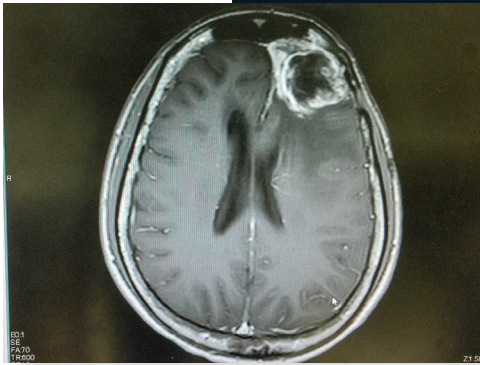


# Linfocitos T modificados por ingeniería genética: ¿Una nueva esperanza para el tratamiento del glioblastoma?



José Alberto Choreño Parra<sup>a</sup>, Parménides Guadarrama Ortíz<sup>b,\*</sup>

## Resumen

El glioblastoma es uno de los tumores primarios del sistema nervioso central más agresivos, debido a su alta capacidad de generar resistencia a la mayoría de los tratamientos oncológicos disponibles actualmente. Asimismo, este tumor tiene un elevado potencial de recidiva y genera una mortalidad alta entre los individuos afectados. Por lo tanto, existe una urgente necesidad por contar con nuevas estrategias terapéuticas que permitan lograr una mayor tasa de remisión y una mejor sobrevida en los pacientes con glioblastoma. Novedosos avances en inmunoterapia, como la generación de linfocitos T autólogos modificados por ingeniería genética, prometen ser agentes terapéuticos capaces de proveer un grado considerable de control sobre diferentes tipos de cánceres. En

el presente artículo, se comentan los resultados de algunas investigaciones recientes sobre el uso específico de esta estrategia para el manejo de individuos con glioblastoma.

**Palabras clave:** Glioblastoma; tumores cerebrales; cáncer; inmunoterapia; linfocitos T CAR.

## Genetically modified T lymphocytes: A new hope for glioblastoma treatment?

### Abstract

Glioblastoma is among the most aggressive primary tumors of the central nervous system due to its high capacity to acquire resistance to many of the currently available oncologic treatments. Likewise, this tumor possesses an elevated potential for recurrence generating a high mortality among affected individuals. Therefore, there is an urgent necessity for new therapeutic strategies to achieve a higher remission rate and a better survival rate in patients with glioblastoma. New advances in immunotherapy, such as the production of autologous T lymphocytes modified by genetic engineering, are promissory therapeutic agents capable of providing a considerable degree of control over different types of cancers.

<sup>a</sup>Departamento de Investigación. Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENNM). CDMX, México.

<sup>b</sup>Departamento de Neurocirugía. Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENNM), CDMX, México.

\*Autor para correspondencia: Parménides Guadarrama Ortíz.

Correo electrónico: investigacion.cientifica@cennm.com

Recibido: 08-abril-2018. Aceptado 20-febrero-2019.

In this article, we discuss the results of some recent studies on the specific use of this strategy for the management of individuals with glioblastoma.

**Key words:** CAR T cells; glioblastoma; immunotherapy; brain tumors; cancer.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central representan solo el 3% de los cánceres que ocurren a nivel global; sin embargo, constituyen un problema de salud de mayor relevancia, debido a su alta mortalidad<sup>1</sup>. Entre los tumores cerebrales más agresivos se encuentra el glioblastoma, el cual es resistente a la mayoría de los tratamientos oncológicos hasta ahora disponibles, y reaparece invariablemente en una gran proporción de pacientes. Desgraciadamente, una vez que el glioblastoma resurge, la esperanza de vida del individuo afectado es menor a un año<sup>2</sup>. Por tal motivo, existe una urgencia por desarrollar nuevas estrategias para mejorar el tratamiento de las personas afectadas por este tipo de tumor cerebral.

Por mucho tiempo, los investigadores han orientado sus esfuerzos en potenciar las funciones del sistema inmune del organismo para eliminar a las células malignas presentes en tumores como el glioblastoma. Sin embargo, dichos esfuerzos no han dado los resultados esperados debido a que el cáncer es una entidad con una alta capacidad de evadir los mecanismos de defensa del individuo afectado. A pesar de este panorama desfavorable, en los últimos 5 años se han realizado importantes descubrimientos científicos que abren la posibilidad de contar con terapias inmunológicas más eficaces que puedan ser empleadas como complemento a los esquemas de quimioterapia actualmente empleados. En este contexto, uno de los avances recientes más importantes es el uso de una estirpe de células inmunológicas modificadas por ingeniería genética denominadas “linfocitos T CAR” (del inglés *chimeric antigen receptor*).

