

# CART-30 EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN CLÁSICO RECIDIVANTE

Dra. Sheila Martínez Iturriaga<sup>1</sup>/ Dra. Lucia Castillo Portellano<sup>2</sup> / Dr. Carlos Martínez Carretero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital García Orcoyen. Servicio Navarro de Salud- Osasunbidea

<sup>2</sup> Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup> Servicio de Análisis Clínicos. Hospital del Bierzo. Ponferrada

## RESUMEN

Un CAR es una construcción sintética que puede unirse a los antígenos de superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento. Se manipulan genéticamente células del paciente (linfocitos T) con un vector viral y posteriormente se infunde este constructo para atacar a las células tumorales. Recientemente, en España se comercializaron dos fármacos antiCD19 con exitosas respuestas en determinados tumores de mal pronóstico.

No existen por el momento fármacos contra la diana CD30 u otras dianas moleculares descubiertas en otros tumores, pero existen diversos estudios que avalan la aplicabilidad de CART-CD30 para Linfoma Hodgkin (LH).

Wang y col. trataron 18 pacientes, obteniendo una respuesta de 39%. Ramos y col. con 9 pacientes, obtienen un 33%. La dosis, el vector viral, el dominio coestimulador y la quimioterapia linfodeplectora es variable entre estudios.

Se requieren hacer comparaciones directas de los ensayos clínicos evaluados, y los ensayos de los fármacos actualmente comercializados.

## Palabras Clave

Cart-30, Linfoma De Hodgkin, Tratamiento

## CART-30 IN THE TREATMENT OF RECIDIVANT HODGKIN CLASSIC LYMPHOMA

### ABSTRACT

A CAR is a synthetic construct that can bind to target cell surface antigens through a recognition domain. Patient cells (T lymphocytes) are genetically manipulated with a viral vector and this construct is subsequently infused to attack tumor cells. Recently, in Spain, two anti-CD19 drugs were marketed with successful responses in certain tumors with a poor prognosis.

There are currently no drugs against the CD30 target or other molecular targets discovered in other tumors, but there are several studies that support the applicability of CART-CD30 for LH.

Wang et al. treated 18 patients, obtaining a response of 39%. Ramos et al. with 9 patients, they get 33%. The dose, viral vector, costimulatory domain and lymphodepleting chemotherapy is variable between studies.

Direct comparisons of the clinical trials evaluated, and the trials of currently marketed drugs, are required.

## KEYWORDS

Cart-30, Hodgkin Lymphoma, Treatment

# Revisión Científica

## INTRODUCCION

Partiendo de la idea de que las células T específicas de tumor podrían erradicar el cáncer, se desarrollaron tres enfoques independientes. Cronológicamente, los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) fueron el primer enfoque que se intentó probar, confiando en la recolección de células T directamente de un tumor, seguido de expansión ex vivo, activación y, finalmente, reinfusión del paciente. El acceso limitado a metástasis o tumores reseables, la preparación de células T que consume mucho tiempo y los escasos clones de células T reactivas a tumores han impedido hasta ahora el éxito de esta estrategia. En segundo lugar, las células T genéticamente modificadas con el receptor de células T (TCR) comenzaron a generarse para abordar algunas de las principales dificultades de la terapia TIL. A través de la transducción viral, grandes cantidades de células T mononucleares de sangre periférica podrían modificarse genéticamente para ser específicas del tumor mediante el reconocimiento de péptidos restringidos del complejo de histocompatibilidad principal (MHC). Esta especificidad permanece inherentemente restringida debido a su dependencia de los antígenos expresados por los tumores a través de sus complejos de MHC. El tercer enfoque para llegar al centro de atención consiste en las llamadas células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico (CAR), obteniendo una ventaja sobre las dos anteriores con una ingeniosa serie de modificaciones<sup>1,2,3</sup>.

Un CAR es una construcción sintética que puede unirse a los antígenos de la superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento de fragmento variable de cadena sencilla (scFv). El concepto inicial unía este dominio de reconocimiento de ligando a un módulo de señalización intracelular compuesto por una porción del grupo de diferenciación (CD) -3 cadena zeta ( $3\zeta$ ) para inducir la activación de las células T tras la unión al antígeno<sup>4</sup>. El mecanismo de muerte tumoral por el cual actúan las células CAR-T puede ser: 1) el eje de perforina y granzima, 2) secreción de citoquinas, 3) ejes Fas y FasL<sup>1</sup>.

