

INMUNOTERAPIA: LAS TERAPIAS CAR COMO MODELO DE ÉXITO

Los productos de inmuno-terapia avanzada son un tipo de medicamentos que buscan mejorar la función del sistema inmunitario para luchar contra enfermedades distintas, especialmente el cáncer.



MANEL JUAN,
Jefe del servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

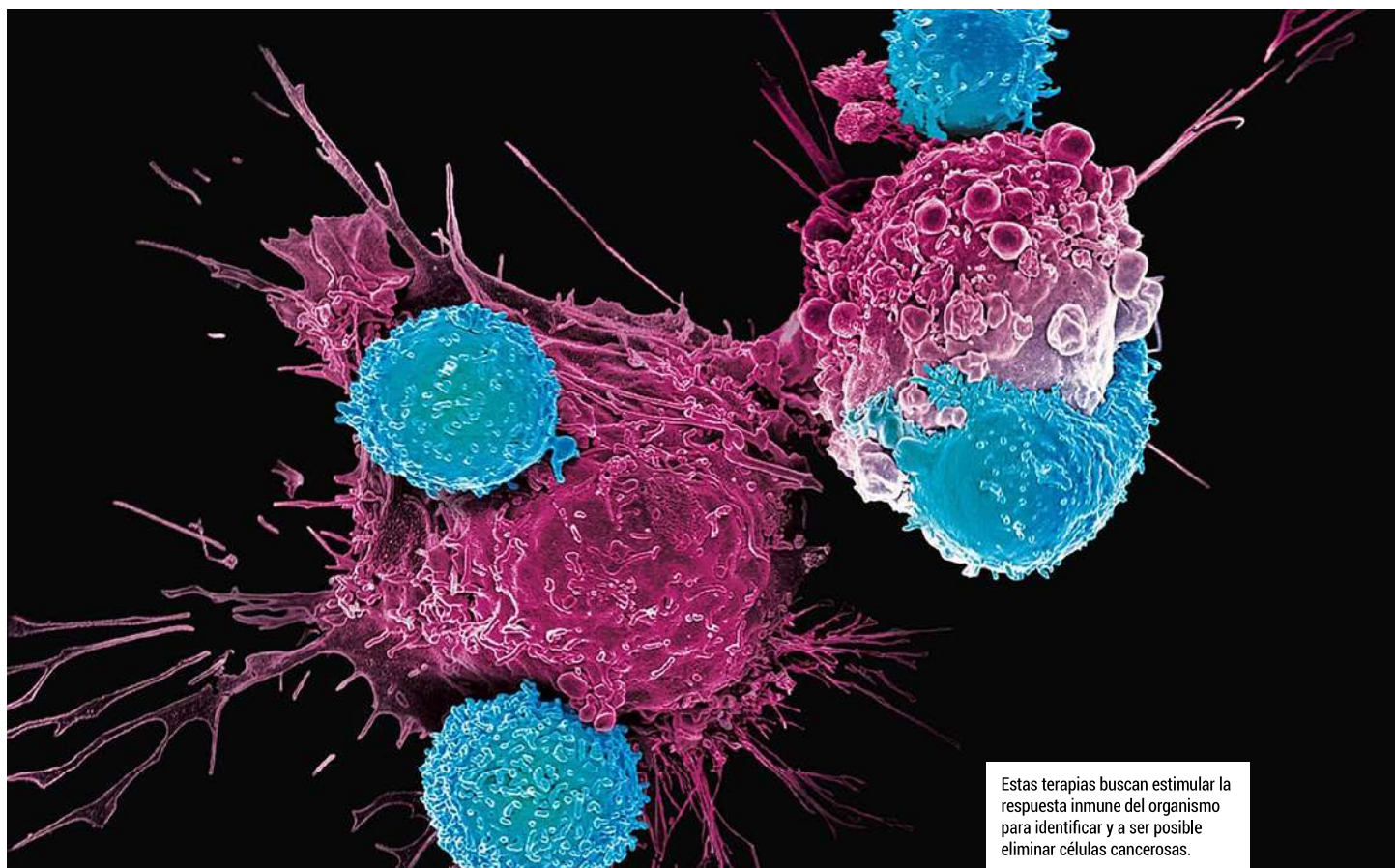


FELIPE PRÓSPER,
Co-director del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Las terapias avanzadas y concretamente la inmuno-terapia han revolucionado el campo del tratamiento de diversas enfermedades, siendo el cáncer la principal patología en la que están introduciendo cambios en la evolución y el pronóstico de un amplio conjunto de enfermedades. La inmunoterapia se enfoca en potenciar o modificar el sistema inmunológico del cuerpo para combatir enfermedades de manera subsidiaria, dejando que éste interactúe con las células implicadas directamente en la patología. Así, en el cáncer, la inmunoterapia no se focaliza en las células tumorales en sí, sino que genera cambios o "retoques" más o menos relevantes sobre el sistema inmunitario para que controle (y a ser posible elimine) la proliferación neoplásica. Con ello buscamos que un elemento interno, que tenemos ya como parte del organismo, con un nivel potencial de especificidad no equiparable con ningún otro tratamiento y que puede persistir durante años (memoria), actúe contra las células tumorales. Este modelo supone un cambio de paradigmas en los tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia o radioterapia) que actuando desde fuera no suelen ser muy específicos, pero sobre todo sólo actúan sobre el tumor sin la idea de mantenerse en el tiempo. De hecho, las estrategias de inmunoterapia no es sólo que sean muchas, sino que en estos momentos no se visualiza que haya un límite de opciones potencialmente útiles. Todas estas terapias avanzadas buscan estimular la respuesta inmune del organismo para identificar y a ser posible eliminar células cancerosas (o de manera equivalente cambiar el rumbo de otras muchas enfermedades).

Una de las terapias avanzadas más prometedoras es la terapia celular adoptiva. En esta aproximación, se extraen células inmunes del paciente, como los linfocitos T, y se modifican en el laboratorio para mejorar su capacidad de reconocer y atacar las células cancerosas. Estas células modificadas se multiplican en grandes cantidades y luego se "retornan/reinfunden" en el paciente, donde pueden atacar y destruir selectivamente las células cancerosas. Esta estrategia ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el cáncer hematológico, el melanoma metastásico y cada vez un mayor número de tumores sólidos. Estas terapias son una forma de tratamiento personalizado, ya que se adaptan a las características específicas de cada paciente.

En realidad, como algunas de estas propuestas incluyen terapias basadas en la modificación genética de las células inmunitarias para mejorar su capacidad de reconocer y destruir células cancerosas, las propuestas de terapias celulares pasan a clasificarse en estos casos como terapias génicas. Es el caso de la denominada terapia CAR-T (siglas del inglés linfocitos T modificados con Receptor Antigénico Quimérico). Junto a ella tenemos modificaciones introduciendo otros receptores (como receptores T o TcR específicos), uso directo de células potencialmente específicas (uso de linfocitos infiltrantes de tumor conocidos con las siglas TILs, o linfocitos "naturalmente específicos" de otro origen). En el fondo ya el clásico trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico utiliza el concepto de reconocimiento (en este caso provocando "rechazo" del tumor) aunque por su historia ha