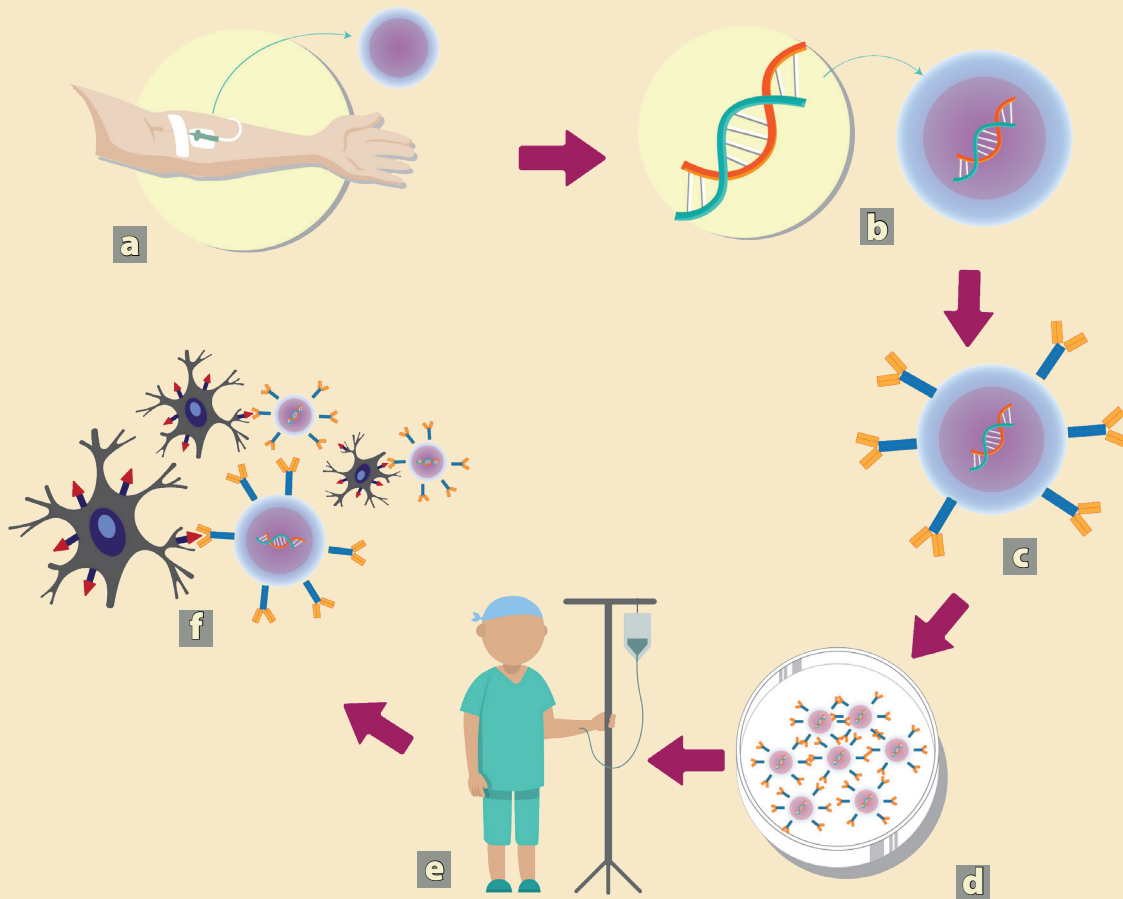
Los linfocitos T normales de un individuo sano tienen la capacidad de producir sustancias que dirigen a otras células inmunológicas para eliminar células cancerígenas o bien destruirlas directamente. Sin embargo, sus funciones pueden verse superadas por la habilidad de las células tumorales para

mutar y evitar ser reconocidas por los linfocitos T. Con el fin de contrarrestar dicha evasión, algunos investigadores han introducido en estos linfocitos, genes que codifican para receptores quiméricos que reconocen algunas moléculas propias de las células malignas. Dichos receptores están conformados por un fragmento extracelular que corresponde a la región variable de un anticuerpo específico para un antígeno tumoral, el cual se encuentra unido a un dominio intracelular con capacidad de iniciar la activación de diferentes vías de señalización.

