

## ¿Es segura la inmunorregulación inducida por la inmunoterapia celular y podría beneficiar a los receptores de trasplante renal de donante vivo?

Sawitzki B, Harden P, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonized design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*. 2020;395:1627-39.

Análisis crítico: **Verónica López Jiménez, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero\***

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Málaga

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga

Red de Investigación Renal (REDinREN). Málaga

NefroPlus 2020;12(2):67-70

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

Se trata de 7 ensayos clínicos multicéntricos cooperativos de un solo brazo. El primero es un grupo de referencia (RGT, *reference group trial*) y los 6 restantes son ensayos clínicos no aleatorizados en fase 1/2 A. El estudio de referencia fue realizado entre diciembre de 2012 y diciembre de 2015, y los otros 6 ensayos, entre mayo de 2014 y noviembre de 2018, todos con periodo de seguimiento de 60 semanas. Registrados en ClinicalTrials.gov: NCT01656135, NCT02252055, NCT02085629, NCT02244801, NCT02371434, NCT02129881 y NCT02091232.

### ■ Asignación

No aleatorizado. Pacientes seleccionados de forma consecutiva.

### ■ Enmascaramiento

Ninguno (*open clinical trial*).

### ■ Ámbito

Pacientes reclutados en 8 centros de 5 países.

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

- Receptores y donantes: consentimiento informado fechado y firmado, mayores de 18 años.
- Receptores: pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de un trasplante renal aprobado para donante vivo.

#### ■ Criterios de exclusión

- Receptores: trasplante (cualquier órgano o tejido) previo. Porcentaje de reactividad contra el trasplan-

te (PRA, *panel reactive activity*) superior al 40% en los 6 primeros meses de la inclusión en el estudio.

- Terapia previa de desensibilización.
- Positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana, negativo para el virus de Epstein-Barr o hepatitis crónica viral.
- Enfermedad hepática importante, definida como niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces sobre el rango normal.
- Patología hematológica maligna o premaligna.
- Neoplasia maligna concomitante o antecedentes en los 5 años anteriores al inicio planificado del estudio (excluyendo el carcinoma de células basales/escamosas de piel no metastásico tratado con éxito).
- Evidencia de enfermedad local o sistémica.
- Tratamiento activo con inmunosupresores al inicio del estudio.
- Contraindicación conocida a la medicación del estudio.
- Mujeres con prueba de embarazo positiva o en periodo de lactancia, o aquellas en edad fértil, a menos que se garantice que no hay riesgo de embarazo.
- Pacientes incapaces de dar su consentimiento informado libremente.
  - Donantes: incapacidad para dar su consentimiento informado libremente, exposición a cualquier producto de investigación en el momento de la donación o en los 28 días previos a esta.
  - Donante y receptor con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Intervenciones

Se realizaron 7 ensayos clínicos de un solo brazo y un análisis comparativo. Se llevó a cabo un primer ensayo con un grupo de referencia (RGT) con terapia estándar (basiliximab, tacrolimús, micofenolato de mofetilo y corticoides en pauta de reducción) y 6 ensayos con terapia celular (CTG, *cell therapy group*) que contenían células T reguladoras, células dendríticas o macrófagos. La selección de pacientes y la inmunosupresión fueron similares en el ensayo del grupo de referencia, excepto por el hecho de que la inducción con basiliximab se sustituyó por los productos de terapia celular y se permitió la reducción gradual de micofenolato mofetilo a los 9 meses del estudio, siempre y cuando no hubiera habido un episodio de rechazo agudo o deterioro de la función renal.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

Rechazo agudo confirmado por biopsia renal.

#### Variables secundarias

- Cambios histopatológicos subclínicos.
- Tasa de filtrado glomerular por modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, *modification of diet in renal disease*).
- Aparición de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA).
- Niveles de tacrolimús.