La eficacia clínica utilizando células T anti-CD19-CAR para tratar tumores malignos

refractarios de células B CD19 es incomparable con las terapias previas<sup>5</sup>. Recientemente, dos terapias (Kymriah® y Yescarta®) fueron aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)<sup>6,7</sup>.

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) es una terapia génica que contiene linfocitos T del propio paciente reprogramados genéticamente ex vivo usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 (FMC63) unido a los dominios intracelulares CD28 y CD3zeta<sup>8</sup>.

Tisagenlecleucel (Kymriah®) es una terapia génica que contiene células autólogas modificadas y que implica la reprogramación de los linfocitos T del paciente. Estos linfocitos se unen a las células que expresan CD19 (células tumorales, pero también linfocitos B normales), de manera que la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a las células CD19+, así como la expansión y persistencia in vivo del tisagenlecleucel. Esta expansión in vivo del tisagenlecleucel, si es muy rápida, puede provocar un síndrome de liberación de citocinas (SLC) como efecto secundario<sup>9</sup>.

La eficacia clínica de tisagenlecleucel en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B r / r se evaluó en un ensayo abierto multicéntrico de un solo brazo (88 pacientes inscritos, 68 tratados, 63 disponibles para eficacia). 52 pacientes tenían RC y fueron negativos dentro de los 3 meses posteriores a la perfusión. La mediana de duración de la respuesta aún no era estimable. Axicabtagene ciloleucel, cuando se evaluó en un ensayo abierto multicéntrico de un solo brazo, también mostró una eficacia significativa. De los 101 pacientes tratados, 73 tuvieron una respuesta objetiva (52 tenían RC; 21 tenían remisión parcial (RP)). El tiempo medio de respuesta fue de 0,9 meses, con una duración media de la respuesta de 9,2 meses<sup>4</sup>.

Pese a los éxitos con CAR-T, las estrategias actuales deben abordar los problemas clave que rodean la pérdida de efectividad terapéutica en los cánceres hematológicos, así como una respuesta débil en tumores sólidos y toxicidades relacionadas con el tratamiento<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que la activación excesiva de las células T se propaga, a través de monocitos, mediante el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), dirigido por IL-1 e IL-6. Tocilizumab es un antagonista anti-receptor de IL-6 que ha tenido éxito en el manejo del SLC mediado por células T CAR. A pesar de las mejoras en el tratamiento de las toxicidades asociadas (principalmente glucocorticoides y bloqueo del receptor de IL-6), sigue habiendo una gran disparidad en cómo responden los pacientes. Es importante enfatizar que, aunque las células CAR T constituyen un tratamiento aprobado, solo tenemos una comprensión limitada de su modo de acción con respecto tanto a la terapia como a los efectos secundarios. Será importante fomentar una mayor comprensión del mecanismo y la interacción molecular de una modalidad de tratamiento que ha sido acelerada a la vanguardia de la terapia contra el cáncer<sup>4</sup>.

Los resultados obtenidos con CAR-T 19 fomentaron los esfuerzos de expandir esta tecnología prometedora a otras neoplasias malignas incurables que no expresen CD19, como es la leucemia mieloide aguda (LMA), el linfoma de Hodgkin (LH) y el Mieloma Múltiple (MM). Sin embargo, para poder alcanzar el objetivo aún se deberán superar una serie de obstáculos: la falta de objetivos diana tan efectivos como CD19, el microambiente tumoral inmunosupresor y la heterogeneidad intratumoral y recaídas antigénicas negativas, que supone el fracaso directo con estas terapias<sup>11</sup>.

El linfoma Hodgkin (LH) es un tipo de tumor de los ganglios linfáticos, con predominio característicos de células Red Stenberg (RS). El diagnóstico debe hacerse mediante biopsia de ganglio inflamado o una muestra quirúrgica suficientemente grande. El LH puede ser predominantemente LH clásico (95%) o LH de origen folicular (5%). La diferencia radica en la presencia de células RS o de células con

predominio linfocitario. El inmunofenotipo de las células malignas difiere significativamente: mientras en las células RS existe una tinción consistentemente positiva para CD30 y CD15, ocasionalmente positiva para CD20, y negativo para CD45, en las células de predominio linfocitario se expresa CD20 y CD45, careciendo de CD15 y CD30<sup>12</sup>.

