

Revisión

## El farmacéutico, siempre al tanto de las innovaciones terapéuticas: las células CAR-T

The pharmacist, always aware of therapeutic innovations: CAR-T

Zaragoza F\*, Zaragoza C

Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. España

\*Correspondencia: francisco.zaragoza@uah.es

Recibido: 03.07.20; aceptado: 08.07.20

**Resumen:** En el presente trabajo se ha realizado una recopilación reciente sobre la terapia a base de células CAR-T, sustentada en buena parte, en experiencias farmacológicas propias de los autores. Adicionalmente, se relacionan algunos de sus efectos negativos con aplicaciones provechosas que se extraen para el tratamiento de Covid-19.

**Abstract:** In this work, a recent compilation has been made on CAR-T cell-based therapy, taken mostly on the authors' own pharmacological experiences. Additionally, some of its negative effects are related to beneficial applications extracted on Covid-19 treatment.

**Palabras clave:** CAR-T, citoquinas, Covid-19. **Keywords:** CAR-T, cytokines, Covid-19.

Desde sus comienzos, el año 2020 está siendo diferente en su sentido socio-sanitario. Es evidente que las infecciones por SARS-CoV-2 han revolucionado lo revolucionario desde el punto de vista terapéutico, no solo por la novedad intrínseca de la propia COVID-19, sino porque ha provocado una auténtica convulsión en la carrera para hallar nuevos fármacos que, controlando la infección, salven vidas antes de la elaboración adecuada de la vacuna.

En este punto hemos de insistir, como farmacéuticos, para utilizar nuestros conocimientos sobre medicamentos, optimizar la capacidad de relación y, sobre todo, el sentido común.

Analicemos estas afirmaciones.

En el trascurso de 2015 a 2019, veíamos cómo diferentes compañías farmacéuticas iban introduciendo algo absolutamente innovador

en el tratamiento del cáncer. Me refiero a ciertos anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear receptores inhibidores de linfocitos T (anti-PD1) o para unirse al ligando de las células tumorales (anti-PDL1). Son los que familiarmente se denominaron bloqueantes de "check-point" o bloqueantes de puntos control. Algunos tumores generan un ligando que, uniéndose a uno de estos puntos de las células T, anulan su capacidad inmunogénica. Pero la administración de uno de estos antagonistas hace revivir al linfocito T, permitiéndole que luche contra el tumor, ya que la inhibición de un inhibidor se traduce en estimulación. En definitiva, se trata de una activación inmunológica con excelentes resultados que brinda nuevas (o ya no tan nuevas) perspectivas en cáncer.

Poco tiempo antes se había iniciado una cruzada anti-hepatitis C con la introducción de los inhibidores de la polimerasa del ARN del virus (VHC) como el sofosbuvir y los que vinieron

inmediatamente después, que cambiaron el paradigma del tratamiento de la enfermedad puesto que ofrecen curación aproximadamente en un 98% de los pacientes, evitando trasplantes, ingresos innecesarios, patologías concomitantes, etc.

Por cierto, parece que a algunos sectores les preocupa el impacto sobre los presupuestos con estas terapias que estamos comentando, pero aún no hemos visto estudios económicos a medio plazo sobre el ahorro que ha supuesto su introducción en terapéutica, por no hablar de las vidas humanas que están salvando ambos grupos de fármacos.

Pues bien, mientras contemplamos estos hallazgos y cuando apenas hemos tenido tiempo de aprender sus mecanismos de acción y sus cualidades, irrumpen en terapéutica los tratamientos antineoplásicos llevados a cabo con las denominadas células CAR-T o linfocitos T modificados por terapia celular adoptiva, que forma parte de las conocidas como Terapias Avanzadas.

De estas últimas hemos oído muchas cosas y leído muchos artículos, pero no se han registrado hasta recientemente auténticos medicamentos. Si acaso, alguno de terapia celular que tuvo escaso éxito.

