

Terapias novedosas: CAR-T aspectos prácticos y aplicación clínica

Rodríguez Quezada Federico*

Breve historia

Las primeras células T diseñadas con la molécula quimérica (células CAR-T, por sus siglas en inglés) fueron desarrolladas entre 1989 y 1993 por los inmunólogos Zelig Eshhar y Gideon Gross en el Instituto de Ciencias de Weizmann. La primera aplicación clínica de las células CAR-T fue realizada en la Universidad de Pensilvania y en el Hospital Infantil de Filadelfia por el inmunólogo Carl June y el hematólogo David Porter en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) en el año 2011 y junto al pediatra Stephan Grupp en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el año 2012; de hecho, en ese mismo año se trató el primer paciente con esta terapia y fue una niña de siete años que en la actualidad está viva y sana. En el año 2017, la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y posteriormente en el año 2018 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizaron dos productos de células CAR-T: tisagenlecleucel para uso en niños y jóvenes adultos de hasta 25 años con LLA de células B que no responden al tratamiento o han recaído dos o más veces y tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel para uso en pacientes adultos con linfoma difuso de

células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario. Actualmente, el progreso en la tecnología CAR incluye el uso en otras neoplasias malignas hematológicas, tumores sólidos, el uso de células CAR-T duales y células quiméricas y células asesinas naturales receptoras de antígenos (células CAR-NK).

Receptor de antígeno quimérico

Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) están diseñados genéticamente y proporcionan propiedades específicas a una célula efectora inmune (por ejemplo, linfocitos T). Estos receptores adquieren la especificidad de un anticuerpo monoclonal dirigido contra antígenos específicos de células tumorales. La codificación de la secuencia se transfiere al receptor por vía viral (vectores retrovirales y lentivirales).

El término «quimérico» indica diferentes fuentes de composición de las partes del receptor. Las células T con CAR modificados genéticamente adquieren propiedades inmunológicas potentes y redirigen el sistema inmunológico para consecuentemente eliminar las células malignas, actuando como un medicamento vivo, expandiéndose y

* Especialista en Banco de Sangre EBS.



reproduciéndose en el paciente y asegurando la memoria antitumoral a largo plazo. Una de las grandes ventajas de estas células CAR es que pueden reconocer antígenos de las células cancerosas aun y cuando dichos antígenos no son presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés). Las células CAR-T pueden ser autólogas o alogénicas. Las células CAR-T autólogas se obtienen mediante leucoaféresis de la sangre del paciente a ser tratado y las células CAR-T alogénicas se obtienen de la misma manera, pero provienen de la sangre de un donante sano. En este manuscrito nos enfocaremos en las células autólogas.

Mapa del proceso desde la obtención hasta la infusión y el seguimiento

El proceso a describir incluye solamente las células CAR-T comerciales aprobadas por la FDA; en el caso de células CAR-T utilizadas en ensayos o estudios de investigación clínicos, se debe seguir el proceso dictado por el estudio mismo, que haya sido aprobado por el comité de revisión institucional (IRB, por sus siglas en inglés).

Acuerdos

Normalmente una vez que se haya contactado a la compañía farmacéutica que se encarga de la manufactura de las células CAR-T, el proceso empieza con la revisión y firma de los acuerdos por escrito que incluyen la recolección de las células mediante aféresis y el de gestión de la calidad y en los cuales se definen los términos y condiciones, así como las responsabilidades de cada una de las partes. En dichos acuerdos se hace referencia a la obtención de las células, su manipulación antes del envío y la recepción de las mismas para su infusión, incluyendo todos los términos legales (estatales o gubernamentales) que sean obligatorios.

Certificación de la institución para la recolección mediante aféresis y el procesamiento de las células

Durante esta etapa del proceso se discuten los detalles de las prácticas y procedimientos de afé-

resis y el manejo o manipulación de las células en el laboratorio de procesamiento de la institución y se comparan dichas prácticas y procedimientos con los requisitos que las compañías comerciales requieren para llevar a cabo la manufactura de las células CAR-T. Dependiendo de la compañía farmacéutica que se trate, existen diferencias en cuanto a la recolección y procesamiento, por ejemplo, Kite-Gilead® requiere el envío de las células recién recolectadas de manera líquida (transportadas a temperatura de refrigeración) y Novartis® requiere el envío de las células recolectadas de manera congelada (procesadas en la institución y transportadas en contenedor de nitrógeno líquido). Además, se lleva a cabo una auditoría de calidad para verificar que la institución solicitante cumpla con los estándares mínimos establecidos por el Código Federal de Regulaciones (CFR-Título 21, parte 1271) y que siga las buenas prácticas de tejidos (GTPs, por sus siglas en inglés), para asegurar la más alta calidad de dichas células. Cabe mencionar que la mayoría de las compañías farmacéuticas aceptan y certifican de manera más pronta a aquellas instituciones que hayan sido acreditadas previamente por la Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular (FACT, por sus siglas en inglés) ya que dichas instituciones acreditadas demuestran un apego estricto a los estándares de calidad establecidos por FACT. A su vez, se lleva a cabo el entrenamiento adecuado del personal que incluye no sólo los aspectos de logística, sino también los aspectos de datos electrónicos, utilizando el portal de la compañía farmacéutica en la red, principalmente para la reservación del espacio de manufactura y demás comunicaciones de manera bidireccional. Se pueden llevar a cabo envíos de prueba utilizando bolsas que contengan producto ficticio, en el caso de que la institución no cuente con experiencia alguna.

