

Terapias Celulares Emergentes

De la Transfusión a la Medicina Celular del Futuro

Centro Productor de Sangre · Instituto de Previsión Social · Paraguay



Evolución de la Medicina Transfusional

01

Transfusión Clásica

Hemocomponentes

Durante décadas, la MT se centró en salvar vidas mediante la transfusión de hemocomponentes.

02

Trasplante de CPH

Células Progenitoras

El trasplante de CPH fue la primera terapia celular de la medicina. Obtenidas por aféresis de sangre periférica.

03

Terapias Celulares

La célula = el tratamiento

Hoy las células no son solo soporte terapéutico, sino el propio tratamiento: CAR-T, NK, TIL y más.



Premio Nobel

Medicina · 2018

James P. Allison

Descubrimiento: 1996

Tasuku Honjo

Descubrimiento: 1992

La Revolución de la Inmunoterapia

Sus descubrimientos demostraron que el sistema inmune puede ser activado para reconocer y destruir células tumorales, abriendo el camino a una nueva generación de tratamientos.

Inhibidores de checkpoints inmunológicos

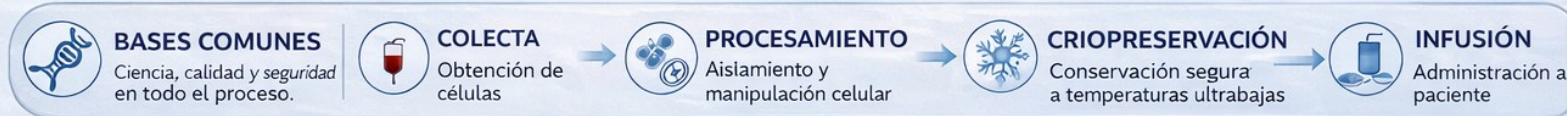
Terapias CAR-T y CAR-NK

Inmunoterapia moderna

El sistema inmune puede atacar el cáncer

TERAPIAS CELULARES ACTUALES

Ejemplos de terapias celulares utilizadas en la práctica clínica



Criopreservación: El Puente Tecnológico

¿Qué es la Criopreservación?

Proceso que permite conservar células vivas a temperaturas ultra bajas, deteniendo el metabolismo celular para preservarlas durante largos períodos.

-80°C

Freezer convencional

-150°C

Ultra freezer

-196°C

Nitrógeno líquido

Crioprotector clave: DMSO (Dimetilsulfóxido)

Evita cristales de hielo · Estabiliza membrana · Reduce estrés osmótico

Rol Estratégico

Disponibilidad

El injerto está listo cuando el paciente lo necesite, sin depender de la logística inmediata.

Transporte Internacional

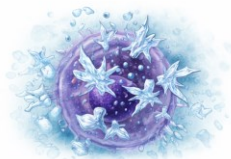
Optimiza la logística facilitando el envío internacional de células terapéuticas.

Lección COVID-19

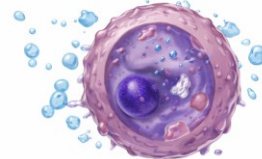
Durante la pandemia, la criopreservación aseguró la disponibilidad de injertos ante restricciones de transporte.

Seguridad del Proceso

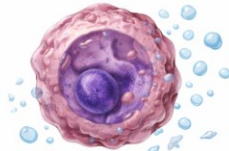
Permite testear el producto antes de iniciar el acondicionamiento del paciente.



