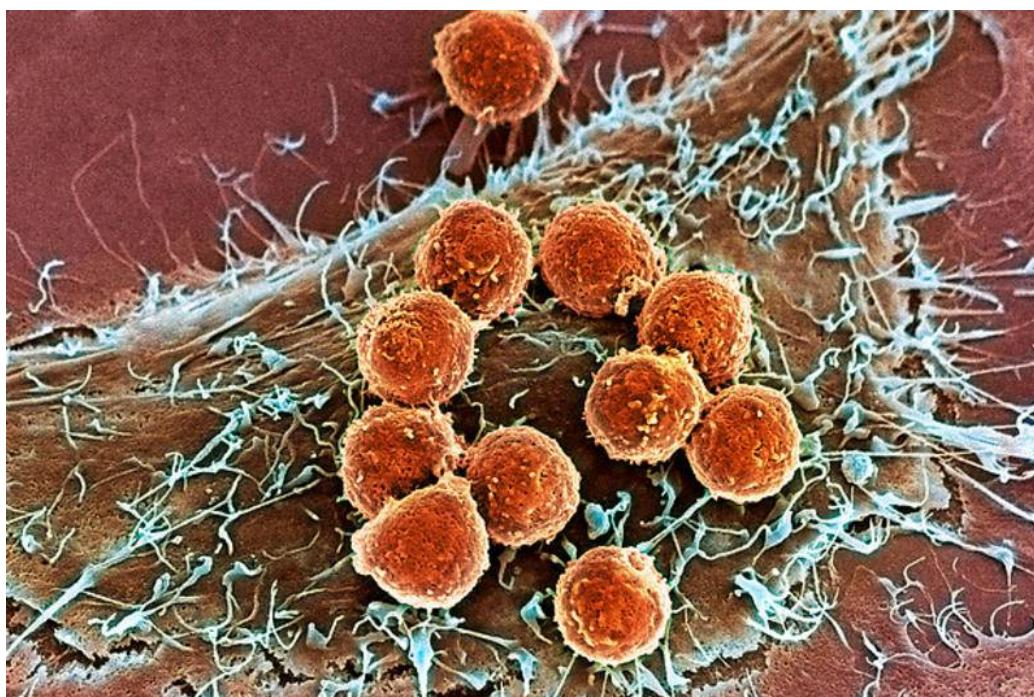


## Defensas editadas con CRISPR muestran su seguridad en pacientes con cáncer

Por primera vez, investigadores estadounidenses han editado con CRISPR Cas 9 las células inmunitarias de personas con tumores avanzados, sin efectos adversos. Aunque ninguna respondió a la terapia, las células modificadas persistieron en sus cuerpos nueve meses después de ser inyectadas.

Ana Hernando

6/2/2020 20:00 CEST



Esta imagen, captada mediante un microscopio electrónico de barrido, muestra los linfocitos T del sistema inmunitario (en color naranja) unidos a una célula tumoral para destruirla. / Memorial Sloan Kettering

Un equipo del [Centro de Cáncer Abramson](#) de la **Universidad de Pensilvania** (EE UU) ha demostrado en un ensayo clínico que las **células inmunitarias** editadas con **CRISPR Cas9** de tres pacientes con **cáncer avanzado** pueden persistir, prosperar y funcionar meses después de haberlas recibido. Los resultados se han publicado en el último número de la revista **Science**.

---

El objetivo era demostrar que la edición de células inmunitarias con CRISPR es segura y duradera en humanos, lo cual hasta ahora había sido incierto

Aunque ninguno de los pacientes respondió a la terapia, **no sufrieron efectos adversos** relacionados con el tratamiento. El objetivo del estudio era demostrar que este tipo de edición de células inmunitarias es **segura y duradera** en humanos.

“Los resultados de este **ensayo clínico de fase 1** sugieren que este enfoque de edición genética con CRISPR Cas9 es **segura y factible**, lo cual hasta ahora había sido incierto”, dicen los autores. “Los hallazgos representan un paso importante hacia el objetivo final de usar la edición genética para ayudar al sistema inmunitario a atacar el cáncer”, agregan.

La publicación de estos nuevos datos es la continuación de un [estudio del año pasado](#) en el que el equipo editó con éxito las células inmunitarias de estos pacientes. Los hallazgos fueron dados a conocer en la Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología en Orlando.

En el nuevo estudio, los investigadores han mostrado cómo los linfocitos T – un tipo de células del sistema inmunitario que eliminan otras células que no son reconocidas como propias del organismo– extraídas de estos pacientes y editadas siguieron atacando a las células tumorales meses después de su fabricación e infusión original.

## Ediciones de gran precisión

“Los nuevos datos revelan dos cosas importantes que, hasta donde sabemos, nadie había demostrado antes. En primer lugar, hemos realizado múltiples ediciones exitosas con gran precisión y observado cómo las células editadas resultantes han sobrevivido más tiempo que en estudios previos. En segundo lugar, estas células editadas han mostrado una **capacidad sostenida** para atacar y matar tumores”, destaca **Carl June**, líder del equipo y autor senior del estudio.

