



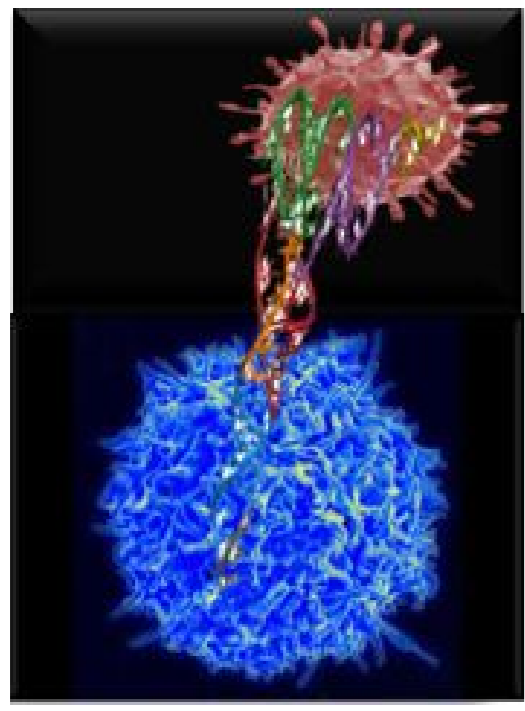
NUEVOS AVANCES EN PROCESOS LEUCÉMICOS: INMUNOHEMATOLOGÍA

Autora: Gema Isabel Casarrubios Lázaro

Facultad de Farmacia. UCM. Trabajo de Fin de Grado. Curso 2016/2017.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Inmunoterapia: linfocitos T-CAR



Transducción

Las células son genéticamente reprogramadas ex vivo con un virus benigno que incorpora la información genética (ARN) necesaria para que al linfocito fabrique un receptor de superficie que reconoce un antígeno específico en la célula tumoral.

Leucofóresis

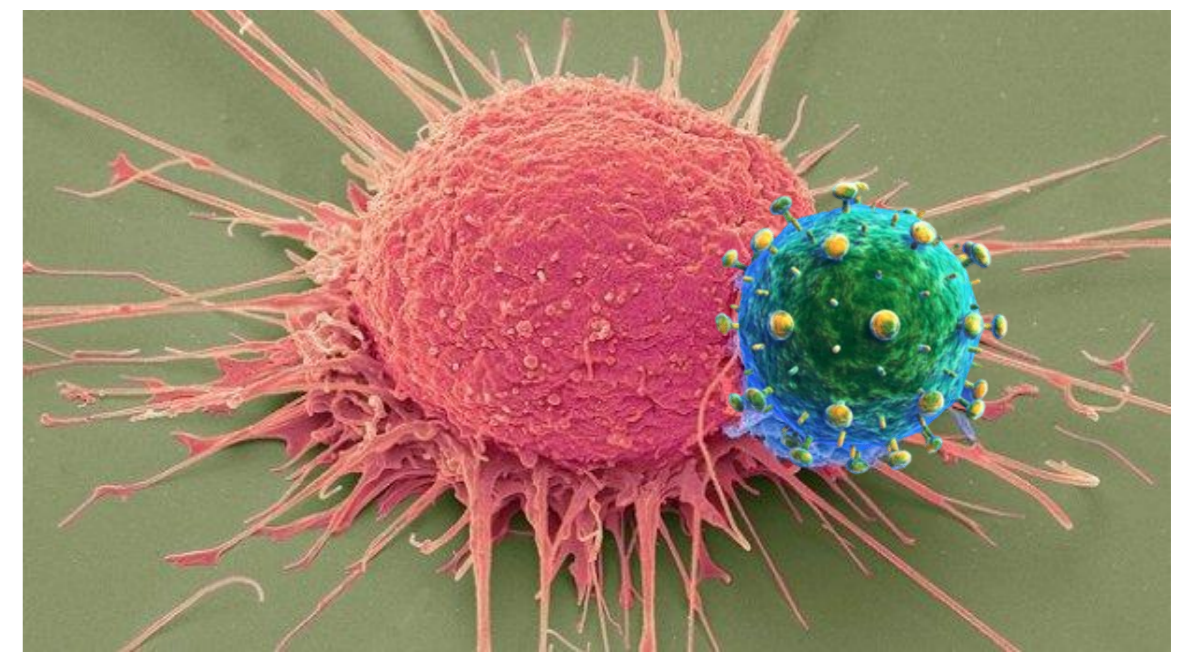
Se recogen y aíslan las células T del paciente