Formación de cristales de hielo



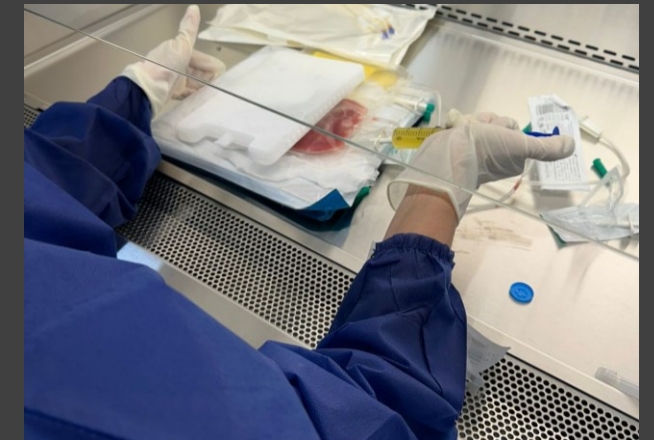
Deshidratación celular



Daño de membrana



Shock osmótico





Flujo del proceso

Colecta celular



Procesamiento



Criopreservacion



Almacenamiento



Descongelacion



Infusion

Cada etapa tiene controles criticos de calidad

Control de Calidad: Flujo del Proceso

La calidad del tratamiento depende de la calidad de cada etapa



01

Colecta

- Evaluación del donante
- Recuento celular inicial
- Volumen colectado
- Conteo CD34+ (en CPH)
- Condiciones de transporte



02

Procesamiento

- Conteo celular total
- Viabilidad celular
- Pureza del producto
- Esterilidad del producto
- Caracterización por citometría de flujo



03

Criopreservación

- % DMSO utilizado
- Velocidad de congelación
- Sistema de almacenamiento
- Temperatura de conservación
- Viabilidad post-descongelación



04

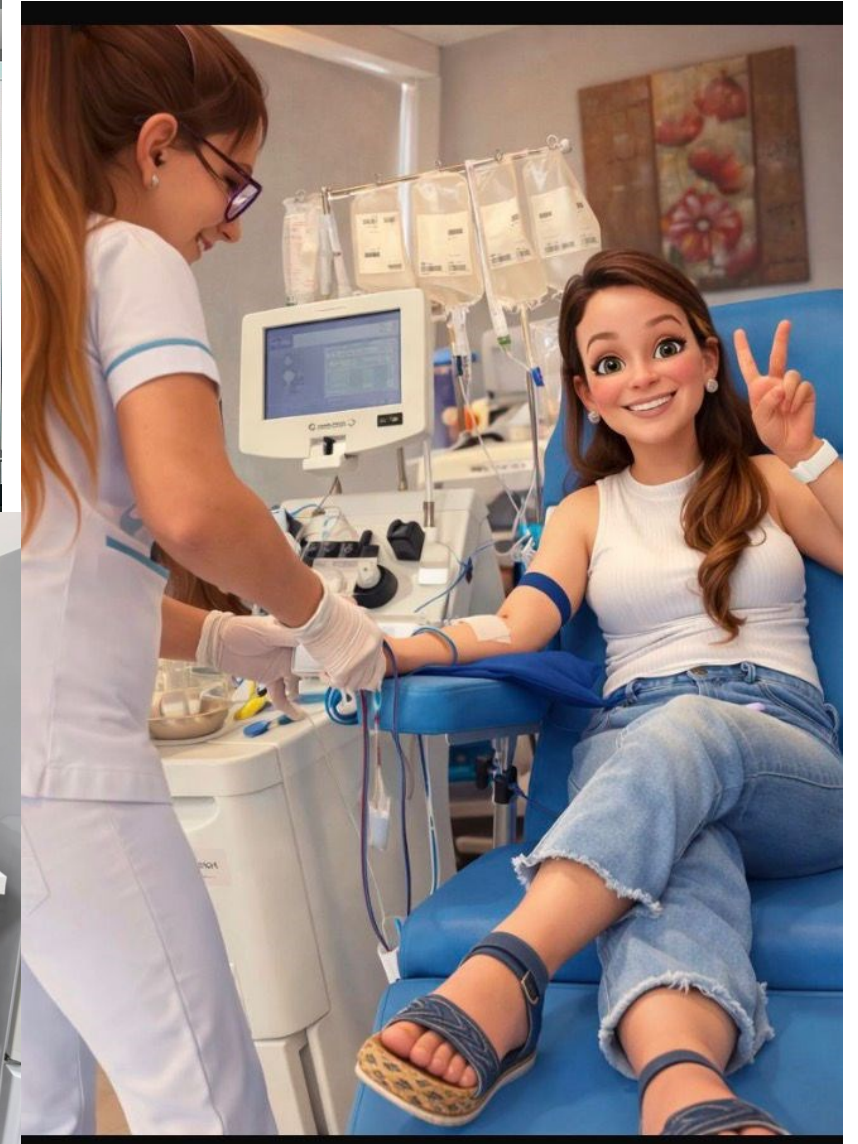
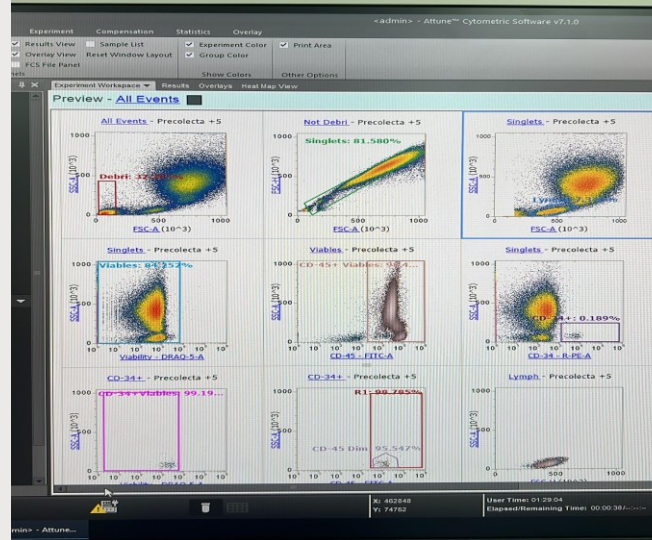
Infusión

