

INMUNOTERAPIA CELULAR CON LINFOCITOS T Y SU FUTURO: DE LOS TILS A LOS TCR

MANEL JUAN,

Jefe del servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona.

FELIPE PRÓSPER,

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

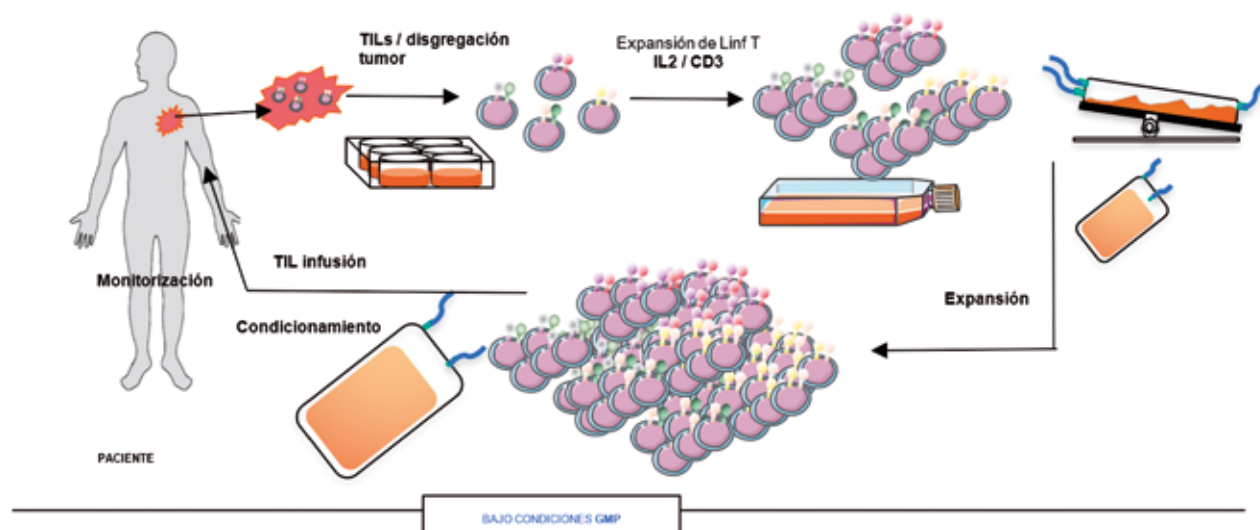
Los productos de inmunoterapia avanzada con linfocitos T naturales abren la puerta a medicamentos que buscan mejorar la función del sistema inmunitario a través del reconocimiento natural de antígenos tumorales intra y extracelulares, principalmente contra el cáncer.

Los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs, por sus siglas en inglés) representan una innovadora estrategia en la inmunoterapia contra el cáncer. Esta técnica se basa en la extracción de linfocitos de un tumor, su expansión en laboratorio y su reinfusión al paciente para combatir el cáncer de manera más eficaz. El Dr. Steve A. Rosenberg, un pionero en este campo, ha sido fundamental en el desarrollo y la validación de esta terapia. Durante más de 4 décadas sus investigaciones en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos han demostrado el potencial de los TILs en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, particularmente el melanoma.

Recientemente, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó el uso de lifileucel (Amtagvi®), una terapia basada en TILs desarrollada por lovance Biotherapeutics®. Aunque esta aprobación en EEUU marca un hito significativo, ofreciendo una nueva opción de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico que no han respondido a otras terapias, contrasta abiertamente con la falta de soluciones a nivel europeo donde la EMA (Agencia Europea del Medicamento) tras un estudio bicéntrico cien por cien académico fase III (el primero de este nivel en terapias avanzadas que demostró beneficio) presentado un año antes, no ha abierto opciones a que esta terapia pudiera extenderse entre los pacientes de nuestro continente. En todo caso esta autorización subraya el creciente reconocimiento y aceptación de las terapias basadas en TILs en la oncología clínica, consolidando el legado del Dr. Rosenberg en la vanguardia de la lucha contra el cáncer, pero a la vez introduciendo aspectos de debate muy diversos desde la privatización

de la producción y el tratamiento con productos autólogos, hasta el papel de estudios científicos académicos y sus opciones de su uso en relación a la aprobación o no por parte de las agencias regulatorias.

