Gaceta Mexicana de Oncologia

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura

John A. Cuenca[1], Marissa G. Schettino[2], Ketty E. Vera[2] y L. Esteban Tamariz[3]*

[1]Departamento de Cuidados Críticos, División de Anestesiología, Cuidados Críticos y Medicina del Dolor, Centro Oncológico MD Anderson, Universidad de Texas, Houston, Texas, EE.UU.; [2]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; [3]Departamento de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Resumen

La terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) es una de las más avanzadas formas de inmunoterapia. Se basa en la modificación genética de linfocitos T por medio de un retrovirus que funciona como vector. El material genético insertado es traducido en un receptor de membrana quimérico dirigido específicamente en contra de una proteína tumoral. Estos linfocitos proliferan y generan una respuesta inflamatoria hacia las células tumorales, alcanzado incluso, en muchos casos una, respuesta curativa. Esta nueva modalidad ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de malignidades refractarias a quimioterapias citotóxicas convencionales, especialmente en leucemia linfoide aguda y algunos subtipos de linfomas no Hodgkin. Actualmente existen tres formas de CAR-T aprobadas por la Food and Drug Administration. Esta revisión de la literatura sintetiza los principios de la ingeniería genética de las células CAR-T, su mecanismo de acción, aplicaciones clínicas y los efectos adversos más representativos.

Palabras clave: *Terapia de células T con receptores quiméricos. Inmunoterapia adoptiva. Terapia celular adoptiva. Linfocitos-T. Hematología. Ingeniería genética.*

Chimeric antigen receptor T-cell therapy: A narrative review of the literature

Abstract

Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy is one of the most advanced forms of immunotherapy. It is based on the genetic modification of T lymphocytes through the infection by a retrovirus that serves as the vector. The genetic information is translated into the production of a chimeric membrane receptor, which is directed specifically against a tumor protein. These T lymphocytes proliferate and generate an inflammatory response targeting tumor cells, in many cases achieving a curative response. This new strategy has shown promising results in the treatment of malignancies refractory to conventional cytotoxic chemotherapies, especially in acute lymphoid leukemia and certain types of Non-Hodgkin's lymphoma. This review of the literature synthesizes the principles of the genetically engineered CAR-T cells, the anti-tumoral mechanism, clinical application, and its adverse events.

Keywords: *Chimeric antigen receptor therapy. Adoptive immunotherapy. Adoptive cell therapy. T-Lymphocytes. Hematology. Genetic engineering.*

Correspondencia:
*John A. Cuenca
E-mail: jacuenca@mdanderson.org

Fecha de recepción: 17-08-2020
Fecha de aceptación: 31-07-2021
DOI: 10.24875/j.gamo.21000181

Disponible en internet: 14-02-2022
Gac Mex Oncol. 2022;21(1):17-25
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La revolucionaria terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T *cells*) se encuentra en el centro de atención de la medicina moderna en el ámbito de la hematooncología. Este tratamiento se basa en direccionar el efecto citotóxico de las células T contra las células tumorales mediante la combinación de la inmunoterapia con la ingeniería genética[1]. El desarrollo inicial de las células CAR-T empezó en los años 90, pero no tuvo éxito debido a la falta de expansión dentro del organismo. Fueron necesarios muchos años e investigación para que cobraran relevancia. En la actualidad, esta modalidad de tratamiento representa una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con tumores refractarios a terapias convencionales, mostrando incluso respuestas curativas[1].

La molécula diana sobre la cual la terapia con CAR-T dirige su acción es el CD19. El biomarcador CD19 (*cluster of differentiation* 19, antígenos de diferenciación) es una molécula de membrana expresada por los linfocitos B, tanto los precursores como los maduros. Los tumores de células B también expresan este marcador, convirtiendo al CD19 como molécula adecuada para dirigir la respuesta inmunitaria. Debido a esto, las terapias CAR-T con especificidad a CD19 han sido de los tratamientos más prometedores dentro de las terapias celulares. Esto se debe a su alta selectividad contra tumores de células B, lo que las llevó a ser aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento avanzado contra la leucemia linfoide aguda (LLA) y ciertos subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH)[2-4].

A pesar de sus potenciales beneficios, la terapia CAR-T se ha visto asociada a una serie de efectos adversos que pueden ser severos e incluso fatales. Los más comunes son el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad relacionada a CAR-T[5]. Ambos requieren monitoreo clínico constante para su detección oportuna. Esta revisión de la literatura sintetiza el mecanismo, aplicaciones clínicas, efectos adversos y las implicaciones a futuro de la terapia CAR-T.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. Se utilizaron como términos de búsqueda “Chimeric antigen receptor T cell therapy” “CAR-T” y “Cell therapy”. Se seleccionaron los artículos de acuerdo con la relevancia del objetivo de esta revisión. Adicionalmente, se empleó el principio de bola de nieve para identificar las referencias relevantes no captadas en la búsqueda inicial.

