

RETOS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS T DE RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T) PARA ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

AUTOR: PAOLA LARIZZA HERNÁNDEZ VERGARA

RESUMEN

La terapia con células T de receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés, chimeric antigen receptor of T cell) ha revolucionado el tratamiento de enfermedades hematológicas, destacando su efectividad en linfomas No Hodgkin, leucemias linfocíticas agudas estirpe B y mieloma múltiple. Se obtiene al modificar genéticamente células T extraídas de la sangre periférica de un donador, las cuales se infunden al paciente después de un tratamiento linfodepletivo. El dilema en su uso radica en los riesgos de toxicidades severas, entre ellas el síndrome de liberación de citocinas (CRS), que causa fiebre, fatiga y puede llegar a falla múltiple orgánica; el síndrome de encefalopatía relacionado a células CAR-T (CRES) que dentro de las manifestaciones de la neurotoxicidad puede incluir convulsiones y alteraciones en la consciencia. El manejo de CRS incluye el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal.

INTRODUCCIÓN

La terapia con células CAR-T es uno de los grandes avances de tratamientos inmunológicos que nos han permitido revolucionar los tratamientos de enfermedades hematológicas, destacando sus efectos antineoplásicos a largo plazo con mayor especificidad de objetivo terapéutico, la terapia se utiliza mayormente para neoplasias hematolinfoides de estirpe B.

Las células CAR-T se obtienen de la sangre periférica de un donador, esta sangre es filtrada para obtener únicamente linfocitos T, posteriormente se les induce la expresión in vitro de receptor de antígeno quimérico, además se elimina la alorreactividad alogénica de las células T del donador, haciendo más segura la administración para los pacientes. Aún así el paciente recibe terapia linfodepletiva previo a la infusión de esta terapia modificada genéticamente.

Se requieren 3 meses para completar la terapia. Se exige una evaluación exhaustiva del paciente para determinar si es un candidato adecuado a este tipo de terapia, puede ser muy estresante para el cuerpo recibir las células CAR-T. Dentro de los factores a considerar se encuentra la salud del corazón, pulmones, riñones e hígado, además de la edad, aunque se ha utilizado la terapia en personas mayores de 90 años y niños de hasta 10 años.

AVANCES E IMPLICACIONES

A la fecha de abril del 2023, seis tipos de terapias de células CAR-T han sido aprobadas. Estos tratamientos se utilizan sobre todo para Linfomas No Hodgkin (NHL), leucemias linfocíticas agudas estirpe B refractarias o con recaídas (R/R B-ALL) y Mieloma Múltiple (MM).

Uno de los blanco terapéuticos más comunes de la terapia de células CAR-T es CD19, glicoproteína de membrana expresada en casi todas las etapas de los linfocitos B.

No obstante, algunos de los obstáculos son las toxicidades potencialmente mortales y la limitada infiltración de tumor. Entre las toxicidades más severas encontramos falla orgánica múltiple, sepsis, coagulación diseminada intravascular (DIC) y el síndrome de liberación de citocinas (CRS); esta última es la toxicidad más común por terapia de células CAR-T, debido a un incremento exacerbado de citocinas. Las manifestaciones más comunes son fiebre, fatiga, mialgia, hipoxia e incluso falla orgánica; dependiendo del grado de CRS se adoptan los diferentes modelos de tratamientos, el mediador principal es la interleucina 6 (IL-6), por lo que el manejo es con tocilizumab, que bloquea la señal a través del receptor de IL-6.

Puede provocar además CRES que puede acompañarse o ser precedida de CRS. Las manifestaciones tempranas son temblor, afasia, apraxia, disgrafía y las mayormente identificables de esta neurotoxicidad son delirium con preservación del estado de alerta, convulsiones y encefalopatías. Aunque no se conoce el mecanismo exacto fisiopatológico se asocia a la actividad directa de las células CAR-T y citocinas inflamatorias. El manejo se basa en corticosteroides para controlar los casos que presentan edema cerebral.

