunológica. Pero en el CRS se produce una excesiva y rápida liberación de las mismas de las células tumorales hacia el torrente sanguíneo lo cual puede producir fiebres muy elevadas con caídas precipitadas de la presión arterial.

Irónicamente, el CRS se considera un efecto “sobre el blanco” de la terapia con las células CAR-T; dicho de otro modo, su presencia demuestra que células T activas están trabajando en el cuerpo. Generalmente los pacientes con enfermedad más extensa antes de recibir la terapia con las células CAR-T son los más propensos a presenta el CRS.

En la mayoría de los casos, tanto en niños como en adultos, el síndrome puede ser manejado exitosamente con medidas de soporte estándar y el uso de esteroides. Con el correr de los años y los avances en las investigaciones, hoy sabemos que los pacientes que experimentan un CRS severo tienen particularmente niveles elevados de interleuquina 6 (IL-6), una citoquina que es secretada por los linfocitos T y los macrófagos en respuesta a la inflamación. Esto hizo que los investi-gadores probaran terapias que son aprobadas para el tratamiento de condiciones inflamatorias como la artritis juvenil, incluyendo la droga tocilizumab (Actemra), la cual bloquea la actividad de IL-6.

Otro de los avances ha sido el desarrollo de un sistema de estratificación del CRS y se ha establecido que para los casos más graves, la clave del tratamiento realmente es el bloqueo de la actividad de la IL-6.

Otro efecto adverso potencial de la terapia con células CAR-T, no relacionado a la acción sobre el blanco, es una muerte masiva de linfocitos B conocido como una aplasia de células B. El antígeno CD19 es expresado también en las células B normales, las cuales son las responsables de la producción de anticuerpos. Estos linfocitos B normales son destruidos por las células CAR-T infundidas. Para contrarrestar este efecto muchos pacientes deben recibir tratamiento con inmunoglobulina humana para protegerlos de infecciones.

Otro efecto adverso serio importante y potencialmente

Revista Médica de Panamá – Digitalizado por Infomedic International– www.revistasmedicas.org -Derechos reservados.

fatal, el edema cerebral; se ha visto en algunos pacientes incluso han ocurrido defunciones asociados con el mismo. Sin embargo, este problema parece ser limitado y en los ensayos clínicos más grandes y más recientes ya no ha sido reportado este evento adverso. Otras neurotoxicidades reportadas han sido convulsiones y confusión mental; pero estos han sido auto limitados y de muy corta duración y reversibles.

La investigación con las células CAR-T ha crecido a paso rápido, primordialmente en los pacientes con neoplasias hematológicas aunque también hay ensayos en pacientes con tumores sólidos. La mayoría de los estudios hasta hoy han utilizado células CAR-T dirigidas al blanco CD19, pero esta ha ido cambiando según la demanda y la necesidad. Algunos paciente por ejemplo, no responden al tratamiento con células CAR-T dirigidas contra CD19 y aún en los pacientes que han experi-mentado una respuesta completa previamente, hasta una tercera parte de ellos recaen al año del tratamiento, y en muchos de estos casos la recurrencia de la enfermedad es a base de células leucemias que ya no expresan el CD19; fenómeno conocido como “perdida de antígeno”. De tal manera que últimamente se están realizando ensayos en niños y en adultos probando células CAR-T que van dirigidas sobre la proteína CD22, la cual también es sobre expresada por las células leucémicas de fenotipo B. En el primer ensayo probando células CAR-T contra CD22, la mayoría de los pacientes obtuvieron una remisión completa; pero similar a lo que ocurre con las células CAR-T anti CD19; las recaídas no son raras[6]. Una forma tal vez de mejorar la duración de las respuestas obtenidas y también de evitar el fenómeno de “perdida de antígeno” es atacar simul-táneamente múltiples antígenos. Varios grupos están ensayando células CAR-T que ataquen CD19 y CD22 simultáneamente pero estos estudios están en fases tempranas todavía. Otros estudios están probando tratamiento con células CAR-T que ataquen simultáneamente CD19 y CD123 (otro antígeno comúnmente expresado en las células leucémicas de estirpe B). Estudios recientes en animales con esta última combinación parecen mostrar que puede vencerse el fenómeno de la perdida de antígeno de esta manera[7].

Por otro lado la terapia con células CAR-T; ha sido probada en otras neoplasias hematológicas donde se ha identificado antígenos que pueden ser blanco de células CAR-T como por ejemplo en el mieloma múltiple. En ensayos clínicos preliminares, el uso de células CAR-T dirigidas contra el antígeno BCMA en pacientes con mieloma múltiple avanzado, más de la mitad de los pacientes han alcanzado una remisión completa.