El tratamiento del LH clásico ha sido una historia de éxito, con la cura de la enfermedad localizada con radioterapia en la década de 1930, la cura de etapas avanzadas con quimioterapia combinada con / sin radioterapia a mediados de la década de 1960 y mejoras continuas desde entonces. No obstante, en la actualidad, aproximadamente el 2% de los pacientes con LH clásico son principalmente refractarios a la terapia convencional y solo el 50% se convierten en sobrevivientes a largo plazo. Otro 13% de los pacientes recaen, con solo el 60% vivo 10 años después de la recurrencia. Recientemente, se aprobaron nuevos medicamentos dirigidos para el LH refractario / recidivante. En resumen, brentuximab vedotin puede usarse en pacientes refractarios como complemento de la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre (ASCT), mejorando las posibilidades de poder proceder a un SCT alogénico y curar, como consolidación después de un SCT autólogo y como tratamiento paliativo. Sin embargo, aún se debe determinar si este medicamento proporciona el mayor beneficio en el tratamiento de primera o segunda línea, como consolidación o en enfermedad refractaria o recaída. Los ensayos de inhibidores del punto de control inmunitario, como los dirigidos a la muerte programada 1 (nivolumab y pembrolizumab) y, por lo tanto, no principalmente a las células tumorales, han mostrado tasas de respuesta general > 65%. Todavía faltan los resultados a largo plazo y los datos de los ensayos de fase III, pero el nivolumab recientemente obtuvo la aprobación en pacientes refractarios ya tratados con brentuximab vedotina y trasplante autólogo de células madre. Otros tratamientos novedosos de interés incluyen células T con un receptor de antígeno quimérico y terapias combinadas con inhibidores de histona desacetilasa<sup>13</sup>.

# Revisión Científica

## OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es conocer la aplicabilidad de las CART30 en el tratamiento refractario del Linfoma Hodgkin clásico en adultos midiendo la eficacia clínica de las respuestas obtenidas y teniendo presente la posible toxicidad. Al mismo tiempo, conocer las limitaciones, si las hubiera, de los ensayos clínicos que emplean terapia CART dirigida por CD30 en LH clásico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos, estudios científicos y revisiones sistemáticas acerca de la aplicabilidad de las CAR-T en la enfermedad de Hodgkin. Los criterios de búsqueda fueron: "Receptors, Antigen, T-Cell"[Mesh] AND "Hodgkin Disease"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))". Se obtuvieron 106 estudios, de los cuales se filtraron en ensayos clínicos y revisiones, publicación reciente (últimos 5 años), en humanos y escritos en inglés. Tras el filtro establecido, quedaron 7 artículos. Se incluyeron todas las revisiones y los estudios científicos publicados para esos ítems y se aplicó la condición de que el artículo incorporara conclusiones sobre la aplicabilidad, y datos de eficacia de la terapia CAR- T30 exclusivamente en LH. El principal criterio de exclusión fue no dar información concluyente sobre el uso y efectividad de dicha terapia. La información analizada se estructuró en diferentes variables: número de pacientes tratados, dosis de CART empleadas, datos de eficacia y toxicidad.

## RESULTADOS

Los primeros estudios preclínicos con células CART dirigidas por CD30 en pacientes adultos con LH fueron realizados a finales de la década de los años 90 por Hombach et al., quienes mostraron una citólisis efectiva de líneas celulares CD30 en LH in vitro<sup>15</sup>. Sin embargo, las moléculas CART carecían de señal coestimuladora, y esto limitaba su efectividad. Posteriormente, Sovoldo y col., propusieron expresar esta molécula CAR en células T citotóxicas específicas para el virus Epstein Barr (VEB-CTL) para asegurar que dichas células quiméricas recibieran señales coestimuladoras apropiadas con el paso del tiempo. El resultado fue que dichas células mantuvieron la capacidad de reconocer y matar tumores VEB+ y al mismo tiempo, atacaban células cancerosas CD30+ (como en las líneas celulares LH y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)) tanto in vitro como in vivo en un modelo de ratón xenogénico<sup>16</sup>. Avances posteriores, han permitido crear endodominios coestimuladores dentro de la molécula CAR, con lo que la necesidad de células T con especificidad de antígeno quedó obsoleta.