Cabe mencionar que la terapia con células CAR-T fue para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), estas células modificadas poseen un gran potencial de dirigirse a las células infectadas durante la terapia antirretroviral. Otros virus como Hepatitis B y C también han sido tratados con esta terapia dirigiéndose a proteínas virales específicas.

Los nuevos avances en la medicina nos han permitido identificar nuevos blancos terapéuticos que podrían permitirnos darle otras aplicaciones clínicas a la terapia con células CAR-T. Actualmente ha demostrado resultados significativos para aliviar los síntomas autoinmunes del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con pocos efectos adversos. Estudios recientes en ratones demuestran reducción en patologías como fibrosis cardíaca y hepática.

CONCLUSIÓN

La aprobación de la terapia con células CAR-T ha traído enormes beneficios a pacientes con neoplasias previamente incurables, no obstante se debe llevar un seguimiento riguroso para el manejo de las posibles toxicidades, además se debe continuar la investigación de los mecanismos subyacentes de las complicaciones para obtener mayores beneficios de esta prometedora inmunoterapia.

Los resultados de las células CAR-T han inspirado a los científicos a explorar los límites terapéuticos en enfermedades autoinmunes. Recientemente se ha buscado modificar la expresión de receptores de otras células del sistema inmune como las células asesinas naturales (NK), macrófagos y neutrófilos. Las células NK han demostrado respuestas satisfactorias en el ser humano al probar este tipo de modificación genética. Sin embargo la terapia CAR-NK muestra mayores limitaciones en vida media y proliferación a comparación de la terapia CAR-T, además de la memoria celular. Se espera que la investigación continúe y se puedan superar los retos que implica el diseño, la selección del paciente y los efectos adversos, además de profundizar en el beneficio que se observa en las enfermedades autoinmunes como el LES.

REFERENCIAS

1. Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal*, 11(4), 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
2. Zhang, X., Zhu, L., Zhang, H., Chen, S., & Xiao, Y. (2022). CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Frontiers in immunology*, 13, 927153. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927153>
3. Chohan, K. L., Siegler, E. L., & Kenderian, S. S. (2023). CAR-T Cell Therapy: The Efficacy and Toxicity Balance. *Current hematologic malignancy reports*, 18(2), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s11899-023-00687-7>
4. Lin, H., Cheng, J., Mu, W., Zhou, J., & Zhu, L. (2021). Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. *Frontiers in immunology*, 12, 744823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823>
5. Campos-Gonzalez, G., Martinez-Picado, J., Velasco-Hernandez, T., & Salgado, M. (2023). Opportunities for CAR-T Cell Immunotherapy in HIV Cure. *Viruses*, 15(3), 789. <https://doi.org/10.3390/v15030789>
6. Cynthia Demarco. (2023). Need CAR-T cell therapy? Here is what to expect. MD Anderson Cancer Center. University of Texas. <https://www.mdanderson.org/cancer-wise/need-car-t-cell-therapy--here-is-what-to-expect-what-happens-during-car-t-cell-therapy.h00-159615489.html>
7. Mitra, A., Barua, A., Huang, L., Ganguly, S., Feng, Q., & He, B. (2023). From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Frontiers in immunology*, 14, 1188049. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>
8. Rust, B. J., Kiem, H. P., & Uldrick, T. S. (2020). CAR T-cell therapy for cancer and HIV through novel approaches to HIV-associated haematological malignancies. *The Lancet. Haematology*, 7(9), e690–e696. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30142-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30142-3)
9. Buck, A. M., Deveau, T. M., Henrich, T. J., & Deitchman, A. N. (2023). Challenges in HIV-Latent Reservoir and Target Cell Quantification in CAR-T Cell and Other Lentiviral Gene Modifying HIV Cure Strategies. *Viruses*, 15(5), 1126. <https://doi.org/10.3390/v15051126>
10. Kotch, C., Barrett, D., & Teachey, D. T. (2019). Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert review of clinical immunology*, 15(8), 813–822. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.162990>