El procedimiento consiste en aislar los linfocitos T de la sangre de pacientes con cáncer para modificarlos genéticamente y reintroducirlos nuevamente en los sujetos enfermos. Una vez que los linfocitos T modificados genéticamente son administrados al paciente, estos reconocen a los tumores mediante sus receptores quiméricos, iniciando una respuesta inmune potente que puede eliminar de forma eficiente a las células malignas (**figura 1**).

Mediante el uso de este novedoso enfoque se han logrado resultados favorables en el tratamiento de cánceres muy agresivos, como la leucemia linfocítica aguda, en cuyo caso los linfocitos T CAR han mostrado inducir la remisión y mejorar la esperanza de vida de una cantidad considerable de enfermos<sup>3</sup>.

Las observaciones anteriores podrían trasladarse al tratamiento de otros cánceres no hematológicos y tumores sólidos, entre los que destacaría el glioblastoma por su alta mortalidad. De hecho, hoy en día se encuentran en marcha al menos 3 estudios clínicos para evaluar la eficacia del uso de linfocitos T CAR en el tratamiento del glioblastoma. En uno de ellos se están empleando linfocitos T, cuyo receptor quimérico reconoce la molécula IL13R $\alpha$ 2 presente en las células malignas de dicho tumor. Los investigadores a cargo del estudio han publicado de forma preliminar los resultados obtenidos en un paciente con un glioblastoma primario y 7 focos neoplásicos por invasión a diferentes partes del sistema nervioso central. Tras 16 sesiones de tratamiento, los investigadores han mostrado que las células T CAR fueron capaces de eliminar todos los tumores cerebrales del paciente y mantener dicha remisión por más de medio año sin complicaciones aparentes<sup>4</sup>.



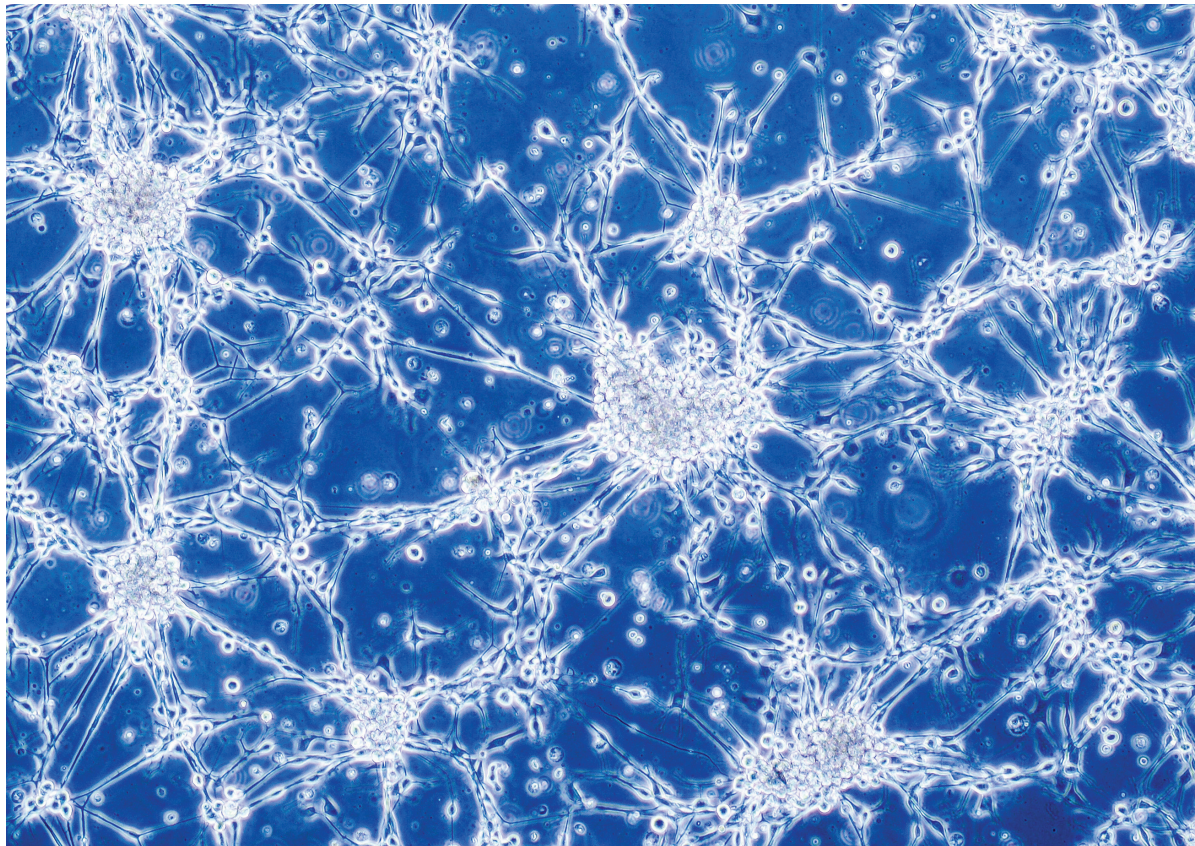
**Figura 1.** Tratamiento del glioblastoma con linfocitos T CAR. **a)** Para el tratamiento del glioblastoma con linfocitos T CAR, el primer paso es obtener las células inmunológicas de la sangre de los sujetos enfermos. **b)** Los linfocitos T son purificados a partir del total de células inmunes y son sometidos a técnicas de ingeniería genética para insertarles el DNA que codifica para un receptor quimérico que reconoce moléculas expresadas de forma específica en las células tumorales. **c)** Los linfocitos T modificados expresan el receptor quimérico en su superficie. **d)** Mediante técnicas de cultivo celular los linfocitos T modificados son reproducidos y activados para que ejerzan respuestas inmunes potentes. **e)** Una vez activados, los linfocitos T CAR son reintroducidos en la sangre de los pacientes con cáncer o directamente en los tumores de los sujetos con glioblastoma. **f)** Dentro del individuo enfermo, los linfocitos T CAR reconocen a las células malignas y las destruyen.