Tras el avance de la ingeniería celular de las células CAR-T a lo largo de todo este tiempo, los únicos ensayos clínicos de los que disponemos actualmente para conocer la aplicabilidad real de CAR-T dirigidas a CD30 en LH clásico son dos (Tabla 1)<sup>17,18,19</sup>:

	Wang y col.	Ramos y col.
Dominio coestimulador	4-1BB	CD28
Vector viral	Lentivirus	Gammaretrovirus
Quimioterapia acondicionadora	FC, GMC, PC	Ninguna
Dosis	1.1-2.1x10 <sup>7</sup> células	2 x 10 <sup>7</sup> , 1 x 10 <sup>8</sup> , 2 x 10 <sup>8</sup>
	CART/kg	CAR-T / m <sup>2</sup>
Número de pacientes	18 pacientes (17 LH)	9 pacientes (6 LH)
Respuestas	ORR 39% (7RP), 6 con SD	ORR 33% (2RC, 1RC), 3 SD

Tabla1. Ensayos clínicos completos de células CAR-T dirigidas a CD30 para pacientes con linfoma deCD30 + recidivante / refractario.

\*SD: enfermedad estable, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, ORR: tasa de respuesta objetiva

## Revisión Científica

Wang y col. trataron a 18 pacientes con linfoma CD30 + recidivante / resistente al tratamiento (17 con HL y 1 con ALCL cutáneo) con un CAR anti-CD30. De los 18 pacientes tratados, 9 habían recibido trasplante autólogo de células madre previo y 5 habían sido tratados con Brentuximab vedotin. Los pacientes recibieron una dosis media de  $1,56 \times 10^7$  células CAR-T / kg después de un régimen linfodeplector, que consta de 3 combinaciones diferentes, que causaron cierto grado de citopenias. Todos los pacientes tuvieron una reacción de infusión febril de grado 1 o 2 (fiebres y escalofríos) que se recuperó durante la noche. Solo hubo dos toxicidades de grado 3 o superior: un paciente tenía anormalidades en las pruebas de función hepática y un paciente tenía disfunción sistólica, probablemente relacionada con la exposición previa a antraciclina. No hubo síndrome de liberación de citoquinas<sup>19</sup>.

De 18 pacientes tratados y evaluables para respuesta, 7 pacientes tuvieron una respuesta parcial (RP) y 6 pacientes tuvieron enfermedad estable (SD) después de la infusión. No hubo RC y el ORR fue del 39%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6 meses con 4 pacientes con respuesta continua al momento de la publicación. Hubo 5 pacientes que recibieron una segunda infusión de células CAR-T, con 3 pacientes que mantuvieron RP después del segundo tratamiento, 1 paciente que mantuvo SD y 1 paciente que obtuvo una RP después de ser evaluado como SD después de la primera infusión. Los ganglios linfáticos parecían responder mejor al tratamiento que la enfermedad extranodal, y las lesiones pulmonares parecían responder menos al tratamiento, aunque es difícil llegar a conclusiones con un tamaño de muestra tan pequeño<sup>19</sup>.

Los niveles de CAR en la sangre periférica alcanzaron su punto máximo a los 3-9 días después de la infusión y disminuyeron al valor basal a las 4-8 semanas después de la infusión, lo que sugiere que las células CAR-T funcionales se trasladaron a los sitios del tumor<sup>19</sup>.

Ramos y col. informaron los resultados de 9 pacientes con linfoma CD30 + recidivante / resistente al tratamiento (6 con LH, 1 con ALCL cutáneo ALK negativo, 1 con ALK + ALCL sistémico y 1 con Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) evolucionado a LH). De los 9 pacientes

tratados, 8 tenían enfermedad activa en el momento de la infusión celular. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo intenso y recayeron después de 3 o más líneas de tratamiento anteriores, 7 habían sido tratados previamente con Brentuximab vedotin y 6 habían recaído después de trasplante autólogo de células madre.

Los pacientes recibieron hasta  $2 \times 10^8$  células CAR-T dirigidas a CD30 / m<sup>2</sup> sin régimen linfodeplector administrado antes de la infusión. El tratamiento fue bien tolerado sin toxicidades atribuibles a las células CAR-T o episodios de síndrome de liberación de citoquinas reportados. Los autores también monitorearon la inmunidad de las células T a los antígenos virales antes y después de la infusión y no encontraron diferencias en la respuesta de las células T a los patógenos virales comunes. Además, no hubo informes de infecciones virales después del tratamiento con células CD30 CAR-T.