En el trabajo, los investigadores utilizaron la edición CRISPR Cas9 para eliminar tres genes. Las dos primeras ediciones eliminaron los receptores naturales de una célula T para que pudieran ser reprogramados para expresar un receptor sintético de la célula T que permite a estas células buscar y destruir tumores. La tercera edición eliminó el PD-1, un punto de control natural que a veces impide a las células T hacer su trabajo

---

“Hemos realizado múltiples ediciones exitosas de células T con gran precisión y observado cómo han sobrevivido más tiempo que en trabajos previos”, dice Carl June

El análisis de los tres pacientes “ha confirmado que las células producidas contienen las tres ediciones, lo que proporciona una **prueba de concepto** para este enfoque. Se trata de la primera confirmación de la capacidad de CRISPR Cas9 de apuntar a múltiples genes al mismo tiempo en humanos y constata su potencial para tratar muchas enfermedades”, dice June.

Una vez que los tres genes fueron eliminados, se realizó una cuarta modificación genética usando un **lentivirus** para insertar el **receptor sintético de células T** específicas del cáncer, que hace que las células T editadas apunten a un **antígeno** llamado NY-ESO-1. Los datos publicados anteriormente mostraban que estas células editadas sobrevivían típicamente menos de una semana, pero en el nuevo estudio han demostrado una supervivencia de hasta nueve meses en el cuerpo.

## Capacidad antitumoral

Varios meses después de la infusión, los investigadores sacaron más sangre y aislaron las células editadas con CRISPR Cas9 para su estudio. Cuando las analizaron de nuevo en el laboratorio, vieron que aún eran capaces de matar tumores. “El hecho de que estas células editadas conservaran la función antitumoral durante un período de tiempo tan largo después de una sola infusión es muy alentador”, subraya June.

Las células T editadas con CRISPR Cas9 utilizadas en este estudio no son activas por sí mismas y requieren la cooperación de una molécula conocida como HLA-A\*02:01, que solo se expresa en un subconjunto de pacientes. Esto significa que los pacientes tuvieron que ser examinados con antelación para asegurarse de que eran compatibles con el enfoque.

---

“El hecho de que estas células editadas conservaran la función antitumoral durante tanto tiempo, tras una sola infusión, es muy alentador”, destaca June

Los participantes que cumplían los requisitos recibieron otras terapias clínicamente indicadas, mientras esperaban a que sus células fueran procesadas. Después, los tres pacientes recibieron las células editadas en una sola infusión tras un ciclo corto de quimioterapia. El análisis de las muestras de sangre reveló que en los tres participantes las células T editadas se arraigaron y prosperaron. Ninguno de ellos respondió a la nueva terapia, pero tampoco se produjeron efectos secundarios reseñables, insisten los investigadores.

## La opinión de Doudna

En un artículo relacionado en el mismo número de Science, [Jennifer Doudna](#) –coinventora de CRISPR Cas9– escribe que “estos hallazgos proporcionan una guía para la **producción segura** y la administración no inmunogénica de células somáticas editadas por genes”.

Sin embargo, Doudna señala que “la gran pregunta que continúa sin respuesta en este estudio es si las células T editadas con CRISPR Cas9 resultan eficaces contra el cáncer avanzado”. Y recuerda que los investigadores de la Universidad de Pensilvania han utilizado los protocolos de edición genética que estaban disponibles en 2016, en los que las células T editadas “eran probablemente menos eficaces que la tecnología de edición actual”.

## Producción de células T a la carta para tratar enfermedades

Según comenta a Sinc el biólogo molecular español **Guillermo Montoya** –que no participa en este estudio–, el trabajo, publicado hoy en *Science*, “describe cómo linfocitos T, cuyo genoma ha sido editado usando CRISPR Cas9, podrían ser utilizados frente a distintos tipos de cáncer, lo cual es muy buena noticia”, subraya.

Montoya, que es investigador de la Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, en la **Universidad de Copenhague**, añade que “aunque ediciones similares se han llevado ya a cabo con linfocitos T mediante TALENs –otra herramienta de edición genética–, el nuevo estudio demuestra que esta aproximación es posible con CRISPR Cas9 de manera **rápida y segura**”.

En su opinión, “uno de los problemas de este tipo de estrategia podría ser que la edición con CRISPR indujera una pérdida de especificidad de los linfocitos T, lo que implicaría un gran riesgo para el paciente, ya que podría ser atacado por su propio sistema inmune”. Este trabajo –añade– “parece descartar este problema, lo que abre la posibilidad de la producción de células T a la carta que podrían ser empleadas en el tratamiento de enfermedades”.

### Referencia bibliográfica:

Edward A. Stadtmauer, Carl June *et al* “[CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer](#)”. *Science*(6 de febrero, 2020)

Derechos: **Creative Commons**.

TRABO

LINFOCITOS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)