

Terapia CAR-T

Presente
Y
Futuro

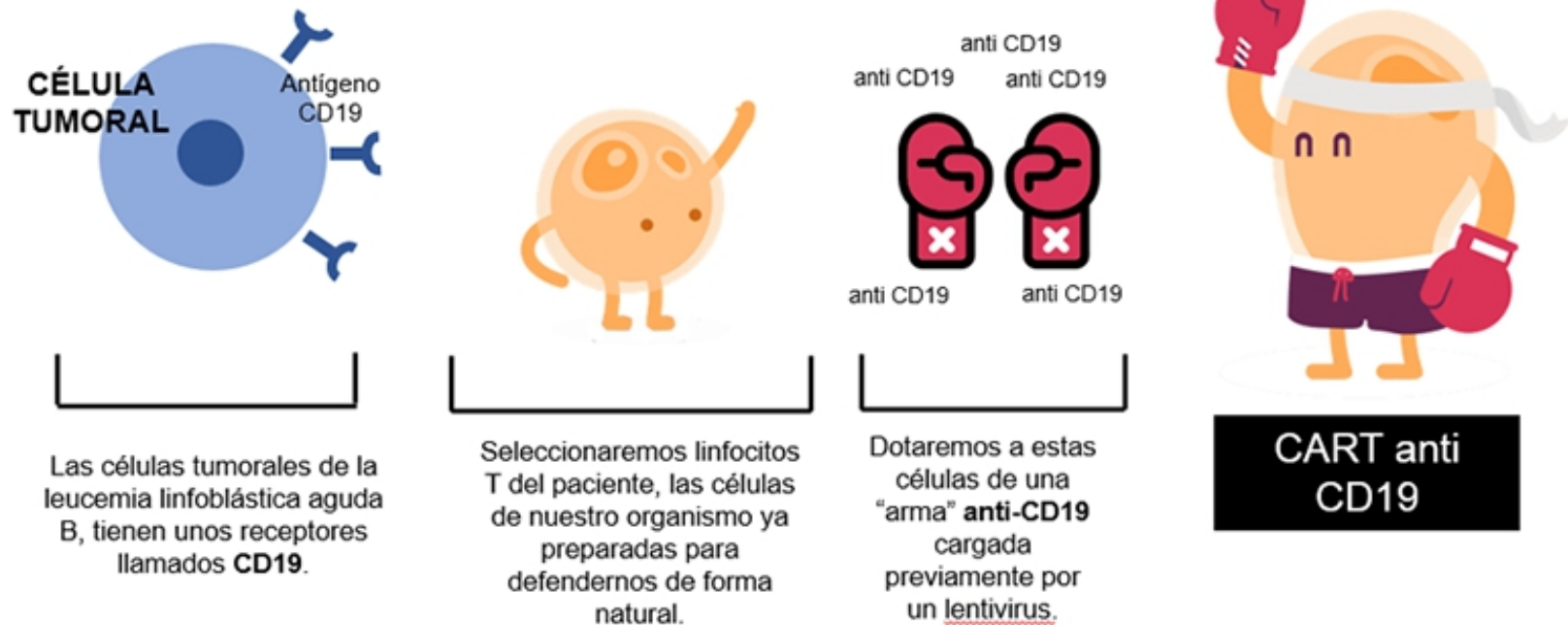
Melchor Eloy Francisco Ravelo
R1 de hematología

Historia



- **1996, primeros ensayos clínicos en EE. UU.** se realizaron en pares de **gemelos discordantes infectados por el VIH** y más tarde en **pacientes con cáncer colorrectal metastásico.**
- **El Dr. Carl June**, que es un inmunólogo y oncólogo americano y su equipo, **en 2012**, encontraron que la terapia CAR T era prometedora en el tratamiento del cáncer cuando una **niña de seis años con leucemia linfoblástica aguda** recibió un tratamiento experimental que usaba una **forma discapacitada del virus del VIH para modificar genéticamente las células inmunitarias y permitirles matar el cáncer.** El tratamiento exitoso ayudó a lanzar la explosión del desarrollo CAR T.
- Hasta el mes de abril de 2012, los pacientes que recaían tras un trasplante de células madre (o diversos), no tenían más oportunidades de curación.