### ■ Estadística

Para el RGT, se estimó una tasa de rechazo del 10%, aproximadamente, tras 60 semanas en tratamiento con inmunosupresión estándar. Así, un intervalo de confianza del 95% de 2 caras para una sola proporción de 0,106 predice una tasa de rechazo que varía del 3,2

al 18% con un tamaño de muestra de 66 pacientes. Los efectos adversos se codificaron centralmente mediante la versión 20.1 del *Diccionario médico de regulación de actividades y control de calidad*. El informe de los análisis comparativos de los cambios en la celularidad inmune entre pacientes en el RGT y CTG fue realizado *post hoc*. Se utilizaron métodos de Kaplan-Meier para calcular la tasa bruta de rechazo agudo. El objetivo primario (rechazo agudo) se describió para la población por intención de tratar y por protocolo. La incidencia de efectos adversos normalizada por cada 100 pacientes/año se calculó por intención de tratar. Se analizaron las diferencias en los resultados de la monitorización inmunitaria entre los pacientes del RGT antes del trasplante y los controles sanos por la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la de Dunn-Bonferroni. Los cambios entre el momento pre- y postrasplante del mismo paciente se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon.

### ■ Promoción

La mayoría de los autores declaran haber recibido remuneración de la Comisión Europea (FP7 One Study) durante el estudio. Dos fueron subvencionados por el Ministerio alemán de Educación e Investigación. Otro autor reconoce retribución de Trizell y de Finvector Oy. Otras remuneraciones recibidas por distintos autores provienen de Chiesi, Sandoz, Astellas, Beckman Coulter Life Sciences, UCB Pharma, Third Rock Ventures, Rheos Medicine, Rubius Therapeutics y Novartis Pharma. Un autor tiene una patente emitida y es cofundador de Sonoma. Otro autor es inventor de una patente para la generación y expansión *in vitro* de células reguladoras T CD4CD25 por rapamicina. El resto declara no tener ningún conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Fueron cribados 782 pacientes, de los cuales se seleccionaron 130 y se incluyeron finalmente 104. En el grupo RGT había 66 y en el CTG, 38.

### ■ Análisis basal de los grupos

Los grupos son homogéneos en cuanto a las características basales tanto de los donantes como de los receptores, con una media de edad del receptor en el grupo RGT de  $47,5 \pm 13,1$  años y de  $47,6 \pm 12,7$  años en los ensayos CTG, con un predominio de varones en ambos grupos. Respecto a la etiología de la enfermedad renal, la más frecuente fue la poliquistosis en ambos grupos (el 24,2% en el grupo RGT y el 21,1% en el CTG).

### ■ Resultados

La tasa de rechazos agudos en el grupo RGT fue del 12% y el 16% en los ensayos CTG, con una incidencia temprana, aunque la gravedad del primer episodio según la clasificación de Banff fue similar en ambos grupos. Solo uno de los 8 primeros episodios de rechazo del grupo RGT se presentó después de las 2 semanas postrasplante.

La probabilidad de supervivencia del injerto libre de rechazo agudo a las 60 semanas postrasplante fue del 88% en el grupo RGT y del 84% en el grupo CTG.

En el grupo RGT, 7 de 51 testados (14%) tenían DSA. En los ensayos combinados CTG ocurrió en 5 de 33 pacientes (15%).

En los trasplantados del grupo CTG tratados con monoterapia, 2 de 15 (13%) desarrollaron DSA.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) en todos los ensayos mostró un incremento similar (el 20 y el 21%, respectivamente) cuando se compararon las medianas de TFG a las 60 semanas tras el trasplante con la de la primera semana.

Los niveles valle de tacrolímús fueron similares en ambos grupos, con una media de  $6,1 \pm 2,1$  ng/ml en el grupo RGT y  $6,6 \pm 1,6$  ng/ml en el grupo CTG.

Dado que se trata de un ensayo cooperativo en fase 1/2, destaca la incidencia de efectos adversos serios en el grupo RGT en relación con infecciones, comparado con los ensayos CTG, que es hasta 6 veces superior. Las principales infecciones fueron por citomegalovirus, herpes y poliomavirus BK.