Las disposiciones legales contemplan tres tipos de Terapias Avanzadas: Medicamentos de terapia celular somática, Medicamentos de terapia génica y Productos de ingeniería tisular, incluyendo también los medicamentos combinados de terapia avanzada.

La terapia celular somática es la que ha avanzado más tempranamente. Consiste en la administración de células dirigidas a restaurar funciones o a reparar tejido dañado, para lo cual se suelen elegir células madre embrionarias con el fin de restaurar lesiones como úlceras tórpidas cutáneas, enfermedades neurodegenerativas, cartílago en artrosis, miocitos en infarto de miocardio, etc.

En España, a lo largo de 2019, se han obtenido dos importantes medicamentos encuadrados en este concepto. De ellos, tal vez el más mediático ha sido el darvadstrocel, registrado como Alofisel®, que fue desarrollado por TiGenix y fabricado por Takeda íntegramente en nuestro país. Se trata de

células madre humanas alogénicas, expandidas y extraídas del tejido adiposo. Combate fístulas perianales y abdominales refractarias a otros tratamientos, generalmente en enfermedad de Crohn, administrándose directamente en el tracto fistuloso.

El segundo medicamento de este tipo al que aludimos es algo diferente al anterior, pero comparte su funcionamiento. Es el llamado NC-1, que se emplea para el tratamiento de las lesiones medulares traumáticas con el fin de minimizar sus secuelas. Fue obtenido en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid y está formado por células mesenquimales troncales adultas, autólogas, de médula ósea y de plasma humano.

Estos medicamentos forman parte del arsenal terapéutico, aunque parezcan ser muy especiales, y tendremos que irnos acostumbrando a ellos e incluirlos de modo natural en nuestros estudios independientemente del lugar de ejercicio profesional.

Ocurre igual que con los biofármacos que, habiendo alcanzado un alto grado de seguridad, la mayoría de ellos se administran en régimen ambulatorio, por lo que conviene conocerlos en profundidad para saber sus peculiaridades, sus posibles interacciones y las reacciones adversas que puede generar su administración, ya que el paciente, una vez que ha retirado su producto del hospital, suele hacer vida normal como cualquier otro y acudirá al farmacéutico.

**Células CAR-T.**- Forman parte de la denominada Inmunoterapia celular adoptiva, que consiste en manipular genéticamente las propias células de la inmunidad específica del organismo (linfocitos T) para que combatan a las células tumorales.

Dicho de otra manera, es un tipo de inmunoterapia en la que se emplean las células inmunitarias del propio paciente, es decir, los linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (siglas CAR) capaz de identificar y atacar a las células tumorales, con la ventaja de que las células T del propio paciente son extraídas previamente para ser modificadas y, luego, ser reintroducidas en el individuo enfermo, de modo que las células sanas no se ven afectadas.

Forman parte de las terapias personalizadas, de precisión o “a la carta”, como se les suele denominar en lenguaje coloquial. Últimamente se han convertido en la Terapia avanzada que más posibilidades brinda en el tratamiento curativo del cáncer.

A *priori*, presentan, al menos, las siguientes aportaciones y requerimientos:

- Resultados espectaculares en determinados tipos de cáncer.
- Selectividad de actuación sin afectar a las células del organismo, puesto que consiste en extraer linfocitos del propio paciente para modificarlos genéticamente *ex-vivo* e introducirlos en la sangre del propio paciente.
- Administración única.
- Experiencia en el manejo de las posibles reacciones adversas.