¿Qué es un CAR-T?



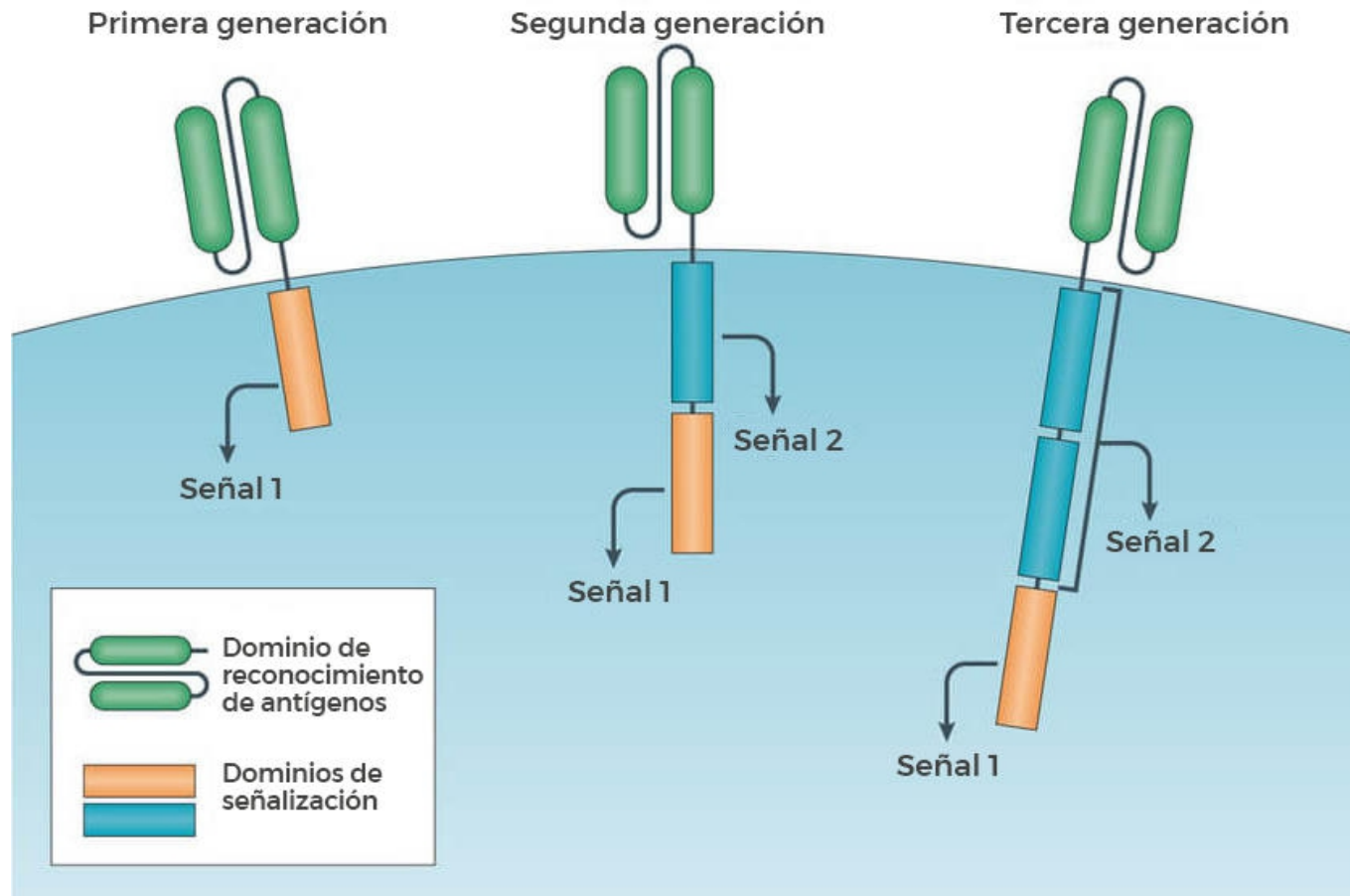
- Las **células T** se extraen mediante **leucoaféresis**, y **se les añade el gen para un receptor de antígeno quimérico** (CAR, del inglés "chimeric antigen receptor")(CD19, CD30, CD38.... según la enfermedad que se esté tratando.). Grandes cantidades de células T con CAR (CAR-T) se producen en el laboratorio y se administran al paciente mediante **infusión**. La terapia de células T con CAR está aprobada en la actualidad sólo para ciertos tipos de cáncer.