- Identificación del paciente
- Verificación del producto
- Cadena de custodia
- Monitoreo clínico

"En Terapia Celular, la calidad del tratamiento depende de la calidad de cada etapa del proceso"

Controles de calidad

- Conteo de CD34+
- Viabilidad celular
- Esterilidad
- Concentracion celular
- %DMSO
- Velocidad de congelacion
- Sistema
- de almacenamiento
- Cadena de custodia



Impacto institucional y Nacional

Formacion de talento humano

Cooperacion cientifica nacional

Fortalecimiento de la MT en Py



Fortalecer el programa Nacional de trasplante

Mejorar la disponibilidad de tecnologia diagnostica

Optimizar la planificacion de colectas de CPH

Integrar Medicina Transfusional y Terapia Celular

CAR-T Cells

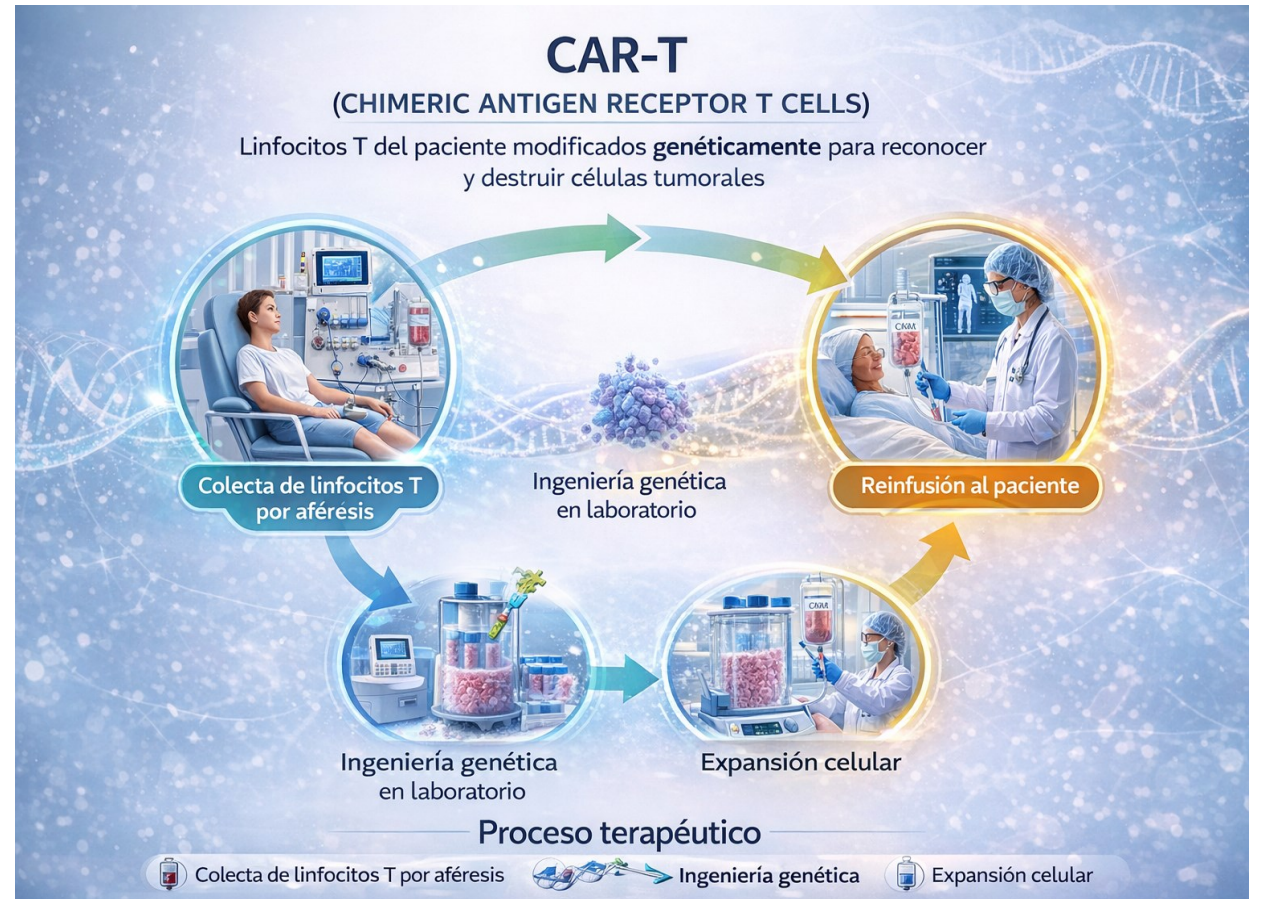
- Chimeric Antigen Receptor T cell, son linfocitos T del paciente modificados genéticamente para reconocer y destruir células tumorales.

Revolucion en neoplasias hematologicas. Aprobado para uso clinico

LLA

Linfoma B

MM



FDA-Approved and Anvisa approved CAR T-Cell Therapies

Therapy	Indications
CD19-Targeting Therapies	
Axicabtagene ciloleucel	<ul style="list-style-type: none"> Adults with R/R large B-cell lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy, including DLBCL NOS, DLBCL arising from follicular lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma Adults with R/R follicular lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy
Brexucabtagene autoleucel	<p>Adults with R/R MCL</p> <p>Adults with relapsed or refractory B-cell ALL</p>
Lisocabtagene maraleucel	<p>Adults with R/R large B-cell lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy, including DLBCL NOS (including DLBCL arising from indolent lymphoma), high-grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma grade 3B</p>
Tisagenlecleucel	<ul style="list-style-type: none"> Patients aged up to 25 yr with B-cell precursor ALL that is refractory or in second/later relapse Adults with R/R large B-cell lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy, including DLBCL NOS, DLBCL arising from follicular lymphoma, high-grade B-cell lymphoma
BCMA-Targeted Therapy	
Idecabtagene vicleucel	<p>Adults with R/R multiple myeloma after ≥ 4 prior lines of therapy, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal Ab</p>
<u>Ciltacabtagene autoleucel</u>	<ul style="list-style-type: none"> Adults with R/R multiple myeloma after exposition of the 3 main drugs for MM including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal Ab

El Proceso CAR-T: De la Aféresis al Tratamiento



1

Colecta

Obtención de linfocitos T mediante aféresis — procedimiento habitual en Bancos de Sangre.