Mecanismo de acción

En 1990 las técnicas de transferencia genética fueron desarrolladas para direccionar la especificidad de las células T con el uso de CAR. Los CAR son receptores diseñados que generan una especificidad definida a una célula efectora, aumentando su función y respuesta inmunitaria[6]. La actividad antitumoral consiste en la acción complementaria tanto de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La inmunidad innata, comprendida de células *natural killers* (NK) y células mieloides, reconocen y destruyen células tumorales sin restricción del complejo mayor de histocompatibilidad. Por otra parte, la inmunidad adaptativa es mediada por los linfocitos B y T mediante la especificidad antigénica controlada por las células presentadoras de antígeno, tales como las células dendríticas y los macrófagos[1].

El receptor quimérico está formado por un dominio extracelular, transmembrana e intracelular. El dominio extracelular está constituido por cadenas pesadas y ligeras de una inmunoglobulina con la capacidad de unirse específicamente a una molécula diana expresada en la superficie de las células tumorales[2]. Contiene regiones de reconocimiento antigénico en forma de fragmento variable de cadena simple (scFv), sin embargo, otras moléculas tales como ligandos de receptores de superficie celular, también pueden ser utilizadas[2]. El dominio intracelular correspondiente a la cadena Z del complejo CD3 (CD3ζ), provee la señal de activación hacia la célula T una vez que el dominio extracelular tiene contacto con su objetivo (Fig. 1)[1].

La primera generación de CAR fue diseñada únicamente con el CD3ζ, para simular el señalamiento natural de los receptores de células T (RCT). A pesar que mostraron destruir las células diana sin problema, dichos CAR a su vez resultaron ser ineficaces en consiguientes estudios clínicos por su pobre proliferación y limitada capacidad de señalización[7-9].

La segunda y tercera generación de CAR obtuvieron mejores resultados, colocándose como la actual terapia CAR-T. Incluyeron más de un dominio de señalización intracelular para coestimular la activación de las células T por medio de la integración del RCT y CD3ζ, encargados de la primera señal, seguido de uno o más dominios de receptores coestimuladores, tales como CD28, 4-1BB (CD137) u OX40 (CD134) encargados de