Existen otros refinamientos de las células CAR-T que están siendo investigados actualmente. Un abordaje es el desarrollo de células CAR-T que utilicen células inmunes cosechadas no de pacientes, sino de donantes sanos. En este sentido la compañía francesa Cellectis ha comenzado un ensayo fase 1 de células CAR-T anti CD19 de donantes sanos, estudio que se está llevando a cabo en Estados Unidos en pacientes con leucemia aguda mieloide avanzada. El producto de esta compañía, ya ha sido probado en Europa, en dos niños con leucemia aguda linfoblástica en los que ya no había más opciones de tratamiento y en ambos casos el tratamiento fue efectivo[8].

También existe un gran entusiasmo sobre el potencial de utilizar las terapias con células CAR-T en etapas más tempranas en los niños con leucemia aguda linfoblástica; especialmente en los de “alto riesgo” de recidiva. En este escenario se podría decidir que si los pacientes no están teniendo una respuesta optima con el tratamiento de mantenimiento que usualmente es por un periodo de dos años, este podría detenerse y el paciente pudiese ser tratado con terapia con células CAR-T.

Todavía hay un mundo de opciones y caminos a investigar con la terapia adoptiva celular incluyendo no solo las CAR-T, sino los “linfocitos infiltradores de tumores” (TIL) y las células T con receptores específicos (TCR) y no solamente en neoplasias hematológicas sino también en tumores sólidos.

REFERENCIAS

[1] Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, Maric I, Raffeld M, Nathan DA, Lanier BJ, Morgan RA, Rosenberg SA. Blood.2010. Nov 18;116(20):4099-102

[2] Shannon L Maude, Noelle Frey, Pamela A Sahw, Richard Aplenic, David Barret, Nancy Bunin, Anne Crew, Vanessa Gonzalez, Zhaoul Zheng, Simon F Lacey, Yolanda Mahnke, Jan Melenhorst, Susan Rheingold, Angela Shen, David Teachey, Bruce Levine, Carl June, David Porter, Stephan Grupp. N Engl J Med. 2014. Oct 16:37(16):1507-1517.

[3] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fru TJ, Orentas SR, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stroncek D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL. Lancet 2015. Feb 7; 385 (9967): 517-528.

[4] James Kochenderfer, Mark Dudley, Sadik Kassim, Robert P.T., Somerville Robert, Maryalice Stetler-Stevenson, James Yang, Giao Phan, Maryeth Hughes, Richard Sherry, Mark Raffeld, Steven Feldman, Lily Lu, Young F, Lien T, Andre Go, tatyana Fieldman, David Spaner, Michael Wang, Clara Chen, Sarah Kranick, Avindra Nath, Debbie Ann N, Kathleen Morton. Mary Toomey, Steven Rosenberg. J Clin Oncol. 2015 Feb 20; 33(6):540-549.

[5] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunshweiq I, Oluwole OO, Siddgi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg

JW, Flinn JW, GoyA, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Murnoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elías M, Wiezorek J, GoWY. N Engl J Med.2017. Dec 28;377(26) 2531-2544

[6] Fry TJ, Shah NN, Orenjas RJ, Stedler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, Wolters P, Martin S, Delbrook C, Yates B, Shakabi H, Fountaine TJ, Shern JF, Maizner RG, Stroncek DF, Sabatino M, Feng Y, Dimitrov DS , Zhang L, Nguyen S, Nouyen S, Qin H, Dropulic B, Lee DW, Mckall Cl. Nat Med. 2018 Jan 24 (1):20-28.

[7] Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, Shestova Q, Hofman TJ, Parazelli J, Klichinsky M, Alkawa V, Nazimuddin F, Koziovsky M, Lacev SF, Malenhosrt JJ, Morrisette JJ, Christian DA, Hunter CA, Kalos M, Porter DL, June CH, Grupp SA, Gill S. J Clin Invest.2016. Oct 3; 126(10):3814-3826 .

[8] Qasin W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolla P, Stafford S., Butler K, Rivat C, Wright G, Somana K, Ghorashian S, Pinner D, Ahsan G, Gilmour K, Lucchini G, Inglott S, Mifsud W, Chlessa R, Peggs KS, Chan L, Farzeneh F, Thrasher AJ, Vora A, Pule M, Veys P. Sci TRansl Med. 2017. Jan 26; 9(374).

Revista Médica de Panamá – Digitalizado por Infomedic International– www.revistasmedicas.org -Derechos reservados.