¿Cómo se "construye" un CART? I

Consiste en varias fases (deberán realizarse en una sala blanca):

- **Elección del antígeno, transducción y expresión del receptor quimérico.**
 - **Primera generación** la información que se iba a introducir posteriormente en el linfocito T era ADN que codificaba para un anticuerpo de cadena sencilla que reconocía un antígeno tumoral (scFv). Este **anticuerpo se unía directamente con el dominio de señalización del receptor de células T**. Sin embargo, no se lograba una respuesta clínica correcta. Los **linfocitos T** con el receptor quimérico **no se multiplicaban al ser reintroducidos** en el paciente.
 - **Segunda y tercera generación**, donde una **segunda señal coestimuladora aumenta la proliferación y la supervivencia de estos linfocitos en el organismo.**

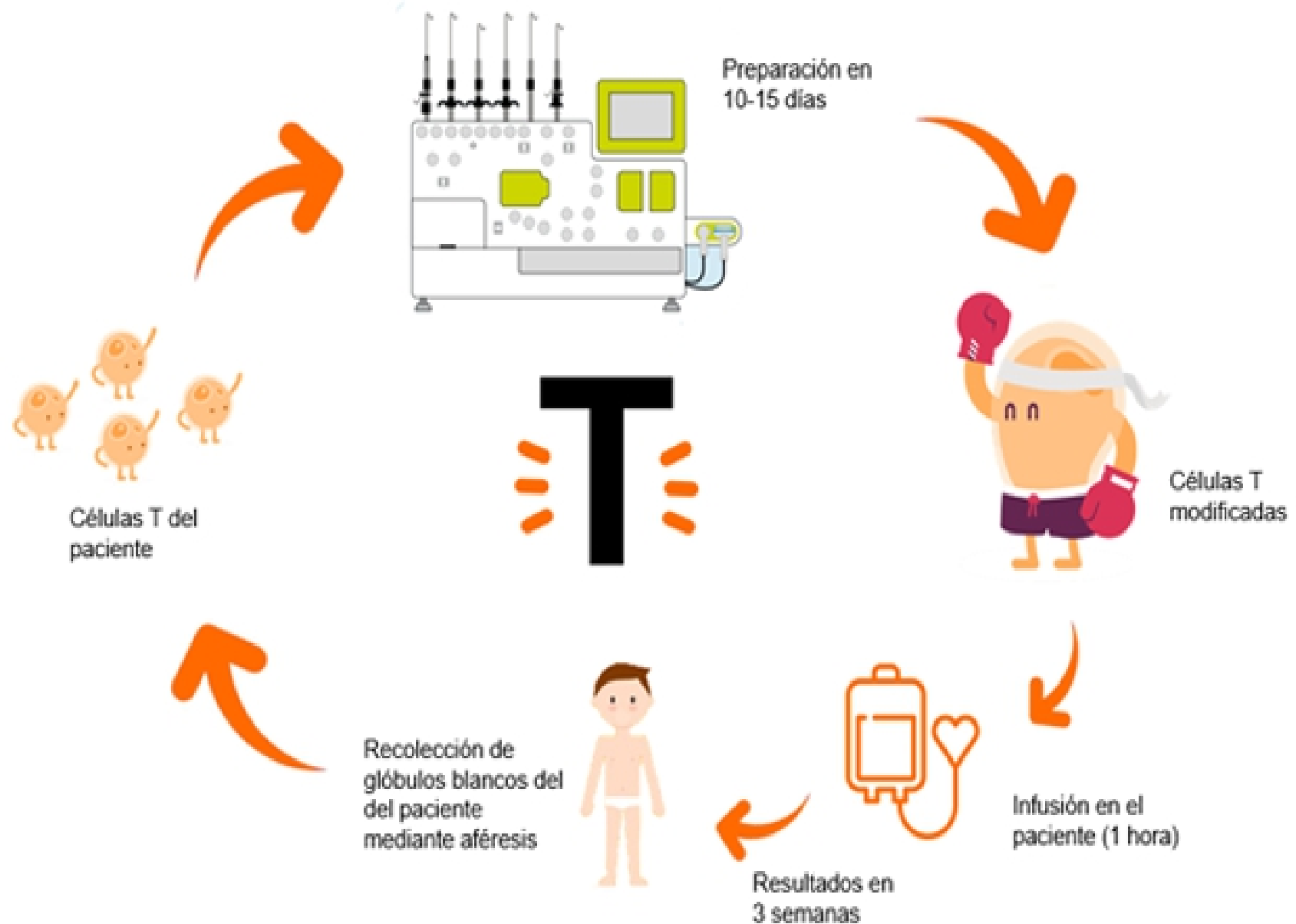
¿Cómo se "construye" un CART? II



¿Cómo se "construye" un CART? III

- **Introducir la información genética en los linfocitos T del paciente para que fabrique estos nuevos receptores.** Existen varias técnicas para hacer esto: empleando **virus como si fueran lanzaderas que llevan ese ADN al interior de los linfocitos T**, utilizando técnicas de edición genética libre de virus, etc.