Otros estudios han reportado sus hallazgos preliminares en pacientes tratados con linfocitos T CAR dirigidos contra las moléculas EGFRvIII y HER2, mostrando que el tratamiento resulta ser un procedimiento seguro ya que no induce complicaciones severas en los pacientes y se ha logrado detener la progresión de los tumores en una proporción importante de pacientes<sup>5-7</sup>. Aunque hace falta completar dichos estudios para determinar si

la terapia con linfocitos T CAR logra ser tan eficaz como en el caso de la leucemia linfocítica aguda, los hallazgos hasta ahora reportados abren una nueva línea de investigación hacia la cual orientar los esfuerzos científicos y constituyen una promesa para combatir con mayor eficiencia a los tumores cerebrales más agresivos que hoy en día afectan a la población mundial.

Finalmente, trabajos como los aquí descritos





Células de cáncer cerebral (glioblastoma) bajo el microscopio.

reflejan los grandes beneficios que la ciencia puede proveer a la salud cuando se destinan los fondos necesarios para apoyar el desarrollo tecnológico y la realización de proyectos de investigación biomédica.

#### AGRADECIMIENTOS

A Karina López-López del Departamento de Comunicación del Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENNM), por su invaluable trabajo en el diseño del contenido gráfico de este manuscrito. ●

#### REFERENCIAS

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20 (Suppl 4):iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
2. Roy S, Lahiri D, Maji T, Biswas J. Recurrent Glioblastoma: Where we stand. *South Asian J Cancer.* 2015;4(4):163-73.
3. Davila ML, Brentjens RJ. CD19-Targeted CAR T Cells as Novel Cancer Immunotherapy for Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14(10):802-8.
4. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner L, Naranjo A, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(26):2561-9.
5. O'Rourke DM, Desai A, Morrisette J, Martinez-Lage M, Nasrallah ML, Brem S, et al. Pilot study of T cells redirected to EGFRvIII with a chimeric antigen receptor in patients with EGFRvIII+ glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(Suppl 5):v110-v111.
6. Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Wakefield A, Ghazi A, et al. Autologous HER2 CMV bispecific CAR T cells are safe and demonstrate clinical benefit for glioblastoma in a Phase I trial. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2015;3(Suppl 2):O11.
7. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017; 9(399):eaaa0984.