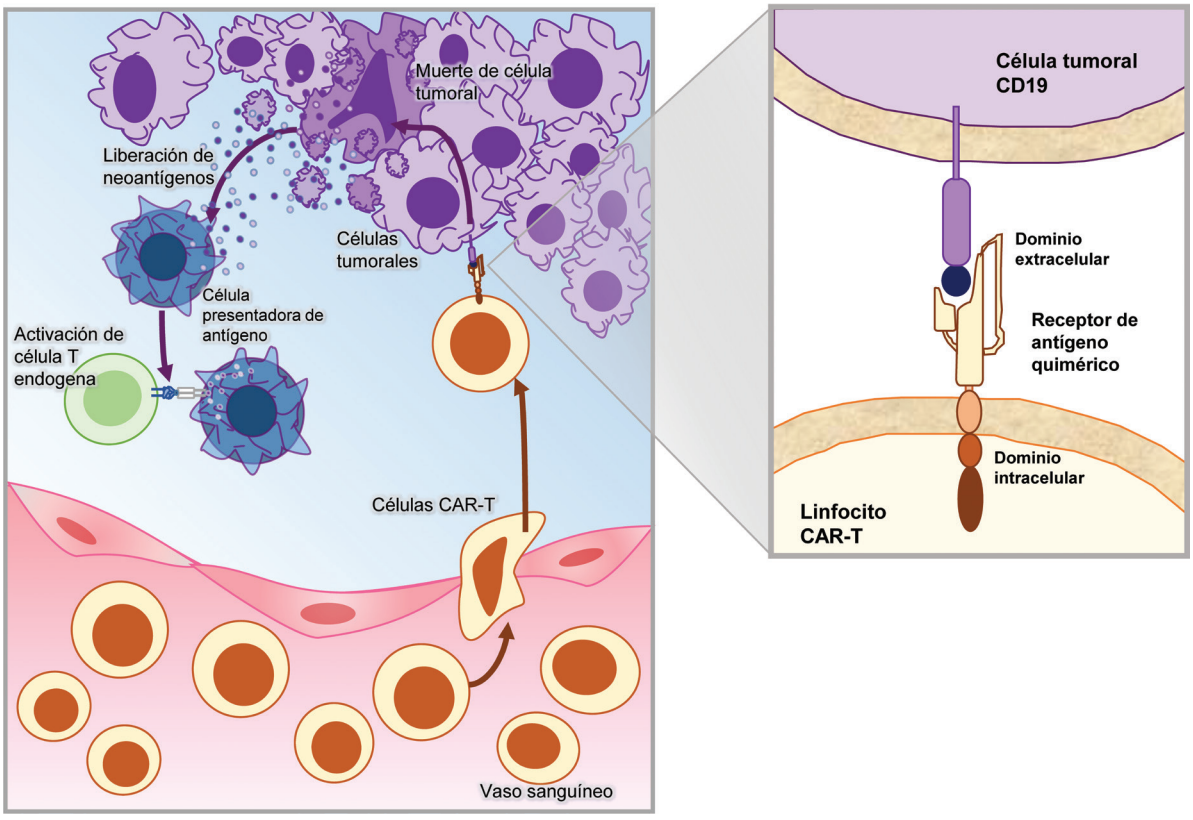


Figura 1. Receptor de antígeno quimérico (CAR). Las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) abandonan la circulación y se dirigen hacia el tumor, donde identifican y lisan a las células malignas. Esto conduce a la proliferación de células CAR-T y la liberación de antígenos tumorales, lo cual activa al sistema inmunitario para reclutar células no CAR-T, amplificando la respuesta antitumoral. Estructura de CAR: el CAR está constituido por dominio extracelular, transmembrana e intracelular. El dominio extracelular está en contacto con el antígeno presentado por la célula tumoral y el dominio intracelular conduce la activación de la señal y amplificación de las células CAR-T.

la segunda señal[2]. La señal coestimulatoria ha logrado aumentar la producción de citocinas, promoviendo la proliferación y supervivencia de dichas células T; para así direccionar su expansión en las exposiciones repetidas a antígenos y evitar recidivas[2]. Por ejemplo, la coestimulación del dominio 4-1BB induce la biogénesis mitocondrial y promueve la diferenciación de las células T de memoria[10]. Esto mejora la eficacia de las células CAR-T y genera un sistema de vigilancia que, en teoría, puede prevenir la recurrencia de las células tumorales[2].

El verdadero reto al que se enfrenta esta terapia es encontrar la molécula adecuada para dirigir la fracción de reconocimiento del receptor quimérico, ya que son antígenos que también suelen expresarse en los tejidos normales. Se ha experimentado con varias moléculas, pero la que mayor efectividad ha tenido es la terapia CAR-T contra CD19 para tratar los tumores de células B. El 30 de agosto de 2017, la terapia de células CAR-T fue aprobada por la FDA para el tratamiento de niños con LLA y para adultos con ciertos tipos de LNH, específicamente linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma folicular transformado, linfoma primario de mediastino y linfoma del manto[1,2].

Terapias CAR-T aprobadas por la FDA

Actualmente se encuentran aprobados tres diseños de terapias CAR-T (Tabla 1):

- Tisagenlecleucel (nombre comercial Kymriah®). Es un agente CAR-T contra CD19 que usa 4-1BB/CD3ζ como dominio coestimulatorio. Desarrollado por el laboratorio Novartis y la Universidad de Pensilvania. Se emplea para el tratamiento de pacientes jóvenes con LLA de precursores B refractarias y en adultos con linfoma

Tabla 1. Comparación de los productos CAR-T aprobados

	Tisagenlecleucel CTL019	Axicabtagene ciloleucel KTE-C19	Brexucabtagene autoleucel KTE-X19
Nombre comercial	Kymriah®	Yescarta®	Tecartus®
Farmacéutica	Novartis	Kite/Gilead	Kite/Gilead
Fecha aprobación	Agosto 2017	Octubre 2017	Julio 2020
Molécula diana	CD19	CD19	CD19
Dominio coestimulatorio	4-1BB/CD3ζ	CD28/CD3ζ	CD28/CD3ζ
Indicaciones terapéuticas aprobadas	– Leucemia linfoide aguda – Linfoma difuso de células B grandes	– Linfoma difuso de células B grandes – Linfoma B mediastínico primario – Linfoma folicular transformado	– Linfoma de células del manto
Dosis, células T con receptores de antígeno quimérico/kg	– Leucemia linfoide aguda: Pacientes ≤ 50 kg → 0.2–5 x 10^6 células/kg Pacientes > 50 kg → 0.1–2.5 x 10^8 células/kg – Linfoma difuso de células B grandes: 0.6–6 x 10^8 células/kg	2 x 10^6 células/kg, máxima dosis 2 x 10^8 células/kg	2 x 10^6 células/kg, máxima dosis 2 x 10^8 células/kg
Respuesta clínica	– Leucemia linfoide aguda: remisión completa 81% a 3 meses[11] – Linfoma difuso de células B grandes: tasa de respuesta objetiva 52%, tasa de respuesta completa 42%[3]	Tasa de respuesta objetiva 82% Tasa de respuesta completa 54%[4]	Tasa de respuesta objetiva 93% Tasa de remisión completa 67%[12]

no Hodgkin B difuso de células grandes (LBDCG) refractarios a dos o más líneas de tratamientos[13].

– Axicabtagene ciloleucel (nombre comercial Yescarta®). Es un agente CAR-T contra CD19 de segunda generación que utiliza CD28 como dominio coestimulatorio. Desarrollado por la farmacéutica Kite/Gilead. Ha sido evaluado en pacientes adultos con LBDCG refractarios, con linfoma B mediastínico primario o linfoma folicular transformado[13].
– Brexucabtagene autoleucel (nombre comercial Tecartus®). Es una terapia celular dirigida contra CD19. Al igual que el axicabtagene ciloleucel, Tecartus® fue desarrollado por Kite/Gilead. Recientemente fue aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células del manto refractario[12].