- **Expansión. Los linfocitos T del paciente**, se estimulan y se expanden, **se multiplican en el laboratorio** hasta tener cientos de millones de estos linfocitos T ya con el receptor quimérico
- **Reintroducción de los linfocitos T.** Es la infusión de las **células CART** en el paciente. Generalmente **antes se realiza una “depleción linfocitaria” con quimioterapia**. Si todo va bien, los **linfocitos T con el receptor quimérico se multiplicarán** en el cuerpo del paciente, **reconocerán a las células tumorales y las matarán**. Y no sólo eso, **se perpetuarán dentro del individuo** y se quedarán patrullando a modo de centinelas por si alguna vez existe otra célula tumoral sobre la que actuar.

¿Cómo se "construye" un CART? IV



CAR-T "industrial o comercial" vs "académico" I

Nombre del medicamento	Kymriah®
Principio activo	tisagenlecleucel
autorización	Novartis Europharm Limited
Indicación terapéutica	• LLA de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad. • LBDCG en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.
centro de manipulación genética	New Jersey (Estados Unidos) y Leipzig (Alemania)
Congelación	Alemania
Precio España	320.000 €. 50% + 50% 18 meses. 30 días
Receptor de antígeno quimérico	anti-CD19 vinculado a un dominio de coestimulación intracelular CD137 y un dominio de señalización CD3.

