

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

CURRENT STATUS OF CAR-T CELL TREATMENT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

A. Urbano-Ispizua

Director del Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor de Medicina, Universidad de Barcelona

Muchos de nosotros hemos afrontado a lo largo de nuestras carreras profesionales la frustración de no poder curar a pacientes con leucemias agudas que eran refractarias a los tratamientos convencionales. A muchos de estos pacientes les sometíamos a un trasplante alogénico de progenitores hemopoéticos (alo-TPH), el tratamiento más intensivo que disponemos en el armamentario de la hematología. Su efecto curativo se basa en el tratamiento erradicador de una quimioterapia o radioterapia muy intensiva, muy próxima a la máxima tolerada por el organismo, y al efecto antileucémico de las células linfoides que se administran junto a los progenitores hemopoéticos. Por desgracia, el alo-TPH es muy tóxico en estas situaciones, y muchos pacientes fallecen debido al trasplante en sí. Por otra parte, en estos pacientes con leucemias agudas refractarias, el ataque inmune provocado por los linfocitos del donante no es lo suficientemente potente como para erradicar las células malignas. Para empeorar las cosas, el ataque de los linfocitos contra las células leucémicas no es específico, sino que éstos atacan tejidos sanos del paciente causando daños graves y duraderos en forma de la denominada “enfermedad de injerto contra huésped”.

Desde hace años hemos aprendido a modificar genéticamente las células T del propio paciente, introduciéndoles un segmento genético denominado *chimeric antigen receptor* (CAR) para hacerlas más potentes y más selectivas contra la célula tumoral. Una versión de estas células T modificadas genéticamente se llama terapia de células T CAR, o CART. La historia de Emily Whitehead, una niña con una leucemia aguda linfoblástica (LAL) refractaria tratada con éxito hace 7,5 años en la Universidad de Pensilvania (1), mostró que las CART dirigidas contra una proteína presente en la superficie de los linfoblastos y denominada CD19 (células CART19) tenían una potencia y especificidad antileucémica impresionantes. Este resultado se confirmó en una serie de pacientes con LAL que eran refractarios a todo tratamiento o que estaban en recaída tras haberseles sometido a un alo-TPH (LAL R/R). Así, las células CART19 administradas a pacientes con LAL R/R alcanzaron tasas de remisión superiores al 80% y una supervivencia libre de enfermedad a los dos años que oscila entre el 35 y el 50%. (2-6) En nuestra propia experiencia en el Hospital Clínic de Barcelona administrando a 40 pacientes con LAL R/R un CAR19 propio, el ARI1,

hemos observado una tasa de remisión y de supervivencia libre de enfermedad al año (50%) idéntica a lo publicado por grupos chinos y americanos.

Hoy en día, por tanto, está bien establecido que con una sola infusión de células CART19 autólogas es suficiente para lograr estos excelentes resultados con una toxicidad manejable en la mayoría de los pacientes. Es de destacar que los efectos secundarios asociados a las células CART, principalmente el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociada a las células efectoras inmunes, siguen siendo motivo de preocupación, aunque en general son reversibles y causan muy pocas secuelas a largo plazo. La mortalidad asociada al procedimiento es de un 3% y un 20% de los pacientes tienen que ser atendidos en cuidados intensivos. Estas complicaciones tienden a ser menos frecuentes y menos severas a medida que estamos aprendiendo como prevenirlas y tratarlas de forma precoz. Las unidades de hematología de España con experiencia en tratar pacientes con alo-TPH están más que capacitadas para realizar este procedimiento y manejar las complicaciones referidas.

En la LAL, la recaída de la enfermedad sigue siendo el talón de Aquiles de la terapia con células CART19. Así, una proporción significativa de pacientes con LAL R/R, que van del 30 al 60%, recaen (2-6) después de haber obtenido una remisión completa con CART19. Hay dos mecanismos posibles para explicar este fenómeno. Uno es la pérdida temprana de células CART19, que en general se asocia a recaídas de la LAL en las que los linfoblastos siguen expresando CD19. El segundo mecanismo probablemente es causado por una presión fuerte y persistente de las células CART19 sobre los linfoblastos CD19 positivos. Este hecho lleva a la selección natural de las células tumorales que no expresan CD19, y en consecuencia a la posterior recaída por pérdida de la diana del CAR19 en las células leucémicas. Estas células tumorales negativas para CD19 generalmente expresan otra proteína en su superficie, la CD22, para la que se pueden preparar CARTs específicos (7). Estos pacientes con linfoblastos CD19 negativos y CD22 positivos aún pueden entrar nuevamente en remisión después de recibir células CART22 (8) pero desafortunadamente, una proporción significativa de ellos finalmente experimenta una recaída con linfoblastos CD22 negativos o bajos en CD22.

Autor para la correspondencia

A. Urbano-Ispizua

Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

Uno de los motivos por los que los linfoblastos escapan al ataque de los CAR19 es la gran heterogeneidad clonal presente en paciente con enfermedad muy avanzada. Dentro de esta heterogeneidad, habrá clonas que no expresen CD19 ni CD22, y que tengan por tanto una ventaja natural para poder proliferar sin ser atacadas por el CAR19. Por ello, en el momento actual se preconiza el uso precoz de los CAR19. De hecho, ya está en marcha un ensayo clínico con CAR19 para pacientes con LAL que en primera línea no alcanzan una respuesta completa. También se está investigando como mejorar la eficacia del CAR19, incluido una mayor afinidad por el antígeno objetivo, o el empleo de CARTs bivalentes (un CAR con dos dominios de unión a la diana, algunos de los cuales ya se están probando en ensayos clínicos), o el empleo de subpoblaciones de células T más potentes y persistentes (9). Ciertamente, se necesitarán ensayos clínicos bien diseñados para dilucidar la mejor opción para esta población de pacientes con LAL de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, 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(9967):517-528.
2. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-459.
3. Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia*. 2017;31(12):2587-2593.
4. Maude SL, Frey N, Sha PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.
5. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, 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.
6. 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.
7. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24(1):20-28.
8. Qin H, Ramakrishna S, Nguyen S, et al. Preclinical development of bivalent chimeric antigen receptor targeting both CD19 and CD22. *Mol Ther Oncolytics*. 2018;11:127-137.
9. Shah NN and Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):372-385.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Urbano-Ispizua G.

Tratamiento con células CAR-T en la leucemia aguda linfoblástica

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (01) · páginas 8–9

DOI: 10.32440/ar.2020.137.01.ed01