Tratamiento con CAR-T CD19 en contra de tumores de células B

Las moléculas CD19, CD20 y CD22 suelen expresarse específicamente en tumores de células B y no en otros tejidos, siendo estas el objetivo ideal para las células CAR-T. Las células CAR-T contra CD19 han mostrado tener alta efectividad en el tratamiento de malignidades de células B severas y refractarias al tratamiento de quimioterapia. La tasa de respuesta varía del 50 al 90%, dependiendo del tipo de malignidad[14-22]. La remisión prolongada ha sido de gran notoriedad en la LLA, el LNH y la leucemia linfoide crónica (LLC); sugiriendo que esta estrategia terapéutica puede ser incluso curativa.

Leucemia linfoide aguda

A pesar que la LLA en niños suele responder favorablemente a quimioterapia, los niños con recaídas y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA tienen un pronóstico sombrío. Varios estudios, incluido el ensayo ELIANA[3], han mostrado una tasa de respuesta de alrededor del 70-93% con el uso de tisagenlecleucel en aquellos pacientes con múltiples recidivas al tratamiento de la LLA[3,14-16,22,23]. Previo a la administración de células CAR-T, el régimen de preacondicionamiento utilizado fue monoterapia con ciclofosfamida o junto a fludarabina[24,25]. La terapia combinada en comparación con la monoterapia mostró superioridad en la respuesta de remisión y duración de las células CAR-T[22,23]. Aparentemente, el grado del tumor no disminuyó la

posibilidad de alcanzar remisión completa. Sin embargo, los pacientes con alto número de leucoblastos resultaron tener un mayor grado de toxicidad[22].

Linfoma no Hodgkin

En pacientes con LNH refractarios a quimioterapia, la inmunoterapia con CAR-T demostró una respuesta favorable. La actividad antitumoral de la terapia CAR-T 4-1BB/CD3ζ o CD28/CD3ζ ante linfoma folicular, linfoma folicular transformado, linfoma difuso de células B grandes y linfoma primario de mediastino fueron inicialmente descritas en ensayos unicéntricos y reporte de casos[17-19,26,27]. Sin embargo, fue el análisis de la fase 2 del ensayo ZUMA-1 el que consolidó el beneficio clínico de CAR-T para el tratamiento de linfoma difuso de células B grandes refractario con la formulación axicabtagene ciloleucel[4]. Este estudio multicéntrico de 111 pacientes evidenció una respuesta objetiva del 82% y respuesta completa del 54%. Las tasas de respuesta fueron superiores a la encontrada en el estudio retrospectivo internacional SCHOLAR-1, que evaluó los desenlaces en una población similar, encontrando respuesta objetiva del 26% y respuesta completa del 7%[28]. Es decir, la terapia CAR-T fue más efectiva en comparación con regímenes alternativos de rescate; incluso en pacientes en los cuales el linfoma fue refractario a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos[4]. Posteriormente, el ensayo multicéntrico JULIET, que utilizó tisagenlecleucel para linfoma difuso de células B grandes, obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 50%[11].

Leucemia linfoide crónica

En contraste con los avances de CAR-T en LLA y LNH, su uso en LLC ha sido lento. Esto se debe a los resultados positivos que han obtenido el ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax en la LLC refractaria a la quimioterapia[2]. Sin embargo, un ensayo clínico reportó remisión completa con CAR-T 4-1BB/CD3ζ en dos de tres pacientes con LLC refractaria a la quimioterapia[29]. Por otro lado, un estudio clínico fase I/II evaluó 24 pacientes con LLC tratados con CAR-T 4-1BB/CD3ζ, incluyendo 22 pacientes activamente en tratamiento con ibrutinib o intolerantes a este. En dicho estudio se observó un alto grado de eliminación de la LLC tanto en la médula como también en los nódulos linfáticos[20]. Estos hallazgos demuestran que los CAR-T podrían ser eficaces y tal vez tener un gran potencial curativo en pacientes con LLC refractarias incluso al tratamiento con ibrutinib y venetoclax[20]. Adicionalmente, la combinación de ibrutinib, venetoclax e idelalisib con la infusión secuencial de células CAR-T dirigidos a múltiples antígenos como CD19, CD23 y FcμR (receptor Fc de inmunoglobulina G) pueden ser la tendencia de la terapia CAR-T para la LLC en el futuro[30].

Linfoma de células del manto

Los desenlaces de los pacientes con linfoma de células del manto refractario son pobres. Sin embargo, el estudio ZUMA-2 evaluó la efectividad del producto brexucabtagene autoleucel (KTE-19) y obtuvo resultados prometedores[12]. Este ensayo clínico multicéntrico de fase 2 incluyó a 74 pacientes con linfoma de células del manto refractario o recurrente. La tasa de respuesta objetiva fue del 93%, mientras que la tasa de remisión completa fue del 67%. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos, incluyendo en el grupo de alto riesgo. A una mediana de 12.3 meses, el 57% de los pacientes que obtuvo una respuesta objetiva mantenía una respuesta sostenida. Esto llevó a que en julio de 2020 la FDA le otorgase la aprobación. El perfil de toxicidad reportado fue similar al de los otros productos CAR-T[12].

