

Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México

Gómez-De León Andrés,* Alvarado-Navarro Dalila M,*
Rodríguez-Zúñiga Anna C,* Coronado-Alejandro Edgar U*

La terapia con células T con receptores de antígeno quiméricos (CAR-T por sus siglas en inglés) es una rama de la inmunoterapia celular que ha presentado un amplio y rápido crecimiento representando más de la mitad de las terapias celulares en desarrollo.¹ Describiéndole de forma breve, prácticamente todas las células humanas presentan péptidos en su superficie derivados del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH); de esta forma, si una célula se infecta por un patógeno o tiene un cambio neoplásico, los péptidos alterados resultantes quedarán expuestos a las células T, cuyo receptor (TCR) constantemente busca señales «no propias» para desencadenar una respuesta inmunitaria. Un enfoque terapéutico consiste en recolectar células T policlonales de la sangre circulante por medio de aféresis, a las que mediante un vector viral se les insertan genes que codificarán un receptor antigénico quimérico, que a su vez consiste en una fracción scFv dirigida contra un antígeno tumoral conocido (por ejemplo, el antígeno CD19 en neoplasias de células B) unido a un dominio transmembrana y una o dos moléculas coestimuladoras que activan las

propiedades citolíticas de las células T. A estas células T modificadas (CAR-T) se les hace proliferar *in vitro* y se obtiene un producto que puede infundirse al paciente, demostrando efectividad sin precedentes contra neoplasias malignas hematológicas, alcanzando tasas de respuesta completa de hasta 90% en malignidades de células B refractarias.^{2,3} Estos resultados iniciales llevaron a la aprobación de las primeras CAR-T por parte de la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos en 2017. Desde entonces, la FDA ha aprobado cinco productos CAR-T: Kymriah (tisagenlecleucel, tisa-cel), Yescarta (axicabtagene ciloleucel, Axi-Cel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel, KTE-X19), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) y Abecma (idecabtagene vicleucel, Ide-cel), para el tratamiento clínico en leucemia linfoblástica B aguda refractaria o en recaída, linfoma no Hodgkin (LNH) y mieloma múltiple, respectivamente.⁴ Una limitante para el desarrollo y difusión de esta terapia radica en la seguridad, ya que a pesar de que las células CAR-T impulsan la eliminación tumoral, también conducen a toxicidad por liberación de citocinas; caracterizada por la presencia de fiebre, hipo-

* Facultad de Medicina y Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México.

Citar como: Gómez-De León A, Alvarado-Navarro DM, Rodríguez-Zúñiga AC, Coronado-Alejandro EU. Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México. *Rev Mex Med Transfus.* 2022; 14 (s1): s107-s110. <https://dx.doi.org/10.35366/107039>



tensión, hipoxia, disfunción de órganos diana, citopenias, coagulopatía e incluso linfocitosis hemofagocítica y neurotoxicidad, cuyas manifestaciones son diversas e incluyen encefalopatía, defectos cognitivos, disfasias, convulsiones, edema cerebral, entre otros.⁵ El estudio de estas complicaciones y la identificación de los factores asociados a ellas como son los niveles de citocinas y de células CAR-T en sangre, la carga de la enfermedad, la quimioterapia de acondicionamiento y dosis utilizada de células CAR-T, han facilitado reducir la incidencia y el impacto de éstas; el tratamiento varía, pero está basado en la mayoría de centros en la inmunosupresión a base del uso de corticoesteroides o tocilizumab. Otras limitantes para su aplicación general son el tiempo necesario para su preparación de por lo menos dos semanas y el alto costo de la terapia que puede alcanzar, dependiendo del agente utilizado, lo que puede rondar el medio millón de dólares en Estados Unidos.⁶ A pesar de los datos contundentes que ha demostrado esta terapia, muchos pacientes con LNH no lograrán respuestas duraderas debido a una falta inicial de respuesta, aunque parece que aquellos pacientes con respuestas iniciales parecen mantenerlas a largo plazo. En los casos de LLA, aproximadamente 80% de los pacientes lograrán respuesta completa, pero 40% recaerá con el paso de los meses. Estas diferencias en la respuesta se explican por diversos mecanismos potenciales, incluyendo factores intrínsecos como son una expansión deficiente de células CAR-T o una persistencia corta de éstas; así como factores extrínsecos como son células tumorales con deleciones, mutaciones diana (como la supresión por parte de la célula tumoral de CD19) y el propio microambiente inhibidor del tumor.⁷

