



Lic. Mg. Aída E. Sterin Prync

Profesora Titular de Biotecnología, Carrera de Bioquímica.
Departamento de Bioquímica Aplicada.
Instituto Universitario del Hospital Italiano.

¿CUÁL ES EL FUNDAMENTO DE LAS TERAPIAS BASADAS EN LA UTILIZACIÓN DE CÉLULAS T MODIFICADAS (CAR- T-CELLS)?

Durante años, los oncólogos han estado tratando pacientes con cáncer mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia. Estos han sido los “pilares” del tratamiento del cáncer. Ahora, la inmunoterapia contra el cáncer, el llamado “cuarto pilar”, está tomando fuerza, utilizando anticuerpos, moléculas pequeñas, células y virus para estimular el sistema inmunitario del huésped y atacar y destruir las células tumorales¹.

Las células cancerosas tienen la capacidad de ocultarse para no ser encontradas por las células inmunitarias, evadiendo el sistema de defensa, motivo que les permite crecer de manera descontrolada.

Las inmunoterapias están diseñadas para inducir al sistema inmunitario para que sea capaz de detectar y destruir las células cancerosas. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios, por ejemplo, han sido un enfoque exitoso porque impulsan al sistema a combatir el cáncer a un ritmo acelerado.

Por otro lado, la inmunoterapia celular adoptiva es un tratamiento que se conoce hace muchos años²; consiste en tomar muestras de las células T de un paciente, cultivarlas en el laboratorio para aumentar su concentración y devolverlas al mismo paciente con el fin de ayudar al sistema inmunitario a combatir las enfermedades.

La terapia de células T con CAR es una combinación de inmunoterapia celular adoptiva con terapia génica. Esta técnica permite modificar genéticamente los receptores de los linfocitos T (*T Cell Receptor*, TCR) de los propios pacientes con cáncer, transformándolos en receptores de antígenos quiméricos (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR). Estos receptores quiméricos CAR que se transducen a las células T están comúnmente compuestos por tres partes:

1) Un dominio extracelular que es el fragmento variable

(FV) monocatenario que confiere especificidad (scFv) contra una proteína de membrana de la célula blanco.

2) Un dominio transmembrana.

3) Uno o más dominios intracelulares coestimuladores que desencadenan una fuerte estimulación de la acción citotóxica contra la célula que expresa la proteína de membrana específica.

- CAR 1.^a generación: dominio intracelular CD3z.

- CAR 2.^a generación: dominios intracelulares CD28 o 4-1BB + CD3z.

- CAR 3.^a generación: dominios intracelulares CD28 + 4-1BB + CD27 o CD 124 + CD3z.

El diseño de los receptores quiméricos CAR ha evolucionado a lo largo de los años para mejorar la eficacia y la seguridad en entornos inmunológicos particulares. A diferencia de los TCR, los CAR permiten una orientación altamente específica hacia el antígeno en un modo independiente del complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*, MHC).

Las células T del paciente, extraídas por leucoféresis, son trasladadas a laboratorios habilitados bajo buenas prácticas de manufactura (*Good Manufacturing Practice*, GMP), donde son genéticamente modificadas con CAR, seleccionadas, cultivadas *in vitro*, formuladas en una concentración específica, controladas en su calidad, trasladadas a la institución médica e infundidas nuevamente en el mismo paciente (Fig. 1).

Una vez en el paciente, las células T con CAR son capaces de reconocer y destruir las células cancerígenas portadoras de la proteína de membrana específica.

A diferencia de la mayoría de los tratamientos contra el cáncer, la transferencia adoptiva de células T autólogas con CAR dirigidas a CD19 (CART19) debe ser administrada una sola vez, ya que se multiplican en el cuerpo del paciente, con efectos antineoplásicos que persisten e incluso aumentan con el tiempo³, generando remisiones completas y duraderas en pacientes con neoplasias de células B refractarias y recidivantes⁴.

En 2018, la American Society of Clinical Oncology denominó a la terapia de células T con CAR “Avance del año”, ya que representa un nuevo paradigma en la terapia personalizada contra el cáncer que ha demostrado ser muy prometedor.