De los 8 pacientes tratados que tenían enfermedad activa en el momento de la infusión, 2 pacientes entraron en RC con 1 paciente con ALK + ALCL que mantenía CR durante 9 meses antes de la recaída, y el otro paciente con LH continuó en CR durante más de 2.5 años hora de publicación. Tres pacientes tenían SD y 3 pacientes tenían enfermedad progresiva. El único paciente tratado que ya estaba en RC en el momento de la infusión después de recibir quimioterapia de rescate después de ASCT ha mantenido una RC durante más de 2 años en el momento de la publicación. La mayoría de las respuestas se observaron en pacientes que recibieron el nivel de dosis más alto. Hubo una expansión dependiente de la dosis de las células CAR-T en sangre periférica y los niveles alcanzaron su punto máximo dentro de 1 semana de la infusión y disminuyeron después, pero las señales de CAR todavía eran detectables 6 meses después de la infusión en 6 pacientes<sup>17</sup>.

A pesar de que ambos estudios demuestran buena tolerabilidad y algunos efectos, los resultados son modestos en comparación con los logrados con las células CAR-T dirigidas a CD19. Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso con diferentes construcciones de células CD30 CAR-T en linfomas recidivantes / refractarios que abordan formas de mejorar el resultado (Tabla 2)<sup>20</sup>.



## Revisión Científica

Juicio	Wang y col.	Ramos y col.
Dominio coestimulador	4-1BB	CD28
Vector viral	Lentivirus	Gammaretrovirus
Quimioterapia acondicionadora	FC, GMC, PC	Ninguna
Dosis	1.1–2.1 × 10 <sup>7</sup> células CAR-T / kg	2 × 10 <sup>7</sup> , 1 × 10 <sup>8</sup> , 2 × 10 <sup>8</sup> CAR-T / m <sup>2</sup>
Número de pacientes tratados	18 pacientes (17 HL, 1 ALCL cutáneo)	9 pacientes (6 HL, 1 ALCL cutáneo, 1 ALCL sistémico, 1 DLBCL evolucionado a HL)
Respuestas	ORR 39% (7 PR); 6 con SD	ORR 33% (2 CR, 1 CR continuo); 3 con SD

*FC* fludarabina y ciclofosfamida, *GMC* gemcitabina, MUSTARGEN®, ciclofosfamida, *PC* NAB-paclitaxel y ciclofosfamida, *HL* linfoma de Hodgkin, *LACG* linfoma anaplásico de células grandes, *DLBCL* linfoma de células B grandes, difunden la *ORR* tasa de respuesta global, *PR* respuesta parcial, *SD* enfermedad estable, Respuesta completa de *CR*

Se desconoce el régimen óptimo de eliminación de linfoides para usar con las células CD30 CAR-T. En su ensayo clínico de células CAR-T dirigidas a CD30, Wang et al., trataron pacientes con 1 de 3 regímenes de acondicionamiento diferentes (que consisten en fludarabina y ciclofosfamida, o gemcitabina, y ciclofosfamida, o nab-paclitaxel y ciclofosfamida), pero no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Muchos estudios en curso utilizan fludarabina y ciclofosfamida como linfodepleción. Un régimen alternativo explorado, combina fludarabina y bendamustín como linfodepleción. Otro enfoque es infundir células CD30 CAR-T como consolidación después de trasplante autólogo (ASCT). En este escenario, el ASCT actúa como el régimen definitivo de reducción de linfodepleción, lo que lleva a altos niveles de citocinas estimuladoras como IL-7 e IL-15 que pueden apoyar la expansión de las células CAR-T y eliminar las células linfoides supresoras. Hay un ensayo clínico en curso de células CAR-T dirigidas a CD30 como consolidación después de ASCT en pacientes con linfomas CD30<sup>20</sup>.

Otro aspecto importante a considerar para las neoplasias malignas CD30 es la localización de la enfermedad. Los linfomas son principalmente una enfermedad de los tejidos linfoides (ganglios linfáticos y médula ósea),

pero los tumores CD30 + presentan desafíos adicionales, ya que en HL, el entorno de la quimiocina es muy importante para influir en las células que se acumulan en el tumor. Las células RS (Red Stenberg) producen timo y quimiocina regulada por activación / ligando de quimiocina CC 17 (TARC / CCL17) y quimiocina derivada de macrófagos (MDC / CCL22). Estas quimiocinas atraen células que expresan su receptor afín, CCR4, como las células auxiliares tipo 2, Tregs y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC). La infiltración de estas células protege a las células RS al crear, no solo un ambiente supresor, sino también una barrera física contra el acceso de los linfocitos T citotóxicos. Para garantizar el tráfico preferencial a las células del LH, Savoldo et al. crearon células T que, además de expresar el CD30 CAR, también coexpresaron el receptor de quimiocinas, CCR4. Descubrieron que las células CAR-T dirigidas a CD30 que expresaban CCR4 habían mejorado la migración al tumor y aumentaban la actividad antitumoral en comparación con las células CAR-T dirigidas a CD30 que no expresaban CCR4 en modelos de ratón LH. Una preocupación sobre este enfoque es que TARC (quimiocinas relacionadas con la activación), y MDC (quimiocinas derivadas de macrófagos) son producidos por otros tejidos, como la piel, lo que podría aumentar la toxicidad. Sin embar-