CAR-T "industrial o comercial" vs "académico" II

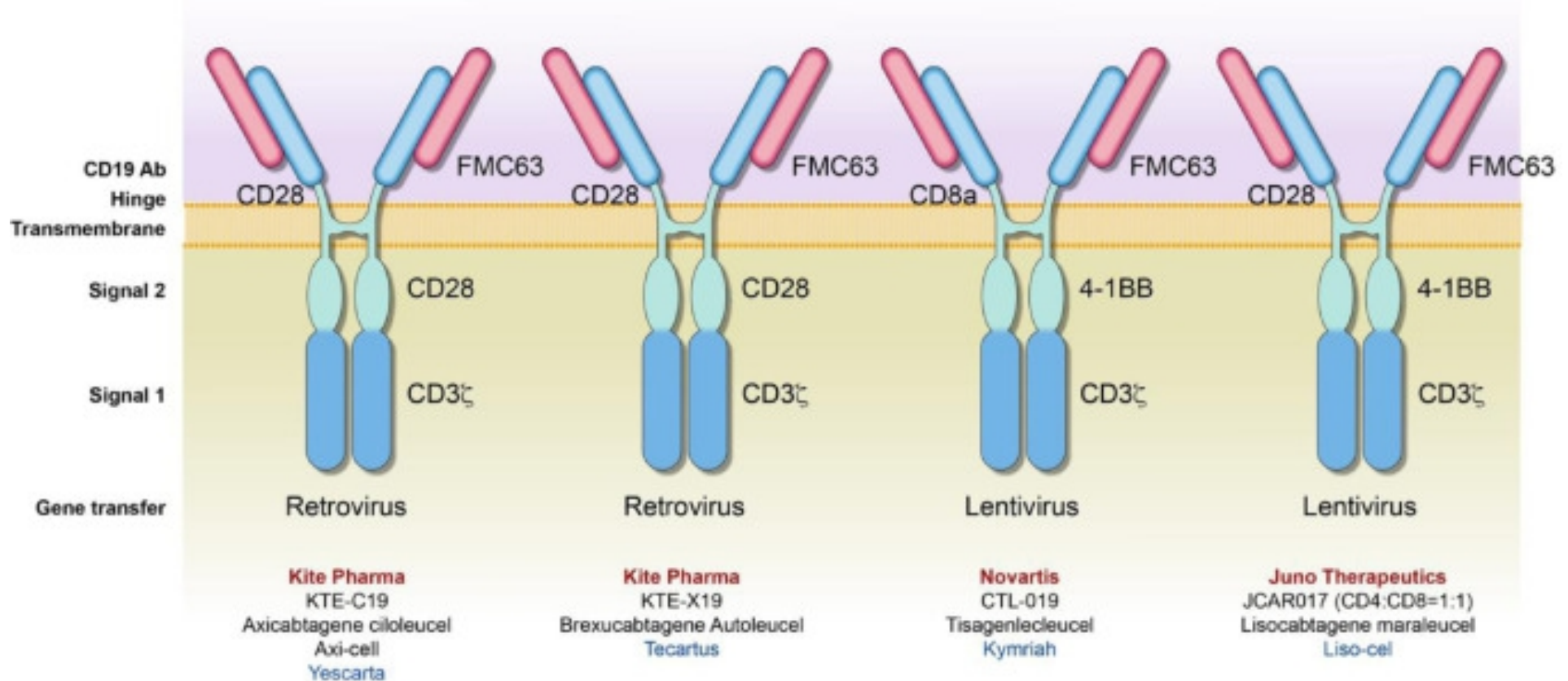
Nombre del medicamento	Yescarta®
Principio activo	axicabtagene ciloleucel
autorización	Kite Pharma EU B.V. (grupo Gilead)
Indicación terapéutica	• Adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
centro de manipulación genética	California (Estados Unidos)
Congelación	Países Bajos
Precio	327.000 €. 37% + 63%. 28 días
Receptor de antígeno quimérico	Anti-CD19 unido al dominio coestimulador CD28 y al dominio de señalización CD3-zeta .

CAR-T "industrial o comercial" vs "académico" III

Nombre del medicamento	Tecartus®
Principio activo	brexucabtagén autoleucel
autorización <u>condicional</u>	Kite Pharma EU B.V (grupo Gilead)
Indicación terapéutica	• Adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractarios tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un iBTK. • Adultos de >26 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.
manipulación genética	California (Estados Unidos)
Congelación	Países Bajos
Receptor de antígeno quimérico	• anti-CD19 unido al dominio coestimulador CD28 y al dominio de señalización CD3. • Incorpora el paso de selección positiva de los linfocitos T CD4+/CD8+ posterior a la leucoaféresis.

CAR-T "industrial o comercial" vs "académico" IV

CD19 CAR T Products in Pivotal Trials



CAR-T "industrial o comercial" vs "académico" V

- **CAR-T llamados “académicos”**. Impulsados por un hospital universitario, por lo tanto, con un coste mucho más asequible.
 - En el **H. Clínic de Barcelona**, el Dr. Álvaro Urbano-Ispizua y el Dr. Manuel Juan, **primeros** en tener a punto un **CAR-T académico anti-CD19**.
 - Se empezó el **primer ensayo clínico con CAR-T académico anti CD19** en el **H. Clínic, para adultos**, y en el **H.Sant Joan de Déu para niños**. Todos los receptores tenían que ser pacientes con **leucemia linfoblástica aguda de tipo B y menores de 25 años**.
 - 60.000 €.