CAR-T en México

Buscado incluir estas tecnologías emergentes se ha desarrollado en nuestro centro el primer ensayo clínico fase 1 a nivel nacional, propuesto con la finalidad de evaluar la seguridad y factibilidad de la terapia celular con CAR-T antiCD19 en adolescentes y adultos con diagnóstico de

leucemia linfoblástica en recaída o refractaria a al menos una línea de tratamiento previa y con presencia del marcador CD19. Este es un ensayo de un solo centro auspiciado por la Universidad Autónoma de Nuevo León y la Facultad de Medicina y Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», la única institución acreditada por *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy* (FACT-JACIE) en México. Este ensayo clínico busca examinar la viabilidad y seguridad de la administración ambulatoria de células T autólogas que han sido modificadas mediante la introducción de un receptor de antígeno quimérico CAR de tercera generación, posterior a la administración de un régimen de quimioterapia linfoproliferativa con ciclofosfamida y fludarabina. Los objetivos propuestos examinan la viabilidad de la elaboración de las células autólogas CAR-T CD19 a una dosis mínima objetivo de $1 \times 10^6/\text{kg}$ utilizando el sistema cerrado y automatizado de Miltenyi CliniMACS Prodigy® y determinar la seguridad de la infusión y dosis mínima recomendada para la fase 2. Se administrarán tres niveles de dosis planificadas en cohortes escalonadas, comenzando con diferentes niveles de dosis de acuerdo con la carga de la enfermedad evaluada al momento de la linfodepleción, factor predictor importante de desarrollar toxicidad grave.⁸ Se realizará un seguimiento para determinar la toxicidad durante 30 días posteriores a la infusión de células CAR-T de manera ambulatoria, buscando mejorar la calidad de vida de los pacientes y reduciendo el costo del procedimiento. De tener éxito, este estudio demostrará que la terapia con células CAR-T podría producirse localmente en un centro académico. Para desarrollar este protocolo de investigación, se ha construido un cuarto limpio GMP nivel 7, se ha adquirido el equipo CliniMACS Prodigy® (Miltenyi Biotec, Alemania) y se ha concluido la fase de entrenamiento posterior a un acuerdo de colaboración con el fabricante para recibir adiestramiento y supervisión durante las fases iniciales de desarrollo (*Figura 1*). Esta estrategia permitirá disminuir los costos y limitación de accesibilidad a los que se enfrentan en Estados Unidos, ya que podrían reducirse dramáticamente, pues su uso no dependerá ex-