Pero, ¿cómo surgió la idea de esta manipulación celular y qué receptor se debe incluir? Todo hay que examinarlo en un contexto histórico donde el desarrollo de la Biología molecular y la Biotecnología jugaron un papel crucial. Por un lado, la primera comenzó a ofrecernos la posibilidad de reprogramar genes mediante una transfección vírica, de modo que se pudieran transformar los ácidos nucleicos de los genes para dar órdenes que se traduzcan en la expresión de un receptor de membrana previamente diseñado como un anticuerpo quimérico, que fuera capaz de unirse específicamente a algún antígeno de membrana de las células tumorales. En este caso, se diseñó para que se uniera (interceptándolo) a un CD-19. Recordemos que las siglas CD significan clúster o cúmulos de diferenciación, que son moléculas antigénicas marcadoras que el tumor, en este caso, expresa en su superficie celular. Hay muchos antígenos CD caracterizados y bien conocidos a los que la Biología molecular les asigna un número o algún signo, una vez que se identifican al menos con dos anticuerpos específicos monoclonales diferentes.

Pues bien, en 1989, Gros, Woks y Echar lograron introducir una especificidad tipo anticuerpo dentro del receptor de la célula T. Los primeros linfocitos CAR-T comenzaron su andadura. Esta especificidad provenía del fragmento variable de

un anticuerpo monoclonal, por lo que se amplió considerablemente el número de antígenos tumorales que puede reconocer el linfocito T, de modo que el CAR puede proporcionar a los linfocitos la especificidad contra el antígeno que interese.

Pero, como todos los grandes descubrimientos, este ha ido acompañado de experiencias llamativas, como ocurrió hace años con las células He-La (Henrietta Lacks) inmortales de adenocarcinoma en la Universidad de John Hopkins. Tal vez sin ser tan llamativo como este hecho, en 2010, la niña Emily Whitehead salvó la vida cuando tenía 5 años, gracias a la administración de un CAR-T anti-CD19. Sufrió una leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída, sin alternativas terapéuticas. Esto ocurrió en la Universidad de Pensilvania y fue el inicio de una terapia de efectos rápidos, que está revolucionando al mundo por sus resultados y por las posibilidades que ofrece.

Por el momento, hay dos medicamentos autorizados por la EMA y la FDA: tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, indicados en LLA y en algunos linfomas, pero no pasará mucho tiempo hasta que veamos claros resultados en otros tumores de mal pronóstico, incluso sólidos.

De modo sucinto, diremos que la obtención de las células CAR-T no está al alcance de cualquier laboratorio; incluso requiere el envío de las células a un laboratorio especializado (por ejemplo, en la Universidad de Pensilvania), en el cual se realizan las actuaciones que describimos brevemente a continuación y que suelen tardar aproximadamente un mes.

La técnica consiste en extraer sangre del paciente por leucoaféresis, separando los linfocitos del resto de las células sanguíneas, con el fin de actuar solamente sobre aquellos. Para la transfección, se suelen emplear vectores víricos como lentivirus o retrovirus, con los que se ha adquirido una gran experiencia, y **que garantizan el mantenimiento de la expresión transgénica a largo plazo**, lo que se traduce en un hecho clave: la durabilidad del efecto por el diseño.

Este proceso necesita unas semanas en un biorreactor, lo que implica un alto coste para cumplir los elevados requerimientos de calidad

exigidos por las agencias reguladoras. En este punto entra el laboratorio externo especializado, que también incrementa el coste del proceso.

Una vez que los linfocitos T han sido modificados genéticamente, han de sufrir una expansión ex-vivo, con nutrientes, oxígeno e incubación adecuada (con criopreservación) para alcanzar el número de células idóneo para cada paciente. De este modo, una vez envasadas las células, el medicamento queda listo para su administración.

Durante este proceso, el paciente ha de estar un tiempo de espera en estrecha vigilancia, debiendo recibir una terapia depletiva a base de citostáticos, sincronizada con la llegada de su medicamento.

**Descripción esquemática de su actuación.-** Las células T, una vez administradas, reconocen a las células tumorales, se unen a ellas y las atacan induciéndolas apoptosis por varios mecanismos de los que se pueden derivar efectos adversos:

- Lisis de células tumorales asociadas al ligando FAS, que activa el programa de apoptosis.
- Liberación de citoquinas que inducen destrucción.
- Lisis de células tumorales por proteínas citotóxicas (granzima y perforina). Este mecanismo es sinérgico con los anteriores.

