

Tratamiento con CARTs en hemopatías malignas.

A. Urbano-Ispizua

Instituto de Hematología y Oncología

Hospital Clínic de Barcelona

El sistema inmunológico defiende al organismo contra las enfermedades. Las células T son uno de los soldados clave, eliminando células infectadas o anormales. Las células cancerosas pueden bloquear esas defensas. Ahora estamos modificando genéticamente las células T del propio paciente para hacerlas más inteligentes y potentes y para buscar y destruir el cáncer. Una versión de estas células T modificadas genéticamente se llama terapia de células T CAR, o CART.

El procedimiento “CAR” consta de cuatro fases que de forma simplificada se pueden resumir en: a) preparación del CAR e integración en un vector viral, b) por leucoaféresis se extraen células mononucleadas al paciente, b) se seleccionan los linfocitos T, se activan y a continuación se cultivan con los virus-CAR, y se expansionan estas células ex vivo, c) se administra al paciente una quimioterapia de acondicionamiento (en general, fludarabina y ciclofosfamida), antes de reinfundirle los linfocitos T genéticamente modificados. Una vez administrados los CARs, se desencadenan reacciones inmunológicas graves en el 20-30% de los casos. El éxito del tratamiento con CARs se monitoriza mediante el análisis de la enfermedad residual y la detección de los linfocitos T/CARs en sangre.

Hay un marcador, una diana para estas células CARTs, llamado CD19. La molécula CD19 se expresa en la superficie de la gran mayoría de las células B linfoides, desde la etapa más inmadura hasta la etapa intermedia y la etapa madura. El CD19 solo se pierde al final de la diferenciación de células B (células plasmáticas). Por lo tanto, prácticamente todas las células linfoides B son CD19 +. Las células CART son muy efectivas contra aquellas enfermedades que expresan CD19 en la superficie de las

células malignas: la transformación maligna de células Pro B o Pre B (leucemia linfoblástica aguda, o la transformación maligna de células B maduras o activadas (linfoma difuso de células grandes, leucemia linfática crónica, linfoma del manto, o linfoma folicular).

Así, varios grupos estadounidenses y chinos han mostrado resultados impresionantes con la terapia de células CART dirigidas contra CD19 en leucemia linfoblástica aguda de células B (LAL-B) en recaída o refractaria (R/R) a los tratamientos convencionales, linfoma no Hodgkin de células B R/R (LNH-B), y en la leucemia linfocítica crónica. No fue una sorpresa para nadie que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) y la agencia europea del medicamento (EMA) aprobara muy rápidamente el uso de estos CART anti CD19 en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con LAL R/R y en pacientes con LNH R/R. Otros CARTs, que se dirigen a BCMA, una molécula expresada casi exclusivamente en células plasmáticas, también están mostrando excelentes resultados en pacientes con mieloma múltiple (MM) previamente tratados con muchas líneas de regímenes anti-MM. También se está ensayando el uso de un CART dirigido al antígeno CD30 en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfomas anaplásicos o linfomas T que expresen esta molécula, y el uso de un CARTCD123 en leucemias agudas mieloides.

La efectividad de este tratamiento plantea la pregunta de si los CART sustituirán en pocos años al trasplante de células madre hematopoyéticas o se usarán los CARTs como tratamiento puente para conseguir una excelente remisión de la enfermedad y llevar así al paciente en condiciones óptimas. Para poder responder a esta pregunta se necesita un seguimiento más prolongado de la evolución clínica de los pacientes tratados con CART. También faltan ensayos clínicos para ver cómo se comportan los CART en fases más tempranas de estas enfermedades. Los ensayos clínicos ya están siendo evaluados en este aspecto, y los resultados estarán disponibles en el futuro cercano.

Este procedimiento está comercializado en España. El coste de este tratamiento por paciente también plantea la preocupación de que sea asequible para todos los pacientes

Europeos que lo necesiten. La producción y distribución de CARTs académicos podría ser parte de la solución a este problema económico. Desafortunadamente, menos del 10% de los CART académicos en todo el mundo se producen en Europa. Las Sociedades Científicas Españolas de Hematología, Oncología, Inmunología y Terapia Celular y Génica tienen la obligación de dar un impulso a este procedimiento, potenciar la interacción entre los grupos españoles que estén trabajando en este campo, facilitar la realización de protocolos comunes de actuación, y establecer plataformas de preparación de CARs para ponerlas a disposición de los pacientes de los hospitales españoles que lo necesiten.

En este sentido, en el Hospital Clínic de Barcelona hemos preparado un CAR-CD19 (ARI001) que tras el desarrollo preclínico y la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, ya se está administrando a los pacientes. El ensayo clínico comenzó en julio de 2017, y ya han recibido el ARI001 30 pacientes con LAL R/R o LNH R/R. El CART19 del Hospital Clínic está demostrando unos resultados de eficacia y de toxicidad muy similares a los publicados con los CARTs comerciales. En los próximos meses iniciaremos un ensayo clínico multicéntrico nacional con un CARTBCMA para pacientes con MM que ya han recibido al menos las 3 familias de fármacos más eficaces en esta enfermedad.

Conclusiones

- 1.- La eficacia de los CARTs en LAL y LNH en recaída o resistencia al tratamiento es extraordinaria.
- 2.- Los resultados clínicos preliminares de un CAR BCMA en mieloma múltiple y un CARCD30 en linfoma de Hodgkin son muy esperanzadores.
- 3.- Es posible desarrollar en nuestro entorno CART académicos para uso clínico.
- 4.- El CAR CD19 (ARI001) producido en el Hospital Clínic parece seguro y muy eficaz.
- 5.- Se necesitan más pacientes y un seguimiento más prolongado para definir el papel de los CARTs en fases tempranas de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Brentjens, R.J., et al., *CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia*. Science translational medicine, 2013. **5**(177): p. 177ra38.
2. Brentjens, R.J., et al., *Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias*. Blood, 2011. **118**(18): p. 4817-28.
3. Davila, M.L., et al., *Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia*. Science translational medicine, 2014. **6**(224): p. 224ra25.
4. Garfall, A.L., et al., *Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine, 2015. **373**(11): p. 1040-7.
5. Kochenderfer, J.N., et al., *Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. **33**(6): p. 540-9.
6. Maude, S.L., et al., *Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia*. The New England journal of medicine, 2014. **371**(16): p. 1507-17.
7. Turtle, C.J., et al., *Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells*. Science translational medicine, 2016. **8**(355): p. 355ra116.
8. Wang, X., et al., *Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL*. Blood, 2016. **127**(24): p. 2980-90.
9. Barrett, D.M., et al., *Chimeric antigen receptor therapy for cancer*. Annual review of medicine, 2014. **65**: p. 333-47.
10. Chang, Z.L. and Y.Y. Chen, *CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond*. Trends in molecular medicine, 2017. **23**(5): p. 430-450.
11. Kochenderfer, J.N., et al., *Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor*. Journal of immunotherapy, 2009. **32**(7): p. 689-702.
12. Sadelain, M., *CAR therapy: the CD19 paradigm*. The Journal of clinical investigation, 2015. **125**(9): p. 3392-400.
13. Lorentzen, C.L. and P.T. Straten, *CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Scandinavian journal of immunology, 2015. **82**(4): p. 307-19.
14. Hay, K.A., et al., *Kinetics and Biomarkers of Severe Cytokine Release Syndrome after CD19 Chimeric Antigen Receptor-modified T Cell Therapy*. Blood, 2017.