go, dado que CD30 no se expresa en estos sitios, las células CAR-T dirigidas a CD30 no deberían causar toxicidad tumoral fuera del objetivo. En cambio, las células CAR-T dirigidas por CD30 que coexpresan CCR4 también podrían ser más efectivas en los linfomas cutáneos CD30 + debido al tráfico mejorado a la piel. Se planea abrir en un futuro próximo un ensayo clínico de células CAR-T dirigidas por CD30 que coexpresan CCR4 en pacientes con linfomas CD30 + recidivantes / refractarios<sup>19</sup>.

Por lo tanto, es imperativo considerar asociar CAR CD30 con otros reguladores inmunes. Entre las estrategias candidatas, los inhibidores del punto de control inmunitario son clave<sup>20</sup>.

Ramos et al. encontraron que PD1 se expresó en el 33% de las células CAR-T dirigidas a CD30 infundidas<sup>16</sup>, lo que sugiere que estas células seguirán siendo susceptibles a la vía inhibitoria PD1 / PDL1 una vez en el sitio del tumor. En los informes de casos de pacientes que progresaron después de recibir células CAR-T dirigidas a CD19 y posteriormente fueron tratados con pembrolizumab, se observó una nueva expansión de las células CAR-T CD19 y se observó respuesta clínica. Sin embargo, es necesario identificar el momento óptimo y la secuencia de la combinación de células CD30 CAR- T. Además, se desconoce el efecto de esta combinación sobre los eventos adversos relacionados con el sistema inmune y el síndrome de liberación de citocinas. Alternativamente, con los avances en la ingeniería genética, la regulación negativa selectiva de los receptores inhibitorios por las células T CAR representa alternativas interesantes.

## DISCUSIÓN

Las células CAR-T se han convertido en una de las nuevas terapias más esperanzadoras para pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el linfoma.

Tras el éxito de la terapia dirigida con CD19 y su reciente comercialización en nuestro país para el tratamiento de LLA y LCGB, surge la necesidad de dar cobertura a esas enfermedades hematológicas que no expresan CD19 y que

también podrían beneficiarse de un tratamiento tan prometedor para casos refractarios.

CD30 es un nuevo objetivo para estudiar dada su expresión universal en LH y ALCL y expresión en un porcentaje de otros tipos de linfoma, y en general un riesgo mínimo de tumor fuera de la toxicidad objetivo.

Es conveniente analizar los estudios/ensayos publicados en la literatura y los avances acontecidos en estos últimos años con la terapia CAR-T dirigida por CD30 de cara a una posible pronta autorización y comercialización para pacientes afectados de LH refractario.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes con linfoma CD30 han demostrado que las células CAR-T dirigidas a CD30 son seguras y con cierta actividad en pacientes con enfermedad recidivante y resistente al tratamiento. Pero aun quedan ciertas preguntas abiertas: 1) la identificación del régimen linfodeplector ideal, 2) la mejora en la migración de las células CAR-T al sitio del tumor, 3) combinación con nuevas terapias, como inhibidores de puntos de control o ingeniería adicional.

El 10-15% de los pacientes con LH desarrollarán la enfermedad refractaria y para estos pacientes hay pocas posibilidades de lograr una remisión a largo plazo con tratamientos convencionales. El desarrollo de inmunoterapias CART para estas enfermedades está avanzando rápidamente actualmente, pero en esta revisión, ha quedado claro que se requiere una optimización significativa del dogma CART actual para reproducir el éxito clínico de CART19 en el contexto de LH. La biología sintética y las tecnologías de edición de genes ahora son herramientas disponibles para que los investigadores generen productos CART específicamente diseñados para una enfermedad definida.

Hay varios ensayos clínicos en curso y próximos que investigan las células CAR-T dirigidas a CD30 con diferentes construcciones, regímenes de linfodeplección y modificaciones adicionales, con la confianza de que la terapia mejore aún más en los próximos años y permita el tratamiento de pacientes refractarios con mal pronóstico.