Estas terapias buscan estimular la respuesta inmune del organismo para identificar y a ser posible eliminar células cancerosas.

quedado excluida del grupo de terapias avanzadas al basarse en una "manipulación celular" sin "modificación substancial" del producto terapéutico (es un "trasplante" no un "fármaco"). Por último debemos considerar el uso de células presentadoras de antígeno (APCs de las siglas en inglés, principalmente células dendríticas) para inducir respuestas inmunitarias específicas estimuladoras por ejemplo contra el cáncer o tolerogénicas (generadoras de una no-respuesta efectora) frente a la inmunidad o el rechazo. Estas "vacunas celulares" son moduladoras de la función clave del sistema inmunitario en todas estas enfermedades que se denominan "inmuno-mediadas". Si bien el desarrollo de vacunas terapéuticas que estimulan una respuesta inmunitaria específica contra el cáncer son otra opción que ya tienen diversas décadas (con gran seguridad pero con resultados modestos), en la actualidad ya se vislumbran como elementos claves para combinar con otras inmunoterapias (como los fármacos conocidos como "inhibidores de punto de control") en un sinergismo evidente. Es interesante remarcar que el primer "fármaco de terapias avanzadas" aprobado por una agencia reguladora fue el Sipuleucel-T en 2011 para cáncer de próstata metastásico, aunque su uso ha sido claramente muy limitado.

Si bien la terapia avanzada basada en la inmunoterapia celular ha mostrado resultados emocionantes en el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer, es importante tener en cuenta que estas terapias aún están en desarrollo y se están llevando a cabo investigaciones adicionales para comprender mejor su eficacia y seguridad a largo plazo. Sin embargo, la inmunoterapia ha abierto nuevas posibilidades y ofrece esperanza en la lucha contra enfermedades devastadoras, proporcionando un enfoque terapéutico innovador y prometedor.

Medicamentos de "Inmuno-terapia avanzada" de uso en pacientes

Podemos considerar 4 los grupos de tratamientos de inmunoterapia celular y génica que han conseguido ser una realidad terapéutica.

1. La terapia CAR-T es la que más claramente ha conseguido éxitos en enfermedades hematológicas, de hecho ya sin necesidad de combinarse (al menos todavía) con otras propuestas que la refuercen. En la terapia CAR-T, se extraen células T del paciente y se modifican genéticamente para que puedan reconocer y atacar células cancerosas específicas. Luego, se devuelven al paciente para

que puedan combatir el cáncer de manera más efectiva. El proceso de producción implica la extracción de células T del paciente, que luego se modifican genéticamente con vectores virales o edición génica en el laboratorio para expresar receptores de antígeno quimérico (CAR) específicos para el reconocimiento de células cancerosas. Una vez que las células T se han modificado, se infunden nuevamente en el paciente, donde pueden reconocer y atacar las células cancerosas de manera más precisa y potente.