¿Quien puede recibir un CAR-T?

Indicaciones

En la actualidad este tratamiento esta indicado para pacientes con:

- **Leucemia linfoblástica aguda de células B:** refractaria o **en recaída** en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de **hasta 25 años** de edad.
- **Linfoma B difuso de célula grande:** en recaída o **refractario** tras dos o más líneas de tratamiento sistémico **en pacientes adultos**.
- **Linfoma B primario mediastínico de células grandes:** después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Existen en la actualidad estudios y ensayos para que esta terapia pueda ser utilizada en otras patologías.

Efectos adversos I

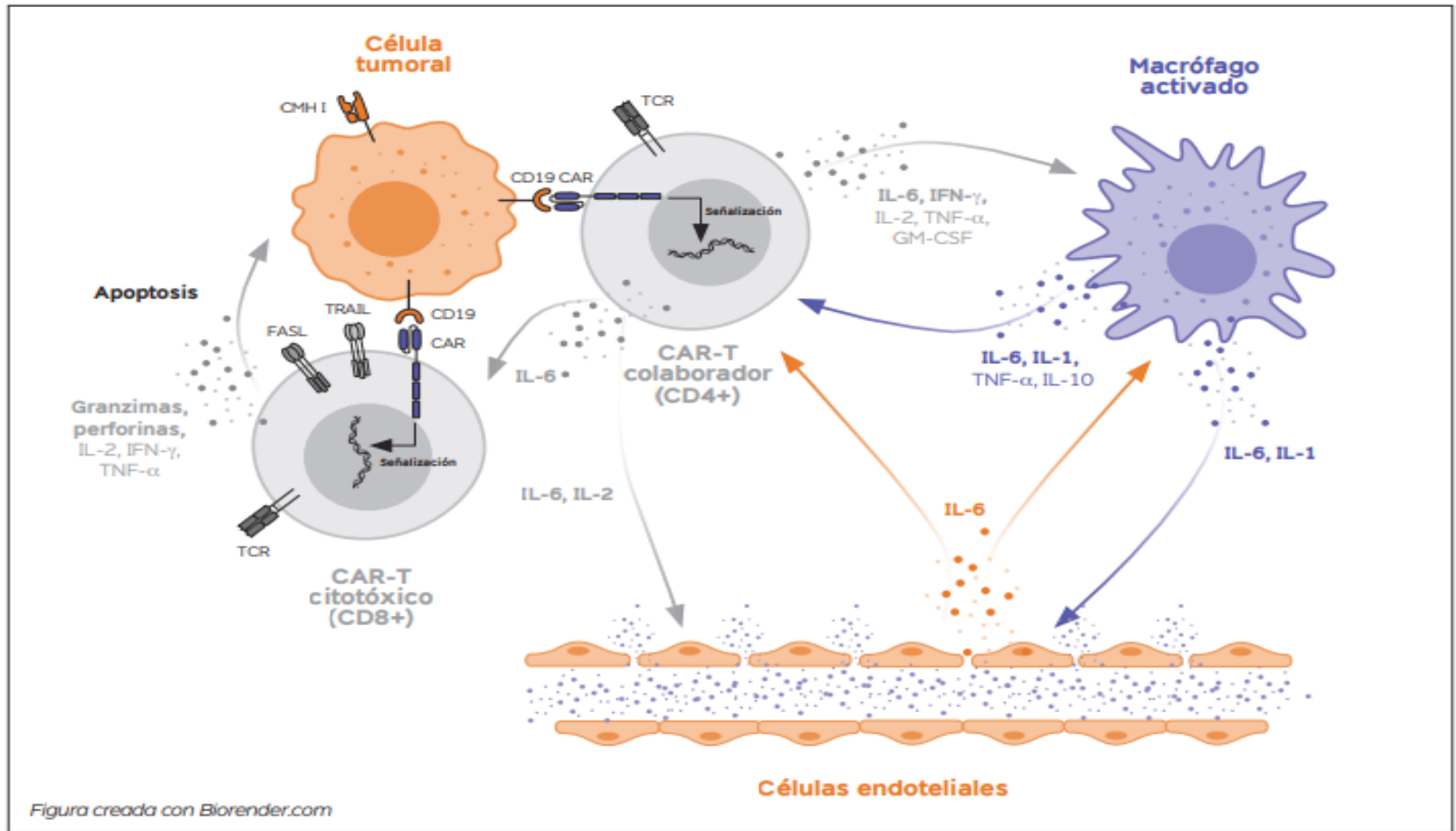


Figura 1. Interacción entre las células CAR-T citotóxico (CD8+) - CAR-T colaborador (CD4+) - célula diana - macrófago - célula endotelial.

Efectos adversos II

Existen una serie de efectos secundarios, como en cualquier terapia. Los más frecuentes o importantes son:

- **Síndrome de liberación de citoquinas (SLC).**
 - Hasta en un 80% de los casos.
 - Es el resultado de la **activación** de **células T**. Lo que sucede es que **grandes cantidades de citoquinas** son producidas por el sistema inmune al estar muy activado.
 - Esto **puede provocar fiebre alta, hipotensión, mala oxigenación pulmonar, disnea, taquipnea, taquicardia, rash**. La aparición de estos síntomas es generalmente dentro de la **primera semana** de tratamiento y generalmente son **reversibles**.
 - Es frecuente usar el fármaco **tocilizumab** para tratar este efecto secundario. Es un anticuerpo monoclonal que se une e **inactiva a la IL-6**, que está aumentada hasta mil veces en este síndrome.

Efectos adversos III

- **Aplasia de células B:**
 - En **tumores de célula B** puede conducir a este efecto secundario: destrucción también de las células B normales que son las que fabrican inmunoglobulinas. **Provoca una cierta indefensión frente a infecciones.** Para prevenirlas se administran **inmunoglobulinas** por vía intravenosa.