Infusión

De linfocitos T-CAR genéticamente manipulados al paciente

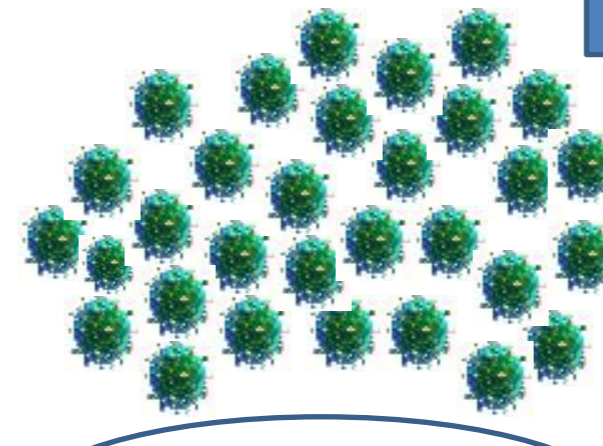
Los linfocitos T-CAR viajan por la sangre para buscar y destruir cualquier célula cancerosa que contenga el antígeno diana.



Las células T-CAR permanecen en el cuerpo durante mucho tiempo, lo que permite proteger de la recidiva del cáncer, y por ello, la terapia ocasiona frecuentemente una remisión a largo plazo.