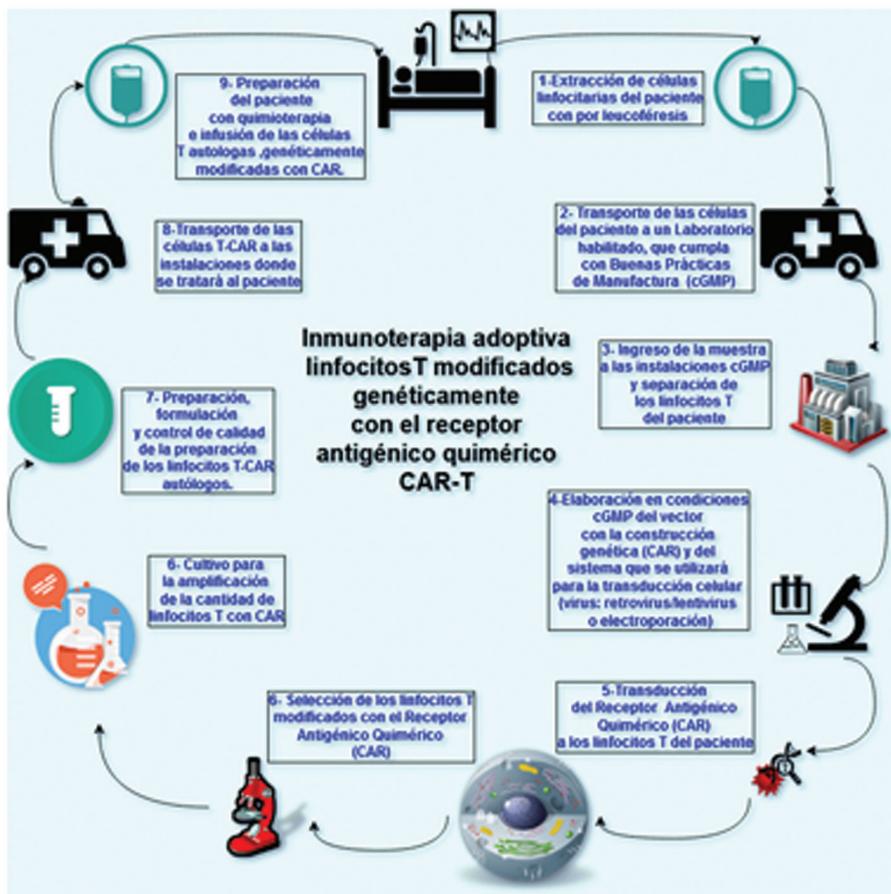


Figura 1. Esquema que describe en el circuito de preparación del tratamiento de células autólogas T con CAR.

¿CUÁLES SON SUS VENTAJAS Y DESVENTAJAS?

Ventajas	Desventajas
Remisión del cáncer refractario en la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) y en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)	Alto costo de la terapia personalizada Efectos secundarios agudos que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y problemas neurológicos
Primera terapia de este tipo aprobada por la FDA; implica además una prueba de concepto y un fuerte precedente Terapia altamente eficaz; la transferencia de muy pocas células puede ser suficiente para lograr la remisión	Solo grupos pequeños de pacientes serán aptos para recibir los tratamientos en función de los estrictos criterios de aprobación Las T con CAR aprobadas detectan la proteína CD19 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B tanto neoplásicos como sanos, que son destruidos sin discriminación (aplasia de células B)
Evolución de la tecnología, con enfoques prometedores para muchos pacientes con tumores malignos previamente incurables	Su aplicación generalizada está limitada por la infraestructura y la capacidad tecnológica necesaria: Instalaciones GMP, construcción genética de CAR aprobada para su uso específico, tiempo de preparación y expansión de las células autólogas

¿CUÁLES SON SUS APLICACIONES ACTUALES?

Tratamientos aprobados para:

Leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA): Tisagenlecleucel (Kymriah® fabricado por Novartis, aprobado por la FDA en agosto de 2017, para el tratamiento de pacientes menores de 25 años con LLA resistente a otros tratamientos. El CAR específico en Kymriah está programado para dirigirse al antígeno CD19.

Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG): Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)®, fabricado por Kite Pharma, aprobado por la FDA en octubre de 2017, para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano LDCBG refractario a dos o más tratamientos previos. El CAR específico en Yescarta está programado para dirigirse, también, al antígeno CD19; la diferencia con el CAR de Kymriah reside en los coestimuladores utilizados en el dominio intracelular del receptor quimérico⁵.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. II. The Origin, Strength and Duration of Actively and Adoptively Acquired Immunity. Proc R Soc London. 1954; 143(910):58-80.
2. Smyth MJ. Multiple approaches to immunotherapy - the new pillar of cancer treatment. Immunol Cell Biol. 2017; 95(4):323-324.
3. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(16):1507-17.
4. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2013; 5(177):177ra38.
5. Tran E, Longo DL, Urba WJ, et al. A Milestone for CAR T Cells. N Engl J Med 2017; 377:2593-2596