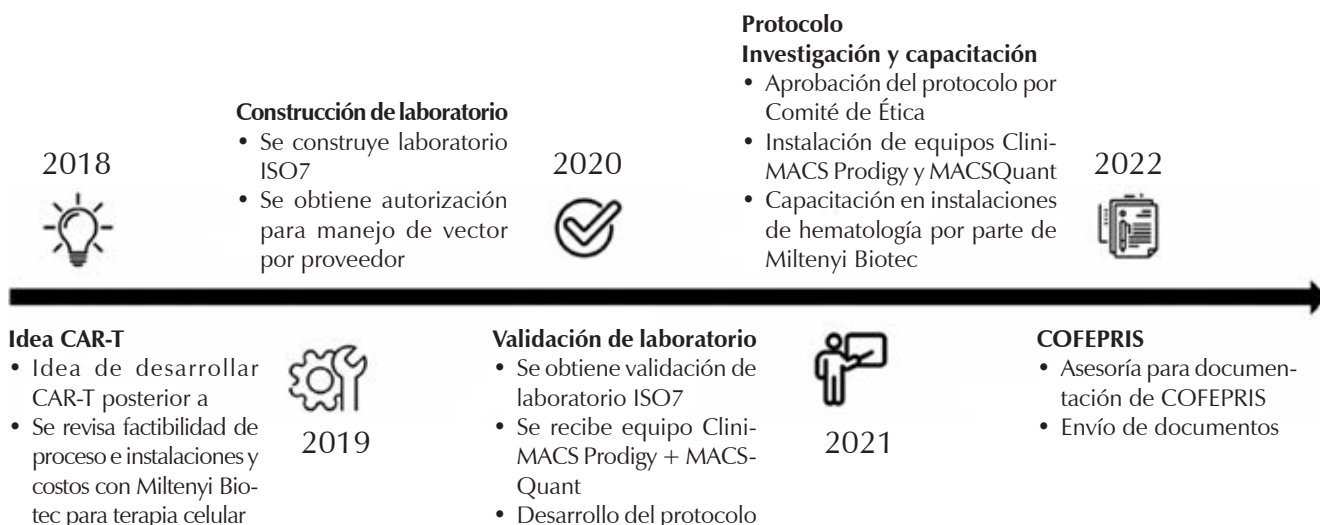


Figura 1: Línea del tiempo del protocolo de investigación en el Hospital Universitario.

clusivamente de la industria farmacéutica, sino a la disponibilidad de vectores. Este modelo es similar al desarrollado en España y al uso actual de células hematopoyéticas, donde las CAR-T son fabricadas por los centros académicos sin influencia de la industria, logrando aprobar su uso clínico por reducir los costos y facilitando la accesibilidad.⁹ Este modelo ha sido replicado en otros países de medianos y bajos ingresos como Rusia y la India, y esfuerzos para desarrollarlo también ocurren en Brasil. Nuestro protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética local y nos encontramos en espera del dictamen de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Asimismo, en el Instituto Nacional de Pediatría, se está trabajando para desarrollar esta terapia con el mismo sistema e inclusive con esfuerzos para producir un vector localmente. De tener éxito, estos estudios demostrarán además que la terapia con células CAR-T puede producirse localmente y podrá ser replicado en múltiples instituciones académicas con instalaciones apropiadas, para así mejorar su accesibilidad en los países de bajos y medianos ingresos de todo el mundo.

El futuro

Actualmente, todos los productos de células CAR-T existentes en el mercado o bajo prueba

son autólogos; sin embargo, la exposición a tratamientos linfotóxicos previos reducen la capacidad de recolección, manufactura y eficacia. En consecuencia, existe gran interés en el desarrollo de células CAR-T universales, consistirían en células CAR-T alogénicas que se toman de donantes sanos. A pesar de compartir el mismo mecanismo de destrucción; tendrían distintos procesos de fabricación, costos, consideraciones de seguridad y aplicabilidad. ¿Y por qué limitarse sólo a células T? Esfuerzos iniciales para el desarrollo de células CAR-NK obtenidas de sangre de cordón umbilical han sido reportados recientemente con resultados prometedores.¹⁰ El logro de la producción exitosa con resultados favorables de estas células universales facilitaría la expansión de este tratamiento a todas partes del mundo, contando con disponibilidad inmediata para el paciente y llevando a una estandarización de esta terapia celular que reduciría el costo al industrializar el proceso, cambiando de esta manera la forma y perspectiva en que se trata el cáncer.^{10,11}

Referencias

1. Yu JX, Upadhya S, Tataka R et al. Cancer cell therapies: the clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19 (9): 583-584.
2. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017; 377 (26): 2545-2554.
3. Gardner RA, Finney O, Annesley C et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood.* 2017; 129 (25): 3322-3331.

4. Lin H, Cheng J, Mu W, Zhou J, Zhu L. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2021; 12: 744823.
5. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019; 34: 45-55.
6. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (32): 3192-3202.
7. Singh N, Orlando E, Xu J et al. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapies. *Semin Cancer Biol.* 2020; 65: 91-98.
8. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016; 126 (6): 2123-2138.
9. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castella M et al. CART19-BE-01: a multicenter trial of ARI-0001 cell therapy in patients with CD19+ relapsed/refractory malignancies. *Mol Ther.* 2021; 29 (2): 636-644.
10. Depil S, Duchateau P, Grupp SA et al. "Off-the-shelf" allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19 (3): 185-199.
11. Biederstadt A, Rezvani K. Engineering the next generation of CAR-NK immunotherapies. *Int J Hematol.* 2021; 114: 554-571.