Efectos adversos

A pesar de sus grandes beneficios, esta terapia está asociada a toxicidades (Fig. 2). Las más comunes son el SLC y el síndrome de neurotoxicidad relacionada con CAR-T[5]. Sin embargo, existen otras toxicidades menos frecuentes como la aplasia de células B y la linfohistiocitosis hematofagocítica[5].

Síndrome de liberación de citocinas

El SLC es el más común y ocurre típicamente dentro de los primeros días después de la infusión de las células T. Dicha reacción se debe a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias como interferón gamma, interleucina (IL) 6 e IL-2 debido a la activación y proliferación de los linfocitos CAR-T. Además del incremento de citocinas, la proteína C reactiva y la ferritina comúnmente se encuentran elevados[14-16,20-23,31].

El SLC se caracteriza por ocasionar un amplio espectro de manifestaciones desde síndrome febril, hipotensión, taquicardia, coagulopatías, hipoxia e incluso disfunción multiorgánica[14,32]. Por lo general suele ser leve, pero tiene la capacidad de poner en riesgo la vida del paciente. Entre los principales factores de riesgo para

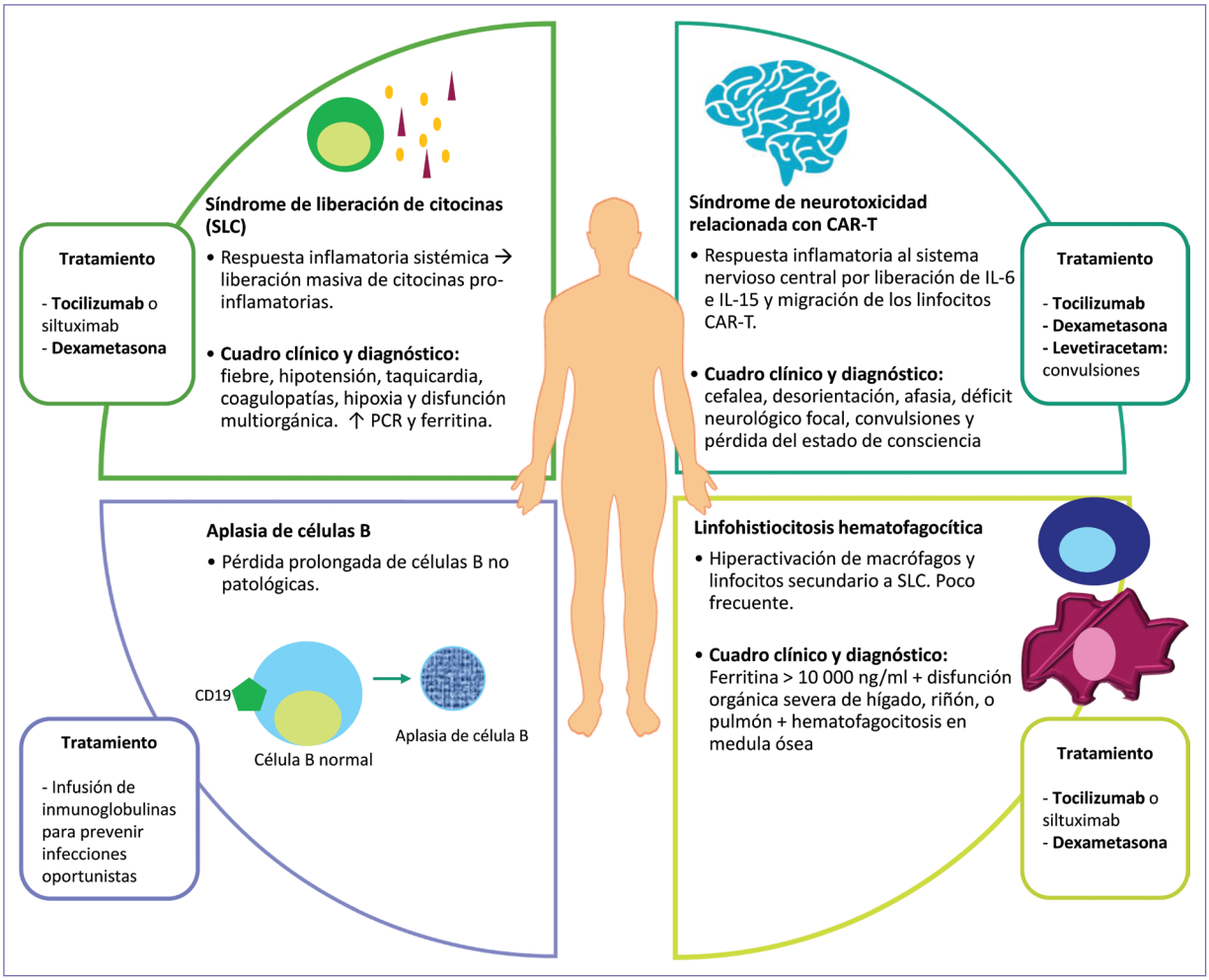


Figura 2. Efectos adversos de la terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T). Descripción de efectos adversos potenciales posterior al tratamiento de CAR-T. Síndrome de liberación de citocinas (SLC): es una respuesta inflamatoria sistémica; se caracteriza por fiebre, taquicardia, hipotensión, hipoxia y falla multiorgánica. Síndrome de neurotoxicidad relacionada a CAR-T: se trata de la respuesta inflamatoria al sistema nervioso central; cursa con desorientación, afasia e incluso disminución del estado de consciencia. Aplasia de las células B: pérdida prolongada de células B no patogénicas. Linfohistiocitosis hematofagocítica: la hiperactivación de macrófagos y linfocitos secundaria a SLC. El tratamiento se basa en el uso de anticuerpos monoclonales en contra de los receptores de interleucina (IL) 6 como el tocilizumab y el siltuximab. También se utilizan glucocorticoides como la dexametasona. PCR: proteína C reactiva.

desarrollar SLC figuran: el alto grado de carga tumoral (pacientes con mayor predisposición a sufrir lisis tumoral), elevado número de células CD19+ en la médula ósea, trombocitopenia previa al tratamiento y altas dosis de CAR-T[31]. A pesar de esto, aunque no es del todo claro, se sospecha que aquellos pacientes que no desarrollan SLC suelen tener una respuesta clínica pobre a la terapia CAR-T. El tratamiento indicado para el manejo de SLC consiste en el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 como el tocilizumab, anticuerpos monoclonales quiméricos contra la IL-6 como el siltuximab y glucocorticoides como la dexametasona[14,32]. Raramente, los pacientes pueden desarrollar linfohistiocitosis hemofagocítica fulminante[5,33].

Síndrome de neurotoxicidad asociada a CAR-T