La producción de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) como terapia implica varias fases críticas que aseguran la eficacia y seguridad del tratamiento. A continuación se describen las principales etapas del proceso (ver figura 1): [1] Extracción del Tumor: obtención de una muestra del tumor del paciente mediante una biopsia o pieza quirúrgica (el máximo tamaño posible). Esta pieza tumoral es la fuente de los linfocitos T que se encuentran infiltrados en el tumor. [2] Aislamiento y Purificación de los Linfocitos T: Una vez obtenida la muestra del tumor, los linfocitos T deben ser aislados y purificados. Este proceso suele incluir los siguientes pasos: (2a) Digestión Enzimática: La muestra del tumor se disgrega utilizando acciones mecánicas y enzimas como la colagenasa para liberar los linfocitos infiltrantes. (2b) Filtración y Centrifugación: El material disgregado se suele filtrar y centrifugar para separar los linfocitos T de otros tipos celulares y restos tisulares. A veces se incluye una purificación opcional; los linfocitos T pueden ser seleccionados y purificados mediante técnicas como el uso de anticuerpos monoclonales conjugados a esferas magnéticas (Beads) o citometría de flujo con separación (Sorter) para enriquecer la población de células T específicas. [3] Pre-expansión Inicial: Los linfocitos T obtenidos (entre decenas de miles a pocos millones de linfocitos) se cultivan en un medio de cultivo adecuado que contiene interleucina-2 (IL-2) para promover su crecimiento y activación.



Este proceso inicial de expansión puede durar aproximadamente 2-3 semanas. [4] Rapid Expansion Protocol (REP): El REP es quizás la fase más importante para expandir rápidamente la población de TILs a gran escala (conseguir miles de millones). Este protocolo involucra: (4a) Co-cultivo con Feeders (“Células Alimentadoras”) irradiadas, habitualmente con células mononucleadas de sangre de donantes (4b) Estimulantes Adicionales que suelen incluir anticuerpos anti-CD3 e IL-2 a dosis altas para estimular una rápida proliferación celular. Este proceso generalmente se extiende alrededor de 2 o 3 semanas y resulta en una expansión masiva de los linfocitos T. El tiempo depende de la dosis a conseguir. [5] Formulación y Preparación para la Infusión: Tras la expansión, los TILs se preparan para la infusión en el paciente y como “fármaco celular” exige la “evaluación de calidad” realizando las pertinentes pruebas para asegurar la calidad, viabilidad y esterilidad del producto celular. El aspecto de “potencia” es el más complicado en productos tan personalizados, y es el elemento de mayor discusión con los reguladores. A nivel opcional tenemos la criopreservación: los TILs pueden ser criopreservados para su almacenamiento, transporte y mejor manejo logístico. La criopreservación implica el uso de crioprotectores y el almacenamiento en nitrógeno líquido. [6] Infusión en el paciente: Este paso suele incluir: (6a) Acondicionamiento: los pacientes suelen recibir un régimen de quimioterapia linfodepletiva para reducir la competencia con los linfocitos T nativos y mejorar la persistencia de los TILs infundidos. (6b1) Opcional: Descongelación (si el producto se ha criopreservado) antes de la infusión. (6b2). Infusión: Los TILs se infunden por vía intravenosa en el paciente. La infusión puede ser seguida por la administración de IL-2 para apoyar la proliferación y actividad de los TILs. [7] Después de la infusión, se lleva a cabo una monitorización cercana del paciente para evaluar la respuesta al tratamiento y manejar posibles efectos secundarios. Los resultados se

Esquema del procedimiento de producción TILs.

evalúan mediante técnicas de imagen, estudios analíticos incluyendo el máximo de biomarcadores.

Todos estos pasos aseguran que los TILs se producen y administran de manera segura y eficaz, ofreciendo una opción prometedora en la inmunoterapia contra el cáncer.

En cuanto a lo más cercano en el tiempo, el estudio académico fase III (no asociado a ninguna industria farmacéutica) publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2022, evaluó la eficacia de la terapia con linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en pacientes con melanoma avanzado incluyendo a más de 150 pacientes (168 de hecho) y mostrando que los TILs mejoraron la supervivencia libre de progresión respecto al tratamiento estándar en el momento de diseño del ensayo (brazo de pacientes con ipilimumab), destacando el potencial de esta terapia en el tratamiento de melanomas resistentes a otras intervenciones. Por otro lado, la aprobación de lifileuce (Amtagvi®) por la FDA representa la primera aprobación de una terapia basada en TILs para melanoma metastásico. Lifileuce ha demostrado eficacia en ensayos clínicos fase II, particularmente para pacientes que no responden a tratamientos convencionales, ofreciendo una nueva opción de tratamiento autólogo que utiliza las propias células del paciente para combatir el cáncer.

Ambos hitos subrayan el avance de la inmunoterapia basada en TILs, validada por la investigación académica y reconocida por autoridades regulatorias como la FDA. La transición de estos estudios a una aprobación regulatoria marca un paso crucial en la disponibilidad de tratamientos innovadores para pacientes con melanoma avanzado, a la vez que abre un conjunto de elementos discutibles y que merecen la discusión, desde aspectos científicos, éticos o de sostenibilidad ecológica, a aspectos logísticos y económicos que posiblemente merecería un futuro artículo en siguientes números de la revista.