Establecimiento del proceso para ordenar la manufactura de las células

En esta etapa se recolecta toda la información necesaria para ordenar las células, por ejemplo: dirección y ubicación exacta para recoger y en-

tregar dichas células, licencias y/o permisos de la institución e información de las personas de contacto, así como también la selección del distribuidor autorizado y contratado por la compañía farmacéutica, mediante el cual se pueden obtener las células una vez que se haya sometido la requisición. El personal de la institución que labora en el departamento de aféresis, así como el del laboratorio de procesamiento, necesitan tener el acceso autorizado al portal de la compañía una vez que se haya completado el entrenamiento apropiado, con la finalidad de tener la capacidad de someter datos y consultar información vía electrónica.

Entrenamiento de la institución de tratamiento

Durante el entrenamiento y antes de enrolarse en el programa, es muy importante que los médicos a prescribir las células CAR-T estén enterados y hayan asimilado la información de seguridad acerca de estas células y del programa de Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS, por sus siglas en inglés) que es requerido por la FDA, con el fin de reducir riesgos innecesarios a los pacientes que reciben dichas células. Normalmente los médicos deben tomar un examen y aprobar con una calificación satisfactoria.

Inicio del programa y enlistado de pacientes

Una vez concluidas satisfactoriamente todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente, la institución recibe la certificación para poder prescribir y administrar las células CAR-T, y es entonces cuando se puede iniciar la aceptación de pacientes a participar en el programa. Una vez seleccionado el paciente, debido a su diagnóstico y condición clínica de la enfermedad maligna, y el médico tratante decide que esta es la mejor opción, se puede programar la fecha para la recolección de las células mediante aféresis. Al finalizar la recolección de las células del paciente, como ya se mencionó anteriormente, estas pueden ser enviadas de manera líquida (frescas, sin previa manipulación) o congeladas (después de un proceso de criopreservación en el laboratorio) a la compañía farmacéutica, la cual recibirá y procesará dichas células, con el fin de producir las células CAR-T, que serán exclusivamente destinadas para uso del paciente ya que éstas son autólogas. Las células listas para ser infundidas son recibidas en la institución de tratamiento aproximadamente cuatro semanas después de haber sido enviadas a la compañía farmacéutica, éstas son recibidas congeladas (criopreservadas) y se deben mante-

Tabla 1: Compañías farmacéuticas, nombres comerciales y aplicaciones clínicas de los diferentes productos CAR-T.

Compañía farmacéutica	Nombre del medicamento	Población de pacientes y enfermedad a tratar
Novartis®	Kymriah® (tisagenlecleucel)	Niños y adultos jóvenes (hasta los 25 años) con leucemia linfoblástica aguda de células B Adultos con linfoma difuso de células B grandes
Kite-Gilead®	Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)	Adultos con linfoma folicular transformado Adultos con linfoma difuso de células B grandes Adultos con linfoma primario mediastinal de células B grandes Adultos con linfoma de alto grado de células B Adultos con linfoma difuso de células B grandes derivado de linfoma folicular
Kite-Gilead®	Tecartus® (brexucabtagene autoleucel)	Adultos con linfoma folicular refractarios o con recaída Adultos con linfoma de células del manto Adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B
Bristol Myers Squibb™	Breyanzi™ (lisocabtagene maraleucel)	Adultos con linfoma de células B grandes
Bristol Myers Squibb™	Abecma™ (idecabtagene vicleucel)	Adultos con mieloma múltiple

ner en ese estado hasta que haya sido sometido al régimen de condicionamiento adecuado para recibir las células. Una vez que esté listo, se administran las células y se monitorea continuamente al paciente con el fin de determinar si dicho paciente presenta signos y síntomas de síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y/o de síndrome de neurotoxicidad asociado a las células inmunes efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés). Acciones oportunas y acertadas por parte del equipo médico son de importancia crucial ya que pueden prevenir complicaciones mayores y evitar la muerte del paciente.

Aplicaciones clínicas y compañías farmacéuticas

A partir del 1 enero del 202, las terapias que involucran la utilización de células CAR-T aprobadas por la FDA, son enlistadas en la *Tabla 1*.

Comentarios finales

Estas terapias novedosas, cuando se emplean meticulosamente, han demostrado la capacidad de

erradicar ciertas enfermedades malignas (remisión completa) en los pacientes tratados y dichos pacientes no presentan evidencia de la enfermedad por muchos meses o años; en algunos casos existe la evidencia de remisión temporal y en algunos otros la remisión parcial y desafortunadamente en el menor de los casos no remisión alguna. Cabe mencionar y redundar que la selección del paciente candidato y los cuidados de todo el equipo médico son de suma importancia para el éxito de estas terapias y que todavía se siguen monitoreando a los casos aun y cuando la infusión de las células haya ocurrido más allá de diez años, ya que hasta el momento no se han publicado datos finales de efectos colaterales secundarios causados por estas terapias.

Bibliografía

1. Styczynski J. A brief history of CAR-T cells: from laboratory to the bedside. *Acta Haematol Polonica*. 2020; 51 (1): 2-5.
2. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther*. 2019; 8: 43-52.
3. Siegler EL, Kenderian SS. Neurotoxicity and cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy: insights into mechanisms and novel therapies. *Front Immunol*. 2020; 11:1973.
4. Blood & Marrow Transplant Information Network. CAR-T cell therapy: what to expect before, during and after. 2022; BMTinfonet.org