El síndrome de neurotoxicidad relacionada con CAR-T se manifiesta con síntomas neurológicos como cefaleas, delirio, desorientación, afasia, déficit neurológico focal y, en su forma más severa, con convulsiones y pérdida del estado de consciencia. En la mayoría de los casos estos síntomas son reversibles, sin embargo, ciertos

pacientes raramente pueden desarrollar hemorragia o edema cerebral[5,34]. Suele cursar concomitantemente junto al SLC o en muchas ocasiones posterior a ello[2]. Dentro de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de neurotoxicidad están el tener una alta carga tumoral o dosis de CAR-T, SLC y la preexistencia de síntomas neurológicos[34]. A pesar de que aun no se ha llegado a un consenso, existen varias teorías que explican el desarrollo de la neurotoxicidad. Una de ellas es la difusión de citocinas inflamatorias al cerebro debido a los altos niveles séricos de IL-6 e IL-15 y la migración de los linfocitos CAR-T al sistema nervioso central, indicada por la detección de células CAR-T en el líquido cefalorraquídeo[5,16]. Adicionalmente, el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo suele estar elevado, sugiriendo una disrupción de la barrera hematoencefálica. Disfunciones hepáticas o renales, como también la hipoxemia y las infecciones, son factores predisponentes que pueden contribuir al desarrollo de la encefalopatía por CAR-T. El manejo es similar que el SLC adicionando levetiracetam en caso de haber convulsiones[5].

Aplasia de células B

Otro efecto adverso que suele surgir tras el tratamiento de CAR-T contra CD19+ es la aplasia de células B sanas e hipogammaglobulinemia. La pérdida prolongada o transitoria de células B no patológicas suele ser bien tolerada, normalizando sus niveles en la mayoría de los pacientes cuando las células CAR-T van disminuyendo a lo largo del tratamiento[35]. Sin embargo, la aplasia y su consecuente disminución de inmunoglobulinas predispone a los pacientes a desarrollar infecciones oportunistas[36]. Por tanto, el manejo se hace con infusiones mensuales de inmunoglobulinas[36].

Linfohistiocitosis hematofagocítica

La linfohistiocitosis hematofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) abarca un grupo de trastornos inmunitarios graves caracterizados por hiperactivación de macrófagos y linfocitos, producción de citocinas proinflamatorias, infiltración de tejido linfohistiocítico y falla multiorgánica[37]. Los pacientes con SLC tienen características clínicas y hallazgos de laboratorio parecidos a LHH/SAM. El diagnóstico de LHH/SAM se hace si los niveles de ferritina aumentan por encima de 10,000 ng/ml durante la fase de SLC, típicamente en los primeros cinco días después de la infusión celular, sumado a disfunción orgánica severa que involucre hígado, riñón o pulmón. La presencia de hematofagocitosis en la biopsia de médula ósea también puede guiar el diagnóstico[5]. El tratamiento se enfoca en el uso de terapia anti-IL-6 y esteroides[5]. El pronóstico de esta complicación es pobre y habitualmente asocia la persistencia de las citopenias causadas por la quimioterapia de linfodepleción, especialmente aumentado el riesgo de complicaciones infecciosas o hemorrágicas.