LINFOCITO T-CAR

Con receptor antigénico quimérico

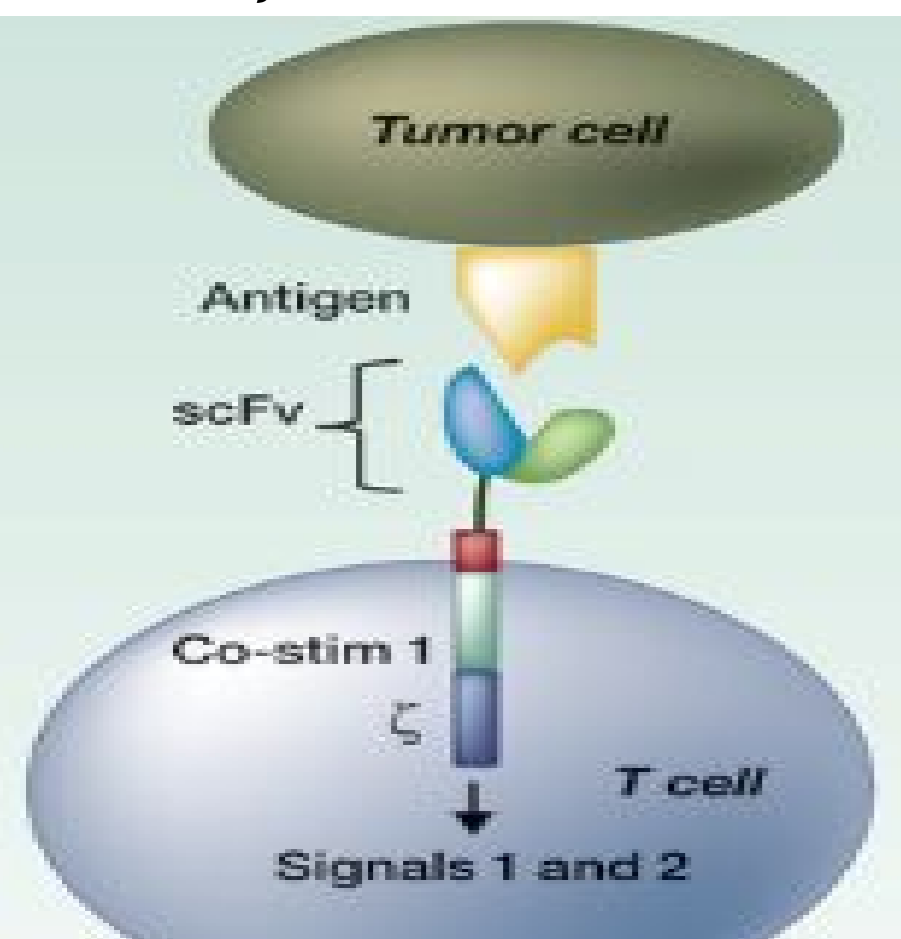


Expansión

Ex vivo

Estructura de los linfocitos T-CAR

Un CAR está constituido por un anticuerpo monoclonal, que reconoce un antígeno, unido al dominio de señalización intracelular de la cadena ζ del CD3.



Diana de los linfocitos T-CAR

La proteína CD19 se encuentra en la superficie de los linfocitos B, así como en cualquier célula maligna en la que se pueda convertir.

CD19



Toxicidad de la terapia con linfocitos T-CAR

- Síndrome de liberación de citoquinas
- Aplasia de células B



CAR de 2ª generación con un dominio de coestimulación (como CD28 o 4-1BB)

2. OBJETIVOS

1. Descripción del impacto de la terapia con linfocitos T-CAR

2. Comparativa de la terapéutica actual frente a la terapia con linfocitos T-CAR

3. Valoración de los obstáculos y las perspectivas de futuro de la terapia con linfocitos T-CAR.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica extensa del tema. Se han consultado diferentes artículos de investigación clínica de publicación reciente, bases de datos (PubMed, Google Académico), libros de texto, revistas científicas y páginas web con el fin de obtener la información más actualizada posible.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dentro de los estudios con células T-CAR, la terapia con linfocitos T-CAR CD19-específicos es la que tiene un desarrollo clínico más amplio:

4.1 Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Parámetros de respuesta	Linfocitos T-CAR	Terapia R-FC	Terapia FC
Tasa de respuesta Global (ORR)	57%	85,8%	72,6%
Remisión Completa (RC)	28,57%	36%	16,9%
SLP	> 4 años	4 años	< 4 años
Reacciones adversas	SLC	RRP, infecciones, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia	mielosupresión, infecciones

Tabla 1. Comparación de la terapia con T-CAR anti-CD19 frente a otros tratamientos de 1ª línea en LLC. Abreviaturas: FC: quimioterapia con Fludarabina y Ciclofosfamida; SLC, síndrome de liberación de citoquinas; SLP, supervivencia libre de progresión; R-FC: terapia combinada de Rituximab (AcMo), Fludarabina, Ciclofosfamida; RRP, reacciones relacionadas con la perfusión.

La remisión completa alcanzada en pacientes con LLC refractaria tratados con T-CAR es muy duradera

Nº paciente con recaídas
Se debe a que las células T-CAR infundidas perduran durante largos períodos de tiempo en los pacientes

4.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

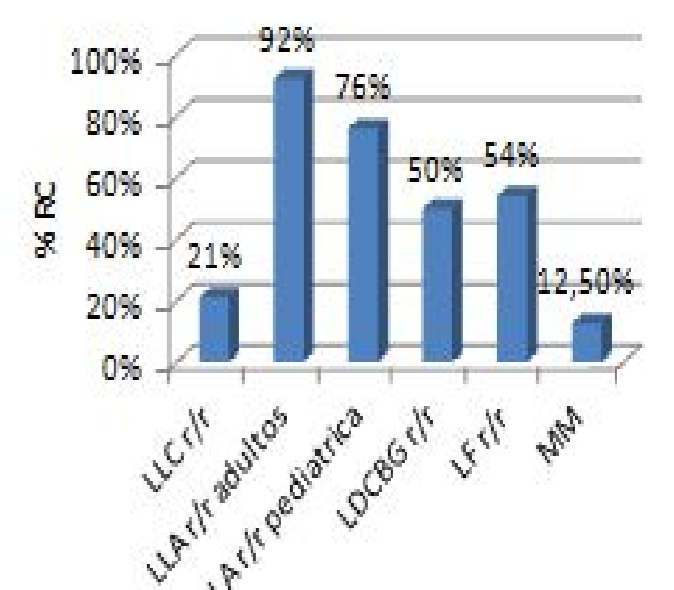
Institución académica	Dominio de coestimulación	Estado de la enfermedad	RC	Otros parámetros de respuesta	Seguridad
HIPh y U.Pen	4-1BB	LLA r/r pediátrica	93%	TSG 78% Varios pacientes remisión > 1 año	SLC 100% pacientes 27% SLC severo
NCI	CD28	LLA r/r pediátrica	70%	DFS 88,9%	14% SLC severo
MSKCC	CD28	LLA r/r adultos	91%	DFS >1 año 30% 80% EMR negativa	0% con EMR en el momento de infusión desarrollaron SLC
		LLA r/r pediátrica	50%		SLC 100% pacientes
FRCRC	4-1BB	LLA r/r adultos	93%	86% EMR negativa	1 paciente murió por SLC
HIS	4-1BB	LLA r/r pediátrica	91%	ORR 92%	SLC en todos los respondedores

