

# PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO BASADO EN CAR T CELLS

Autora: Almudena Castro Frontiñán. Julio 2019

## INTRODUCCIÓN

Las bases del tratamiento antitumoral actualmente son la cirugía, quimioterapia y radioterapia → Poco selectivo y tóxico

### OBJETIVOS

- ✓ Describir la estructura, la obtención y las indicaciones terapéuticas de las células T CAR.
- ✓ Estudiar los mecanismos de toxicidad y resistencia a la terapia.
- ✓ Revisar avances en tumores sólidos

### MATERIAL Y MÉTODOS:

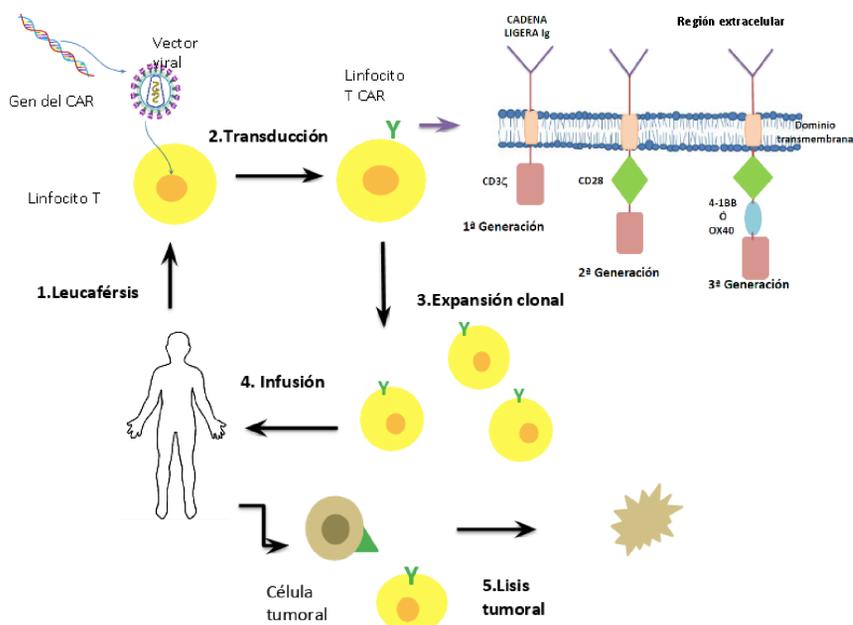
Se realizó una búsqueda bibliográfica, las fuentes citadas se detallan en la bibliografía



## INMUNOTERAPIA

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ✓ OBTENCIÓN DE LAS CÉLULAS T CAR



### ✓ INDICACIONES DE LOS LINFOCITOS T CAR ANTI-CD19

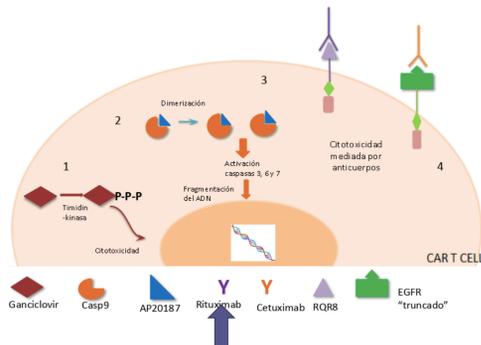
	LLA-B	LBDCG**
<b>Tratamiento de linfodepleción</b>	Fludarabina 30mg/m <sup>2</sup> diario durante 4 días Y ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> diario durante 2 días*	Fludarabina 25mg/m <sup>2</sup> diario durante 3 días Y ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> diario durante 3 días*
<b>TGR (IC 95%)</b>	81,3% (70,7-89,4)	44,6% (33-57 %)
<b>TRC (%)</b>	60	34
<b>SG a los 12 meses</b>	76,4 %	45,1%
<b>SLE (IC 95%)</b>	50,5% (41,1-72,5)	IND

Resultados de los ensayos ELIANA y JULIET en fase II. \*En caso de cistitis hemorrágica por ciclofosfamida se aconseja citarabina (500 mg/m<sup>2</sup> diario durante 2 días) más etopósido (150 mg/m<sup>2</sup> diario durante tres días). \*\* El 80% de los pacientes incluidos en el estudio padecían LBDCG primario, el 20% restante linfoma folicular transformado (LFT) (los resultados corresponden al primer grupo de pacientes) TGR, tasa global de respuesta; TRC, tasa de respuestas completas; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IND, información no disponible en el momento del análisis.