Este conjunto de actuaciones puede ocasionar efectos adversos que se han de tratar específicamente, por lo que el farmacéutico debe conocerlos para realizar una adecuada atención farmacéutica. Los más importantes son:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC).
- Síndrome de lisis tumoral.
- Toxicidad neurológica.
- Aplasia de células B.
- Reacciones anafilácticas.

El SLC es, sin duda, el más importante y de cuyo conocimiento podemos sacar provecho si lo orientamos hacia otras patologías como veremos enseguida.

Obedece a una liberación explosiva de citoquinas por los linfocitos T y los macrófagos, por la presencia del receptor nuevo incorporado; de las citoquinas que se liberan, la que más intensamente lo hace es la IL-6 que presenta propiedades inflamatorias muy potentes, sobre todo en el árbol respiratorio. Los síntomas de dicha tormenta son: baja saturación de oxígeno, disnea, fiebre, taquicardia, fatiga, miastenia, confusión, trastornos de la coagulación, disociación de la hemoglobina con aumento de ferritina e insuficiencia renal. El tratamiento adecuado consiste en administrar fármacos como tocilizumab, siltuximab o sarilumab, dado que son anti-IL-6.

El empleo de corticoides no parece apropiado en este caso por el riesgo de provocar la pérdida de linfocitos-T.

**Relación con COVID-19.-** En este punto llamamos la atención por la coincidencia de dichos efectos adversos con los que produce SARS-CoV-2. En efecto, los síntomas respiratorios que produce esta variedad de coronavirus que estamos padeciendo en el Mundo como una pandemia, **coinciden claramente con los descritos para las CAR-T**, ya que en ambos casos obedecen a un síndrome de liberación de citoquinas (especialmente IL-6), por lo que sería muy aconsejable que los enfermos de COVID-19 fueran tratados con antagonistas de IL-6 como tocilizumab, sirolumab o, mejor aún, con un antagonista de la propia IL-6 como siltuximab, aunque originariamente tengan otras indicaciones.

Recordemos reiterativamente que los síntomas comunes que sufren ambos tipos de pacientes son: hipoxia, disnea, fatiga, dolores musculares, fiebre, ferritina elevada, trastornos de la coagulación (que requieren altas dosis de heparina de bajo p.m.), etc. Pues bien, **en el caso de COVID-19**, a parte de fármacos antagonistas de IL-6, **los corticoides potentes como dexametasona, podrían suplirlos con éxito**, puesto que lo que se desea es un efecto inmunodepresor sobre las células T.

No olvidemos estos temas ante un posible rebrote de COVID.

## Referencias bibliográficas

- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther - Oncolytics*. 2016;3:16011. doi:10.1038/mto.2016.11
- Gross G, Gorochov G, Waks T, Eshhar Z. Generation of Effector T Cells Expressing Chimeric T Cell Receptor With Antibody Type-Specificity. *Transplant Proc*. 1989;21(1 Pt 1):127-30.
- Hannah E. Hughes-Parry, Ryan S. Cross and Misty R. Jenkins. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells *Int J Mol Sci* 2020;21(1):204. <https://doi.org/10.3390/ijms21010204>
- Li D, Li X, Zhou WL, Huang Y, Liang X, Jiang L, Yang X, Sun J, Li Z, Han WD, Wang W. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Tar*. 2019;4:35. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0070-9>
- Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(1):5-18.
- Santomasso B, Bachier C, Westin J, Rezvani K, Shpall EJ. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:433-44.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucele CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
- Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:15-24.
- van der Stegen S, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14:499–509. <https://doi.org/10.1038/nrd4597>

Este trabajo debe ser citado como:

Zaragoza F, Zaragoza C. El farmacéutico, siempre al tanto de las innovaciones terapéuticas: las células CAR-T. *Rev Esp Cien Farm*. 2020;1(1):13-17.