

# Aplicaciones clínicas de células T con receptores quiméricos antigénicos modificados (CAR-T)

## Clinical Applications of T Cells with Modified Chimeric Antigen Receptors

Patricio Duarte

Sección Hematología y Unidad de Trasplante de Médula Ósea,  
Departamento de Medicina Interna, CEMIC. Buenos Aires

*pduarte@cemic.edu.ar*

Fecha de recepción: 27/08/2014  
Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA  
Número Extraordinario: 32-34  
Octubre 2014

Palabras claves: receptores de antígenos quiméricos  
células T modificadas  
neoplasias linfoides

Keywords: chimeric antigen receptors,  
modified T cells,  
lymphoid neoplasms

Las células T dirigidas a blancos específicos antigénicos con receptores quiméricos antigénicos modificados (CAR-T) están emergiendo como terapias efectivas para las neoplasias hematológicas.

La infusión de CAR-T permite no sólo una rápida acción citotóxica similar al efecto de los quimioterápicos o de otras terapias dirigidas, sino también la posibilidad de un control de enfermedad a largo plazo gracias a un fenómeno de vigilancia inmunológica<sup>(1)</sup>.

La mayoría de los estudios clínicos publicados con CAR-T utilizaron como blanco al CD19 o CD20 de las neoplasias B tanto maduras como inmaduras. No existe aún un consenso respecto a los protocolos de tratamiento, el diseño de las CAR-T, las condiciones de cultivo de las células T, ni en el momento óptimo de la administración de CAR-T respecto a la terapia estándar<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que las

CAR-T expresan niveles elevados de receptores quiméricos antigénicos pre-infusión, posteriormente se expanden y persisten en el organismo por varias semanas. Se han comunicado respuestas globales y completas para leucemia linfoblástica siendo algo menores para leucemia linfática crónica o linfomas indolentes<sup>(1, 3)</sup>. En la **Tabla 1** se resumen algunos de los estudios pioneros con CAR-T.

Las menores respuestas en las neoplasias B maduras podrían atribuirse a efectos inhibitorios del microambiente tumoral, duración y tipo de tratamientos recibidos previamente, composición de las CAR-T infundidas, y diferencias en las sub-poblaciones linfocitarias de los productos infundidos<sup>(1)</sup>.

La expresión de un número adecuado de receptores quiméricos antigénicos adecuado en las superficies de las CAR-T sería un requisito para lograr una adecuada respuesta terapéutica. Además, la detección in vivo de la población de CAR-T infundida también

sería necesaria para lograr mejores respuestas al tratamiento<sup>(1-3,10)</sup>.

Las dosis de CAR-T infundidas varían desde 1,4 x 10<sup>5</sup> /kg hasta 3 x 10<sup>7</sup> /kg, pero debido a la capacidad de expansión in vivo de estas células, dosis muy bajas de CAR-T podrían ser efectivas. Se está explorando la aplicación de CAR-T como tratamiento de primera línea en diferentes neoplasias B, como terapia previa al alotrasplante de células madres hematopoyéticas y como terapia en la recaída post trasplante<sup>(1,2)</sup>.

La terapia con CAR-T no se encuentra libre de eventos adversos. Han sido comunicadas reacciones de hipersensibilidad, síndrome confusional, convulsiones, deterioro del sensorio, hipertermia maligna, síndromes de “tormenta” de citoquinas y síndrome hemofagocítico. También han sido descritos casos de aplasia de células B complicados con infecciones

sistémicas severas<sup>(1-3, 10)</sup>.

### Conclusiones

La inmunoterapia para el cáncer ha progresado considerablemente en los últimos años, basada en el desarrollo de células T modificadas genéticamente. Todavía deben resolverse algunos interrogantes, tanto en la manipulación y desarrollo in vitro como en la aplicación clínica de estas células, antes de considerar la terapia con CAR-T un tratamiento estándar. A su vez, los eventos adversos serios asociados a esta terapia pueden ser una limitante para el uso universal de CAR-T. Finalmente, el objetivo final de la terapia con CAR-T sería proporcionar vigilancia tumoral contra la progresión de enfermedad con el menor daño colateral a tejidos normales. Lo mejor, tal vez esté por llegar.

**Tabla 1:** Estudios pioneros con CAR-T

Referencia	Antígeno blanco	Dosis de CAR-T	Patología (n)	Respuestas (n)
Till B y col <sup>4</sup>	CD 20	1-3,3 x 10 <sup>8</sup> /m <sup>2</sup>	LNH i: 7	RC: 2 RP: 1 EE: 4
Jensen MC y col <sup>5</sup>	CD 19 CD 20	1-2 x 10 <sup>8</sup> /m <sup>2</sup>	LF: 2 LDCGB: 2	RC: 2 RP: 2
Brentjens RJ y col <sup>6</sup>	CD 19	0,4-3 x 10 <sup>7</sup> /kg	LLC: 8	RP: 2 EE: 4 EP: 2
Kochenderfer JN y col <sup>7</sup>	CD 19	0,3-3 x 10 <sup>7</sup> /kg	LNH i: 8	RP: 6 EE: 1 EP: 1
Grupp SA y col <sup>8</sup>	CD 19	1,4 x 10 <sup>6</sup> /kg a 1,2 x 10 <sup>7</sup> /kg	LLA: 2	RC: 2
Kochenderfer JN y col <sup>9</sup>	CD 19	0,4-7,8 x 10 <sup>6</sup> /kg	LLC: 4 LM: 4 LDCGB: 2 (post alotrasplante)	RC: 1 RP: 1 EE: 6 EP: 2

LNH i: linfoma no Hodgkin indolente, LF: linfoma folicular, LDCGB: linfoma difuso de células grandes B, LLC: leucemia linfática crónica, LLA: leucemia linfoblástica, LM: linfoma del manto. RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva.

### Bibliografía

1. Maus M, Grupp S, Porter D, June C. Antibody modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. Blood. 2014; 123: 2625-2635

**Declaración de conflictos de interés:**  
El autor declara no poseer conflictos de interés.

2. Fujiwara H. Adoptive T-cell therapy for hematological malignancies using T cells genetically modified to express tumor antigen-specific receptors. *Int J Hematol.* 2014; 99: 123-133
3. Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity.* 2013; 39: 49-60
4. Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood.* 2008;112(6):2261-2271.
5. Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, 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(9):1245-1256.
6. Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, 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):4817-4828.
7. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, 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(20):4099-4102.
8. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acutelymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1509-1518.
9. Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, et al. Donor-derived CD19- targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;122(25):4129-4139.
10. Riddell SR, Jensen MC, June CH. Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells: Clinical Translation in Stem Cell Transplantation and Beyond. 2013; 19: S2-S5.