Mecanismo de escape del tumor al tratamiento con células CAR-T

Una de las mayores ventajas que posee la terapia CAR-T en comparación con las terapias convencionales citotóxicas, es su actividad antitumoral continua a lo largo del tiempo. Una vez estimuladas las células T, tienen la habilidad de permanecer activas por décadas[3,16,23,38-40]. Su persistencia, sin embargo, no es universal en todos los pacientes. Los pacientes que presentan una pérdida temprana de las células CAR-T, típicamente demostrada por el retorno de las células B CD19+, se encuentran en un alto riesgo de relapso postratamiento[3,23,38,41]. La deficiencia intrínseca de las células T contra CD19 o una respuesta inmunitaria hacia los CAR scFv son uno de los principales mecanismos que pueden generar el fracaso de dicha terapia[22]. En ciertos casos, a pesar de conservar las células CAR-T, el relapso puede efectuarse debido a la expresión disminuida o ausente de la molécula de superficie CD19; o incluso por la presencia de variantes de *splicing* de CD19 que carecen de epítopos específicos para scFv[41,42].

En otras ocasiones, algunos tumores suelen expresar PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) o poseen células en el microambiente tumoral que pueden inhibir la proliferación y función efectora de las células CAR-T[43,44]. El uso de terapias combinadas que tengan como objetivo estas vías podrían mejorar los resultados en este tipo de pacientes. Dentro de las estrategias alternativas para mejorar la eficacia están la selección efectiva de las células T durante la producción e ingeniería de las células CAR-T otorgando vías adicionales de coestimulación, así como 4-1BBL o la secreción de citocinas como IL-12, la cual altera el microambiente tumoral[45,46].

Perspectiva hacia el futuro

En oncología

El uso de linfocitos T genéticamente modificados se enfrenta a grandes desafíos en su camino a transformar el panorama del tratamiento del cáncer[1]. Entre los desafíos más representativos se encuentran:

- Primero, proveer capacitación constante a todo el personal sanitario en las instituciones que busquen implementar el uso de las células CAR-T[1].
- Segundo, probar efectividad a largo plazo de generar remisión completa en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y linfomas B[2].
- Tercero, demostrar efectividad en el tratamiento de tumores sólidos[1,2].
- Cuarto, establecer métodos alternativos a CAR-T, como es el caso de la terapia con células NK, que podría ser considerada más segura que aquella de células CAR-T, ya que secretan IL-3 y factor estimulador de colonia de macrófago-granulocito, citocinas diferentes a las responsables del SLC[47,48].

En otras ramas de la medicina

Este nuevo tipo de terapia basada en transferencia de genes ha instaurado un amplio potencial para el futuro de la medicina moderna. Actualmente, la aplicación del principio de CAR-T en diferentes campos se encuentra en fase de investigación. Dentro de las posibles aplicaciones resaltan enfermedades infecciosas como la adquirida por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en donde se han encontrado resultados prometedores en estudios *in vitro*, requiriendo que sean reproducidos en modelos *in vivo* de latencia de VIH inducido por terapia antirretroviral[49]; procesos fibróticos por medio de la ablación de fibroblastos al dirigir las células CAR-T contra la proteína de activación de fibroblastos[50], en casos como fibrosis cardiaca[51]; trasplantes de órganos y autoinmunidad, en donde se ha demostrado que podrían ser usadas como células T regulatorias específicas de antígeno para ayudar a establecer tolerancia al trasplante y reestablecerla en enfermedades autoinmunes[1,52].

CAR-T alogénicos

El revolucionario desarrollo de estas terapias ha generado la necesidad de un acceso más rápido a los tratamientos, pero existe la limitación de ser necesario realizar una aféresis al paciente y esperar el tiempo de procesamiento como se ha mencionado antes. Además, el producto se extrae de pacientes cuyos sistemas inmunitarios se encuentra más agotados. Por este motivo se investiga activamente en el desarrollo de productos alogénicos. El reto radica en fabricar un producto igual o más eficaz, pero sin producir manifestaciones de enfermedad de injerto contra receptor. Una de las principales estrategias consiste en la modificación del receptor de linfocitos T[53].

Conclusiones

La terapia con linfocitos T con receptores quiméricos constituye un gran avance en el área de la oncohematología. Es la primera forma de terapia de transferencia génica diseñada para obtener aprobación comercial por la FDA. A pesar del alto nivel de complejidad para su elaboración, el uso de CAR-T está transformando el tratamiento contra el cáncer, especialmente en casos refractarios de linfomas B y leucemia linfoblástica aguda. Sus efectos adversos característicos, el SLC y el síndrome de neurotoxicidad, requieren que médicos y personal de hospitales estén correctamente capacitados y entrenados para su detección temprana y manejo oportuno. El principio inmunológico empleado por la terapia CAR-T está siendo investigado para diseñar terapias celulares dirigidas a condiciones como enfermedades autoinmunes, VIH y fibrosis secundaria a insuficiencia cardiaca. Esperamos que, en un futuro no muy distante, estas terapias puedan implementarse también en centros especializados a lo largo de América Latina.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med. 2018;379:64-73.
2. Salter AI, Pont MJ, Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. Blood. 2018;131:2621-9.