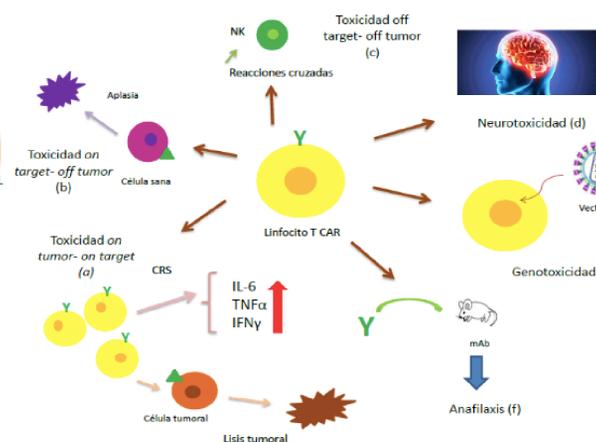
### ✓ TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN:

Mieloma Múltiple: linfocitos T CAR frente el antígeno de maduración de células B (BCMA).

### ✓ MECANISMOS DE TOXICIDAD Y RESISTENCIA

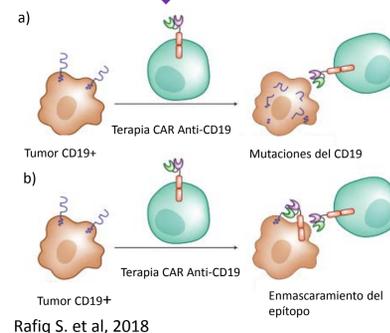


La elevada persistencia y potencia de la terapia facilita la aparición de reacciones *on target-off tumor*  
Introducción de genes suicidas

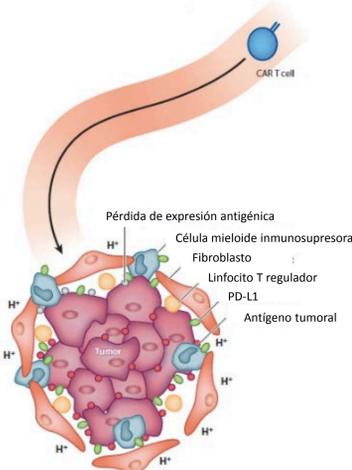


Las resistencias a la terapia se deben a:

- Mutaciones de los exones 2 y 5: Pérdida de expresión del CD19.
- Modificación genética de células tumorales: enmascaramiento antigénico.



### ✓ TUMORES SÓLIDOS



pH ácido/hipoxia/bajo contenido en nutrientes (Newick K. et al, 2016)

#### CARACTERÍSTICAS:

- Expresión antigénica heterogénea: la elección del diana es crítica.
- Interacción moléculas de adhesión- células CAR anómala. Receptores de citoquinas.
- Microambiente tumoral inmunosupresor: inhibidores del *checkpoint* (PD-L1 Y CTLA-4) y del factor activador de fibroblastos (FAP).

#### AVANCES EN TUMORES SÓLIDOS

- ✓ Cáncer de mama triple negativo: TEM8
- ✓ Glioblastoma: IL13Rα 2

### CONCLUSIONES:

- ✓ La terapia basada en linfocitos T CAR resulta efectiva para el tratamiento de la LLA-B y LBDCG.
- ✓ El empleo de CARs multispecíficos podrían evitar las resistencias y los CARs inhibidores minimizan la aplasia.
- ✓ Las células T CAR que modulan la respuesta inmunitaria son la estrategia más prometedora para tratar tumores sólidos.

### BIBLIOGRAFÍA

- Se han seleccionado 6 de un total de 62 citas:
- ✓ Ramos, D. G. (2018). Cancer immunotherapy using CAR T Cells: from the research bench to the assembly line. *Biotechnol J.*
  - ✓ Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, Schlee M, Schmeer M, Einsele H *et al.* Enhanced CAR T cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. *Nature International Journal of Science.* 2017; 31: 186-94.
  - ✓ Sun S, Hao H, Yang G, Zhang Y, Fu Y. Immunotherapy with CAR- Modified T Cells: Toxicities and Overcoming strategies. *Journal of Immunology Research.* 2018 Apr 17; 2018, article 2386187.
  - ✓ Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T cell therapy for solid tumors. *Annual Review of Medicine.* 2016 Nov 17; 68: 139-52
  - ✓ Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, Feng J, Dimitrov DS, Jones DR, *et al.* Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *Journal of Clinical Investigation.* 2016 Aug 1; 126(8): 3130-44.
  - ✓ Rafiq S, Brentjens RJ. Tumors evading CARs -The chase is on. *Nature Medicine.* 2018 Oct; 24: 1492-8.