### Efectos secundarios

No hubo un aumento de efectos secundarios en los ensayos clínicos con la terapia celular. Se describieron 12 efectos adversos en probable relación con la perfusión (uno de ellos cursó con aumento de creatinina sérica). Respecto al grupo de referencia, se objetivaron eventos adversos serios secundarios a infecciones. En ninguno de los ensayos hubo fallecimientos.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio sugiere que la terapia celular es un tratamiento potencialmente útil en receptores de trasplante renal de donante vivo para minimizar la carga de la inmunosupresión estándar. Los resultados de los ensayos con terapia celular indican que disminuir la inmunosupresión parece reducir el riesgo de infecciones virales. Los datos obtenidos animan a realizar estudios prospectivos aleatorizados que confirmen el beneficio de los protocolos con terapia celular sobre las infecciones.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La terapia celular dirigida a conseguir la tolerancia inmunológica sin necesidad de fármacos inmunosupresores es uno de los caminos futuros más prometedores en el trasplante renal. El enfoque ideal debería apuntar no solo a las células T, los principales actores de la aloinmunidad, sino que también debería regular la acción de las células B, los macrófagos y las células dendríticas, ya que todas están involucradas en la alorrespuesta tanto aguda como crónica. La administración de células con propiedades inmunorreguladoras podría cambiar el equilibrio entre las vías reguladoras y efectoras, y así habilitar al sistema inmunitario del huésped para prevenir la respuesta inmunológica y proporcionar la tolerancia del injerto<sup>1,2</sup>.

El One Study es el primer ensayo clínico multicéntrico que compara los resultados, la seguridad y los efectos inmunológicos de múltiples terapias celulares en trasplante renal. Este estudio incluye 7 ensayos clínicos multicéntricos no aleatorizados en fase 1/2 A, realizados en receptores de donante vivo, y un análisis comparativo. Se trata de un primer ensayo con un grupo de referencia (RGT) con terapia estándar (basiliximab, tacrolímús, micofenolato mofetilo y corticoides en pauta de reducción) y 6 ensayos paralelos con terapia celular (CTG) que contenían un solo producto celular (células T reguladoras, células dendríticas o macrófagos) utilizando idéntica inmunosupresión basal y con la opción de minimizar la inmunosupresión a tacrolímús en monoterapia. Los resultados sugieren que la terapia celular es un tratamiento útil para minimizar la carga inmunosupresora en el trasplante renal de donante vivo que conduce a la restauración del sistema inmunitario hacia niveles menos inflamatorios, con lo que disminuyen así los efectos secundarios adversos de los fármacos inmunosupresores, como la reactivación de algunas infecciones virales, sin aumento en la tasa de rechazo agudo.

Cabe destacar que en el estudio no se menciona explícitamente si se lleva a cabo biopsia renal por protocolo o por indicación clínica. No obstante, se relatan cambios histopatológicos no relacionados con el aumento de la creatinina sérica, por lo que deben de haberse establecido por protocolo. Tampoco se describe en qué momento se realiza la biopsia renal y si esta se lleva a cabo al mismo tiempo en todos los grupos. La tasa de rechazo agudo fue similar en ambos grupos, si bien no se informa de la tasa de lesiones subclínicas en ambos brazos, lesiones que se observan con gran frecuencia (entre el 40 y el 50%) en las biopsias de protocolo y que pueden conducir al fallo renal crónico. En un futuro, este sería un campo de estudio interesante para abordar con la terapia celular.

Tampoco se especifica la relación de causalidad entre la reducción de la dosis de micofenolato y la aparición de infecciones, si esta reducción se debió simplemente a una menor inmunosupresión en los ensayos de CTG o se relacionó con la propia acción de la terapia celular.

Se trata de un informe inicial, en que los resultados de los ensayos clínicos CTG se presentan como un grupo combinado y no se muestran los resultados de los diferentes ensayos de forma individualizada, por lo que hay detalles importantes de cada uno de esos ensayos de los cuales no se muestra información, como los métodos de producción de las diferentes células, la dosificación celular, la programación de las perfusiones, los resultados clínicos e histológicos, y un conjunto completo de resultados de la monitorización inmunitaria central.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Una de las principales motivaciones para buscar nuevas terapias en el trasplante de órganos es reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores para así minimizar su toxicidad. Este estudio muestra que, en receptores de trasplante renal de donante vivo, la terapia celular es un tratamiento útil a corto-medio plazo para minimizar la carga de inmunosupresión y reducir el riesgo de infecciones virales, sin aumento en la tasa de rechazo agudo. Estos resultados deberían ser contrastados con otros ensayos clínicos aleatorizados, con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Inmunoterapia celular

**Subtema:** Inmunosupresión

**Subespecialidad:** Trasplante renal

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Terapia celular. Rechazo agudo. Infección viral. Donante vivo. Inmunosupresión

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil).

### Conflicto de intereses

Los Dres. Verónica López Jiménez, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos y Domingo Hernández Marrero declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fioria S, Remuzzi G, Casiraghi F. Update on mesenchymal stromal cell studies in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25:27-34.
2. Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:417-30.