

PROPUESTA PROYECTO “CD19 CAR T CELLS DE NUEVA GENERACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA LLA Y LINFOMA”

En la actualidad existen dos CAR T comerciales (Kymriah y Yescarta) con indicación en Leucemia aguda linfoblástica B en recaída postrasplante o en 2ª o posterior recaída en pacientes < 25 años y en linfoma difuso de células grandes en recaída o refractarios a más de 2 líneas de tratamiento. Ambos productos tienen un coste de alrededor de 300.000 euros por paciente.

La terapia CAR está protagonizando una nueva era en el campo de la inmunoterapia y, en concreto, en la hematología actual. Sin embargo, con el aumento del número de pacientes tratados con esta terapia se están poniendo de manifiesto las actuales limitaciones de esta modalidad terapéutica. En concreto, algunas limitaciones son las toxicidades relacionadas con el tratamiento, así como activación y persistencia in vivo subóptima de las células CAR T que se relaciona directamente con el riesgo de recaída.

Nuestro grupo, en colaboración con el grupo del Dr. Briones del Hospital Sant Pau, estamos trabajando en la optimización de los diseños convencionales de las células CAR T para abordar estas limitaciones y mejorar los resultados clínicos de los pacientes hematológicos. En concreto, aportamos las siguientes innovaciones:

-Vectores virales más eficientes y seguros que dan lugar a una mayor cantidad de células CAR T generadas en menor tiempo:

Un vector viral es un virus modificado que hace de vehículo para introducir material genético exógeno (en nuestro caso, el gen CAR) en el núcleo de una célula. En terapia génica, el uso de virus como vectores requiere la eliminación de los genes que dotan al virus de su capacidad infecciosa y patógena, dejando únicamente aquellos que participan en la inserción del material genético, y su sustitución por el gen terapéutico de interés. En nuestro procedimiento, de los virus actuales usados en Terapia Génica y Celular, usamos los denominados lentivirus. Nuestro sistema de producción vírica es un sistema de tercera generación ofreciendo el mejor perfil de seguridad.

Esta mejora nos ha permitido optimizar nuestro protocolo de producción y somos capaces de obtener suficiente número de células CAR T en menor tiempo (8 días) en comparación con los CARs comerciales (25 días) o los académicos actuales (12-14 días), permitiendo ofrecer al paciente dicha terapia en el menor tiempo posible, disminuyendo el riesgo de recaída o muerte del paciente por progresión de la enfermedad.

-Selección de células T de memoria como partida para generar las CAR T dando lugar a un producto celular de mayor calidad:

Actualmente, el aumento del número de pacientes tratados con células CAR T, ha expuesto otra de las limitaciones observadas en esta terapia, la insuficiente persistencia de las células CAR T en el paciente. Este es un aspecto clave ya que la recaída de la enfermedad se relaciona con la menor persistencia a largo plazo de las células CAR T.

Hoy en día, todos los productos CAR T, tanto comerciales como académicos, se generan a partir de linfocitos T convencionales (poblaciones no seleccionadas). Nuestro grupo ha desarrollado un nuevo enfoque para aumentar la persistencia de las células CAR T como es el uso de productos celulares enriquecidos en linfocitos T stem de memoria (TSCM). Dichas células presentan una capacidad de proliferación superior y una mayor persistencia del CAR in vivo que conlleva a una mayor capacidad anti-tumoral.

-Control de las toxicidades y seguimiento del CAR:

Nuestro CAR lleva fusionado una “etiqueta” llamada EGFRt, que proporciona la posibilidad de eliminar las células CAR T si se producen toxicidades en los pacientes infundidos. Hasta la fecha, ningún CAR T comercial o académico, tiene este valor añadido. Dicho marcador puede ser reconocido por el anticuerpo monoclonal cetuximab, aprobado clínicamente, de forma que dicha unión conllevaría a la eliminación de las células T CAR en caso de que fuera necesario, aportando de esta manera, una innovadora forma de controlar las posibles toxicidades observadas en la terapia CAR. Además, esta etiqueta nos permite hacer seguimiento de nuestro CAR en los pacientes mediante citometría de flujo, aportando valiosa información al clínico.

Con todas estas mejoras, generamos un producto CAR T con mejor calidad y en menor tiempo, además de la posibilidad de controlar las toxicidades observadas en algunos pacientes. Todo ello se traduciría en mejores tasas de remisión completa y, por tanto, mayor supervivencia de los pacientes hematológicos.

Sevilla, 18 de Junio de 2020

Dra. Estefanía García Guerrero

Prof. Jose Antonio Pérez Simón