3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378:439-48.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017;377:2531-44.
5. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:47-62.
6. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. Curr Opin Immunol. 2009;21:215-23.
7. Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. Blood. 2000;96:1999-2001.
8. Hombach A, Wieczarkowiecz A, Marquardt T, Heuser C, Usai L, Pohl C, et al. Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3ζ signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3ζ signaling receptor molecule. J Immunol. 2004;173:695.
9. Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, DiGiusto D, Kalos M, Ostberg JR, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:1245-56.
10. van Bruggen JAC, Martens AWJ, Fraietta JA, Hofland T, Tonino SH, Eldering E, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair mitochondrial fitness in CD8+ T cells and impede CAR T-cell efficacy. Blood. 2019;134:44-58.
11. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380:45-56.
12. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-42.
13. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua A, Perales M-A. Células CAR T: el futuro ya es presente. Med Clin (Barc). 2019;152:281-6.
14. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2014;6:224ra25.
15. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371:1507-17.
16. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2015;385:517-28.
17. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. Blood. 2010;116:4099-102.
18. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. Mol Ther. 2017;25:2245-53.
19. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. J Clin Oncol. 2017;35:1803-13.
20. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. J Clin Oncol. 2017;35:3010-20.
21. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8 + and CD4 + CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Sci Transl Med. 2016;8:355ra116.
22. 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;126:2123-38.
23. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent to treat leukemia remission by CD19CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood. 2017;129:3322-31.
24. North RJ. Cyclophosphamide-facilitated adoptive immunotherapy of an established tumor depends on elimination of tumor-induced suppressor T cells. J Exp Med. 1982;155:1063-74.
25. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8 + T cells. J Exp Med. 2005;202:907-12.
26. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2017;377:2545-54.
27. Savoldo B, Ramos CA, Liu E, Mims MP, Keating MJ, Carrum G, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. J Clin Invest. 2011;121:1822-6.
28. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130:1800-8.
29. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T Cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. Sci Transl Med. 2011;3:95ra73.
30. Zou Y, Xu W, Li J. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. J Hematol Oncol. 2018;11:130.
31. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. Blood. 2017;130:2295-306.
32. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124:188-95.
33. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer J. 2014;20:119-22.
34. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. Cancer Discov. 2017;7:1404-19.
35. Paszkiewicz PJ, Fräßle SP, Srivastava S, Sommermeyer D, Hudecek M, Drexler I, et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. J Clin Invest. 2016;126:4262-72.
36. Gutierrez C, McEvoy C, Mead E, Stephens RS, Munshi L, Detsky ME, et al. Management of the critically ill adult chimeric antigen receptor-T cell therapy patient: A critical care perspective. Crit Care Med. 2018;46:1402-10.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383:1503-16.
38. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. Blood. 2019;133:1652-63.
39. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med. 2013;5:177ra38.
40. Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med. 2015;7:303ra139.
41. Walsh Z, Yang Y, Kohler ME. Immunobiology of chimeric antigen receptor T cells and novel designs. Immunol Rev. 2019;290:100-13.
42. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. Cancer Discov. 2015;5:1282-95.
43. Azzaoui I, Uhel F, Rossille D, Pangault C, Dulong J, Le Priol J, et al. T-cell defect in diffuse large B-cell lymphomas involves expansion of myeloid-derived suppressor cells. Blood. 2016;128:1081-92.
44. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. Blood. 2018;131:68-83.
45. Stephan MT, Ponomarev V, Brentjens RJ, Chang AH, Dobrenkov KV, Heller G, et al. T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transcostimulation, resulting in potent tumor rejection. Nat Med. 2007;13:1440-9.
46. Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, Imperato GH, Tedder TF, Sadelain M,et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. Blood. 2012;119:4133-41.
47. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. Cancer Lett. 2020;472:175-180.
48. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R,et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. N Engl J Med. 2020;382:545-53.
49. Wagner TA. Quarter century of anti-HIV CAR T cells. Curr HIV/AIDS Rep. 2018;15:147-54.
50. Hampton T. Exploring the potential of CAR-T therapy for heart failure. JAMA. 2019;322:2066.
51. Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, Hancock AS, Leibowitz MS, Li L, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells. Nature. 2019;573:430-3.
52. Kitching AR, Jaw J. Chimeric antigen receptor T (CAR T) cells: another cancer therapy with potential applications in kidney disease and transplantation? Kidney Int. 2018;94:4-6.
53. Townsend MH, Bennion K, Robison RA, O'Neill KL. Paving the way towards universal treatment with allogenic T cells. Immunol Res. 2020;68:63-70. https://doi.org/10.1007/s12026-020-09119-7