Tabla 2. Resultados de la terapia con linfocitos T-CAR anti-CD19 en LLA. Abreviaturas: DFS, supervivencia libre de enfermedad; EMR, enfermedad mínima residual; FRCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center; HIPh, Hospital Infantil de Philadelphia; HIS, Hospital Infantil de Seattle; LLA r/r, leucemia linfoblástica aguda refractaria/recidivante; MSKCC, The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NCI, The National Cancer Institute; ORR, tasa de respuesta global; RC, remisión completa; SLC, síndrome de liberación de citoquinas; TSG, tasa de supervivencia global; U.Pen, Universidad de Pensilvania.

En pacientes con LLA refractaria (pediátricos y adultos) la administración de una sola dosis de células T-CAR dio lugar a un 79-90% de remisiones completas

Además, esta remisión es duradera en el tiempo

Resultados de remisión completa tras la terapia con linfocitos T-CAR anti-CD19



4.3 Linfoma de células B

Linfoma no Hodgkin folicular refractario/recidivante			
	Terapia con T-CAR	Terapia R-CHOP	Terapia CHOP
ORR	73%	87%	74%
RC	54%	29%	16%
Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes			
	Terapia con T-CAR	Terapia R-CHOP	Terapia CHOP
RC	57%	76%	62%

Tabla 3. Comparación de la terapia con T-CAR anti-CD19 frente a otros tratamientos de 1ª línea en linfoma de células B. Abreviaturas: ORR, tasa de respuesta global; RC, remisión completa; R-CHOP, terapia combinada de Rituximab con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; CHOP, quimioterapia con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona.

5. CONCLUSIONES

- ✓ La inmunoterapia con células T-CAR dirigidas frente a CD19 resulta prometedora en pacientes con procesos leucémicos y linfomas no Hodgkin agresivos, refractarios o recidivantes.
- ✓ Los parámetros de respuesta observados son más favorables que los obtenidos con la quimioterapia convencional.
- ✓ Es necesario continuar por esta línea de investigación con el fin de incrementar las tasas de respuesta y mejorar el perfil de seguridad.
- ✓ En un futuro próximo es posible que esta terapia con células T-CAR dirigidas se convierta en un tratamiento de primera línea en monoterapia o combinado con otras inmunoterapias.

6. BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

1. Avery D. Posey Jr., Carl H. June y Bruce L. Levine. Una nueva arma contra el cáncer. Investigación y Ciencia. Mayo 2017. Nº 488: 29-33.
2. Javier Briones. Inmunoterapia de las hemopatías malignas: de los monoclonales a las células CART. LVIII SEHH. 2016. 53-56.
3. S. Inogés Sancho, A. López Díaz de Cerio. Nuevas aproximaciones inmunoterapéuticas en el LDCBG: anticuerpos bispecíficos, terapia celular mediada por linfocitos T con CAR. LVII SEHH. 2015. 174-178.
4. Maus, M. and Levine, B. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. The Oncologist. 2016. 21(5): 608-617.
5. Alfonso Quintás-Cardama. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell malignancies. LVIII SEHH. 2016. 63-67