# Revisión Científica

## RESUMEN DE SIGLAS (según orden de aparición en el texto):

CAR: receptor de antígeno quimérico. Construcción sintética que puede unirse a los antígenos de superficie celular objetivo a través de un dominio de reconocimiento.

CAR-T: Tipo de tratamiento en el que las células T (tipo de célula del sistema inmunitario) del paciente se modifican en el laboratorio para que ataquen a las células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente, y en el laboratorio, se les añade el gen de un receptor especial que se une a cierta proteína de las células cancerosas del paciente. Este receptor especial se llama receptor de antígeno quimérico (CAR).

CD19: Tipo de antígeno CD propio del sistema inmune de los mamíferos, cuya función biológica es formar complejo con CD21 Y CD81 de este modo, actúa como correceptor de las células B. Se expresa específicamente en células B. Es la diana molecular de los CAR.

CD30: Tipo de antígeno CD propio de las células T y B activadas, pero no en reposo. Está asociado con el linfoma anaplásico de células grandes, es un marcador útil para distinguir tumores de células germinales. Es típico de las células Reed Stenberg, propias del Linfoma Hodgkin (LH).

TIL: Linfocitos infiltrantes de tumores.

TCR: Receptor de células T.

MHC: Complejo de histocompatibilidad principal.

Fas: Proteínas de superficie con un dominio citoplasmático de muerte celular conservado.

Fas-L: Proteína de membrana tipo II miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (TNF) que está altamente expresado en linfocitos activados.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

SLC: Síndrome de liberación de citoquinas. Uno de los principales efectos secundarios de la terapia celular CAR. Es mediado por interleuquinas en concreto IL-1 e IL-6.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta/remisión parcial.

LH: linfoma Hodgkin

RS: Red Stenberg. Denominación de las células típicas presentes en el LH. Presentan CD-30 y CD-15.

SCT: trasplante de células madre. Puede ser autólogo (células del propio paciente) o alogénico (células de un donante).

VEB: Virus Epstein Bar. Mantiene estrecha relación con Linfoma Hodgkin.

VEB-CTL: células T citotóxicas contra VEB.

ALCL: Linfoma anaplásico de células grandes.

ALCL ALK+: Es un tipo de linfoma anaplásico de células grandes, un linfoma periférico no Hodgkin de células T poco frecuente y agresivo, que afecta a los ganglios linfáticos y regiones extra ganglionares y que se caracteriza por la expresión de una proteína llamada quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

DLCGB: Linfoma difuso de células grandes B.

SD: del inglés, enfermedad estable.



## Revisión Científica

ORR: Tasa de respuesta objetiva. Porcentaje (%) de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada de acuerdo con los criterios RECIST, en relación a la población evaluable.

TARC: quimiocinas relacionadas con la activación.

MDC: quimiocinas derivadas de macrófagos.

CCR4: Las quimiocinas son una gran familia de citocinas multifuncionales quimiotácticas, que se agrupan en cuatro familias con base en el espacio de los residuos de cisteína amino-terminal: C, CC, CXC y CX3C. Entre sus funciones se encuentran la quimiotaxis, la supervivencia de algunas células del sistema inmunológico y su localización con los antígenos. Se expresan en Linfocitos T malignos de tipo cutáneo (Queratinocitos, células dendríticas, células endoteliales).

PD1 y PDL1: PD-L1 es una proteína transmembrana de tipo 1 con un papel inmunoregulador significativo mediante la supresión del sistema inmunitario en procesos fisiológicos como el embarazo, la presentación de antígenos a linfocitos T, trasplantes de tejidos y órganos, y también en procesos patológicos como en las enfermedades inmunitarias, el cáncer y las enfermedades infecciosas. El sistema inmunitario reacciona en condiciones normales frente a antígenos foráneos asociados con señales de peligro exógenas o endógenas. Esto causa la proliferación de linfocitos T CD8 y CD4 específicos frente a estos antígenos. La unión del ligando PD-L1 con sus receptores PD-1 o B7.1 (CD80) transmite una señal inhibitoria a los linfocitos T que reduce su proliferación y puede causar su apoptosis como consecuencia de una inhibición del gen Bcl-2. A su vez, PD-L1 transmite señales intracelulares en las células que lo expresan que favorecen la proliferación y supervivencia celular, y protegen frente a estímulos pro-apoptóticos como los interferones. Los avances actuales en inmunoterapia oncológica utilizan estas proteínas de membrana para tratar determinados tumores como pulmón, melanoma, linfomas...