- Tisagenlecleucel (nombre comercial *Kymriah®*), tisagenlecleucel es una terapia CAR-T aprobada desde 2017 para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) y linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en niños y adultos jóvenes.
- Axicabtagene ciloleucel (comercializado como *Yescarta®*) está aprobada para el tratamiento de ciertos tipos de LDCGB y linfoma mediastínico primario de células grandes B (LMPCLGB) en adultos.
- Brexucabtagene autoleucel. (*Tecartus®*) equivalente a Axicabtagene ciloleucel en cuanto al receptor quimérico, está aprobado en el tratamiento de ciertos tipos de linfoma de células del manto (LCM) en adultos y en LLA-B de adultos.
- Lisocabtagene maraleucel (*Breyanzi®*) también para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en adultos.
- Idecabtagene vicleucel (*Abecma®*) fue aprobado para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) refractario o recurrente en adultos.
- Ciltacabtagén autoleucel (*Carvykti®*) también aprobado para su uso en MM

En España tenemos una autorización bajo la cláusula conocida de Exención Hospitalaria para *Varnimcabtagene autoleucel* (ARI-0001) en LLA-B de Adultos por encima de 25 años y se espera otra en pocos meses para *cesnicabtagene autoleucel* (ARI-0002h) en MM.

En este grupo también cabe considerar los linfocitos T o NK con otros receptores, pero aún no han sido aceptados como productos aprobados y "sólo" están en fase de ensayos clínicos.

2. Terapia con virus oncolíticos: Diseñados como medicamentos que utilizan virus modificados genéticamente (como el talimogene laherparepvec, *Imlygic®*) para infectar selectivamente las células cancerosas y destruirlas, en realidad estos virus funcionan estimulando la respuesta inmunológica del cuerpo contra el cáncer, lo que hace que deban considerarse inmunoterapia avanzada.

3. La "vacuna" con células dendríticas / APCs. Con ya miles de pacientes tratados con aproximaciones distintas y con el éxito de aprobación del Sipuleucel-T (*Provenge®*).

4. La utilización de productos de linfocitos "naturales" como virus específicos (Posoleucel, *Viralym-M®*, como mejor ejemplo de esta estirpe de productos) o TILs es sin

duda una opción que con resultados de ensayo clínicos incluso de Fase 3, deben considerarse una realidad terapéutica aunque aún no tengan autorización de uso.

Es importante tener en cuenta que el uso de medicamentos de inmunoterapia avanzada puede estar sujeto a consideraciones específicas de cada paciente, como el tipo de enfermedad, el estado de salud general y las características individuales. Si bien estos medicamentos han demostrado ser altamente efectivos en muchos casos, también pueden estar asociados con efectos secundarios potenciales. Por lo tanto, es esencial que los pacientes sean supervisados de cerca por una amplia diversidad profesionales médicos especializados en el uso de inmunoterapia avanzada para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento. La multidisciplinariedad de estos profesionales trabajando de manera conjunta es sin duda una de las peculiaridades de estas propuestas de inmunoterapias avanzadas. Este aspecto fue reconocido por el "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud" del gobierno de España que se aprobó en noviembre del 2018 y que plantea un marco de actuación que por el momento sólo se ha aplicado a la terapia CAR-T.

Objetivos de la Red de Terapias Avanzadas (RICORS-TERAV) para el desarrollo de nuevas inmunoterapias celulares y génicas

La Red nacional de Terapias Avanzadas (TerAv) creada tras la convocatoria "Redes de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud" (RICORS) del Instituto de Salud Carlos III tiene como eje central la obtención de resultados en Salud en el ámbito de las terapias avanzadas, y para este periodo de 3 años las principales opciones se centran en la opción de éxito de terapias CAR-T colaborativas. Así es como TERA da soporte a ensayos clínicos académicos de inmunoterapia multicéntricos que esperan conseguir aprobaciones de uso (especialmente bajo forma de "exención hospitalaria") durante estos años. La colaboración en Red es fundamental, dada la necesidad de trabajar multicéntricamente. A través de 11 tareas concretas a realizar durante 3 años y agrupadas en tres paquetes (preclínico, tecnológico y clínico), TERA quiere dar salida a 13 hitos y más de 20 entregables mostrando estos resultados. La colaboración entre los diferentes agentes involucrados en generar estos medicamentos es sin duda fundamental y TERA es uno de los principales actores de coordinación. Más de 16 grupos principales (y otros tantos asociados) a lo largo de la práctica totalidad de la geografía española están colaborando en desarrollos de CAR-T (anti-CD19, CD30 o CD269) y CAR-NK. Todos estos con el claro objetivo de conseguir este acceso a estas nuevas terapias estén disponibles para los pacientes que los necesiten.