- **Síndrome de lisis tumoral (TLS).**
 - Son **complicaciones metabólicas** derivadas de la ruptura de las células con el inicio del tratamiento.
- **Neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras (ICANS).**
 - Puede variar **desde temblor hasta convulsiones y edema cerebral.** Se debe al **aumento de interleukinas inflamatorias a nivel de sistema nervioso y también a la acción de las células CAR-T** a este nivel. En general es una complicación también reversible.

CAR-T en España

Centros de referencia I

Los centros designados para el tratamiento de pacientes **adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) recidivante o refractario o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria en el SNS** son:

- Hospital U. Donostia (País Vasco)
- Complejo Hospitalario U. de A Coruña (Galicia)
- Hospital U. Virgen del Rocío (Andalucía)
- Hospital U. Reina Sofía (Andalucía)
- Hospital Regional U. de Málaga (Andalucía)
- Complejo Hospitalario U. Central de Asturias (Asturias)
- Hospital U. Marqués de Valdecilla (Cantabria)
- Hospital Clínico U. Virgen de la Arrixaca (Murcia)
- Hospital Clínico U. Morales Meseguer (Murcia)
- Hospital U. Son Espases (Baleares)
- Hospital U. Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital U. Puerta del Hierro de Majadahonda (Madrid)
- Hospital U. Ramón y Cajal (Madrid)
- Hospital U. 12 de Octubre (Madrid)
- Hospital U. La Paz (Madrid)
- Hospital U. de La Princesa (Madrid)
- H. Clínic de Barcelona (Cataluña)
- H. U. Santa Creu y Sant Pau (Cataluña)
- H. U. Vall de Hebrón (Cataluña)
- H. U. Duran i Reynals (Cataluña)
- H. U. Germans Trias i Pujol (Cataluña)
- H. U. La Fe (Valencia)
- H. Clínico U. de Valencia (Valencia)
- H. U. Dr. Negrín (Canarias)
- **H. Clínico U. de Salamanca (Castilla-León)**

CAR-T en España

Centros de referencia II

Los centros designados para el tratamiento de pacientes **pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria en el SNS** son:

- H. Infantil U. Niño Jesús (Madrid)
- H.U La Paz (Madrid)
- H. U. Sant Joan de Deu (Cataluña)
- H.U. Vall de Hebron (Cataluña)
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Galicia)
- Hospital U. Reina Sofía (Andalucía)
- H. U. Virgen del Rocío (Andalucía)
- Hospital Regional U. de Málaga (Andalucía)
- Hospital U. Virgen de la Arrixaca (Región de Murcia)
- Hospital U. Son Espases (Illes Balears)

Futuro de los CAR-T. I

- **Más de 500 ensayos clínicos de células T con CAR** para el tratamiento de **diferentes tipos de cáncer en todo el mundo** según se publica en ClinicalTrials.gov.
- Las dos **primeras terapias autólogas de células T con CAR**, **tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis)** y **axicabtagene ciloleucel (Yescarta, Gilead)**, fueron **autorizadas** para el tratamiento de tumores malignos específicos de células B **por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos en 2017 y 2018**, respectivamente, y **por la Comisión Europea en 2018**.
- Posteriormente, se han aprobado tres terapias adicionales en EE.UU.: **brexucabtagene autoleucel (Tecartus)** y **lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)** para tratar **Neoplasias malignas de células B** e **idecabtagene vicleucel (Abecma)** para tratar el **mieloma múltiple**.

Futuro de los CAR-T. II

Se está avanzando en enfoques de investigación que incluyen:

- **Células T modificadas con TCR diseñadas para tumores sólidos**, que pueden reconocer proteínas específicas de tumores que normalmente se encuentran en el interior de las células, mientras que las células T con CAR reconocen proteínas expresadas en la superficie.
- CAR T dirigidos a antígenos duales que pueden ayudar a **mitigar la pérdida de antígenos** y pueden resultar en **terapias más eficaces**. Hay dos enfoques distintos:
 - Se pueden **expresar dos CAR a partir de un solo vector**, lo que da como resultado una **célula T diseñada con dos tipos de receptor** (por ejemplo, "bicistrónico" o "CAR dual"); y
 - Se pueden usar **dos vectores separados, cada uno de los cuales expresa un CAR**, lo que da como resultado **dos poblaciones separadas de células T modificadas genéticamente** que comprenden una terapia (por ejemplo, "carpool").

Futuro de los CAR-T. III

- Células **CAR T** armadas con cargas útiles ajustables o **personalizadas** destinadas a superar la resistencia del **microambiente tumoral**.
- Células **CAR T alogénicas** o "disponibles en el mercado" elaboradas a partir de **células T de donantes sanos en lugar de las células T reprogramadas del propio paciente** y pueden administrarse a los pacientes **sin tiempo de espera de fabricación**.
- Se están estudiando multitud de CAR-T con dianas antigénicas de lo mas variopintas: contra el antígeno de maduración de los linfocitos B (**BCMA**) **de la célula plasmática para el mieloma**; contra **Ag de VIH1**; contra el **CEA de tumores sólidos**; **SNC109 para glioblastoma multiforme**; **LMP1 para algunas enfermedades infecciosas y/o hematológicas**; **GPC3 carcinoma hepatocelular**; **CAIX carcinoma células renales**; **PSMA cáncer de próstata**; (**CD4, CD7, CD30, CD70, CD123, CD207, ...**);

Bibliografía

- Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)
<https://www.geth.es/pacientes/1/cart-cells>
- <https://www.fcarreras.org/es/blog/inmunoterapiaCART>
- <https://clinicaltrials.gov/search?intr=CAR-T%20cells&limit>
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181299001/FT_1181299001.html
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201492001/P_1201492001.html#1
- <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-pro>
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1211539001/P_1211539001.html
- <https://www.sets.es/images/site/boletines/marzo/docs/8-UN-MODELO-HUB-AND>
- Terapia celular con linfocitos CAR-T: presente y futuro; SEHH; MEDICAL MEDIA, SCP; ISBN-13 978-84-121409-4-1
- <https://www.bms.com/es/life-and-science/science/the-gut-microbiome-and-cance>