# Revisión Científica

## BIBLIOGRAFIA

1. Berraondo P, Rabinovich GA, Melero I. Respuesta inmunitaria frente a tumores. En: Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras-Rozman Medicina Interna. 18ª edición. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. Lamers CHJ, Willemsen R., van Elzaker P, van Steenberghe-Langeveld S., Broertjes M., Oosterwijk-wakka J., Oosterwijk E., Sleijfer S., Debets R., Gratama JW Respuestas inmunes a Transgene y Vector retroviral en pacientes tratados con células T ex vivo. *Sangre*. 2011; 117 : 72-83. doi: 10.1182 / blood-2010-07-294520.
3. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G., Mavroukakis SA, White DE, Wunderlich JR, Rogers-freezer L., Chen CC, Yang JC, et al. Un estudio de fase I sobre inmunoterapia adoptiva utilizando células T modificadas genéticamente para el cáncer de ovario. *Clin. Cáncer Res*. 2007; 12 : 6106–6115. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-1183.
4. Mohamed-Reda Benmebarek , † Clara Helke Karches , † Bruno Loureiro Cadilha , Stefanie Lesch , Stefan Endres y Sebastian Kobold . Mecanismos de matanza de las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR). *Int J Mol Sci*. 2019 14 de marzo; 20 (6). pii: E1283. doi: 10.3390 / ijms20061283.
5. Células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico en la leucemia linfocítica crónica. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2011; 365 (8): 725-33.
6. Informe de posicionamiento terapéutico de Yescarta® <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-axicabtagen-ciloleucel-Yescarta-LDCGB-LPMCGB.pdf?x52508> (consultado el 15 de Noviembre de 2019).
7. Informe de posicionamiento terapéutico de Kymriah® <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf> (consultado el 15 de Noviembre de 2019).
8. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379:64-73
9. Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:35.
10. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B., Pierelli L., Alimandi M. CAR-T Cells: The Long and Winding Road to Solid Tumors Review-Article. *Cell Death Dis*. 2018; 9 : 1–12. doi: 10.1038 / s41419-018-0278-6.
11. Rotolo A, Karadimitris A, Ruella M. Building upon the success of CART19: chimeric antigen receptor T cells for hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2040–2055. doi:10.1080/10428194.2017.1403024
12. D. A. Eichenauer<sup>1</sup>, B. M. P. Aleman<sup>2</sup>, M. Andre´<sup>3,4</sup>, M. Federico<sup>5</sup>, M. Hutchings<sup>6</sup>, T. Illidge<sup>7,8</sup>, A. Engert<sup>1</sup> & M. Ladetto<sup>9</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080. Published online 23 May 2018
13. I. Glimelius , A. Diepstra. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med*. 2017 Mar; 281 (3): 247-260. doi: 10.1111 / joim.12582. Epub 2016 19 de diciembre.
14. Grover NS, Savoldo B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic. *BMC Cancer*. 2019;19(1):203. Published 2019 Mar 6. doi:10.1186/s12885-019-5415-9
15. Hombach A, Heuser C, Sircar R, Tillmann T, Diehl V, Pohl C, Abken H. An anti- CD30 chimeric receptor that mediates CD3-zeta-independent T-cell activation against Hodgkin's lymphoma cells in the presence of soluble CD30. *Cancer Res*. 1998;58(6):1116–1119.

## Revisión Científica

16. Savoldo B, Rooney CM, Di Stasi A, Abken H, Hombach A, Foster AE, Zhang L, Heslop HE, Brenner MK, Dotti G. Epstein Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti- CD30zeta artificial chimeric T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease. *Blood*. 2007;110(7):2620–2630.
17. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3462–3471. doi:10.1172/JCI94306
18. Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR-T Cell Therapy for Lymphoma. *Annu Rev Med*. 2016;67:165–183. doi:10.1146/annurev-med-051914-021702
19. Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, Guo YL, Dai HR, Wang XH, Li X, Zhang YJ, Zhang WY, Chen MX, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1156–1166.
20. Natalie S. Grover\* and Barbara Savoldo. Challenges of driving CD30-directed CAR- T cells to the clinic. Grover and Savoldo *BMC Cancer* (2019) 19:203. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5415-9>

Cambia a



# Caja Rural de Teruel



Te ofrecemos  
trato personalizado  
y cercano.



Conseguirás  
rentabilidad para  
tus ahorros.



Dispondrás de  
asesoramiento  
por profesionales  
de confianza.



*...nosotros nos encargamos de todas las gestiones,  
sin que tengas que ir a tu antigua entidad.*