2

Ingeniería Genética

Se introduce el receptor quimérico (CAR) para reconocer antígenos específicos: CD19+ o BCMA.



3

Expansión Celular

Multiplicación celular en laboratorio hasta obtener la dosis terapéutica requerida.



4

Reinfusión

Las células CAR-T reconocen y destruyen las células malignas del paciente.

Antígenos blanco: CD19+ → Leucemias y Linfomas B | BCMA → Mieloma Múltiple

Acceso global a terapias CAR-T

Aunque las CAR-T representan un gran avance científico, su implementación en los sistemas de salud es desigual.

La mayoría de países de ingresos medios todavía no tiene acceso sistemático a estas terapias.



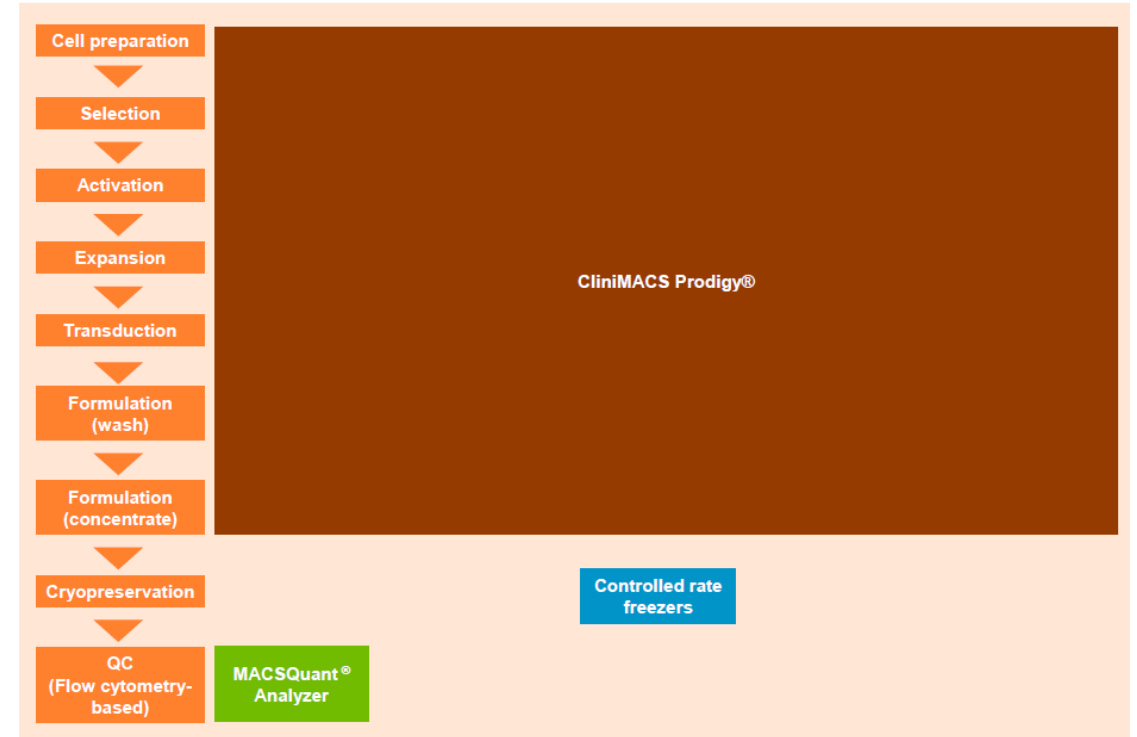
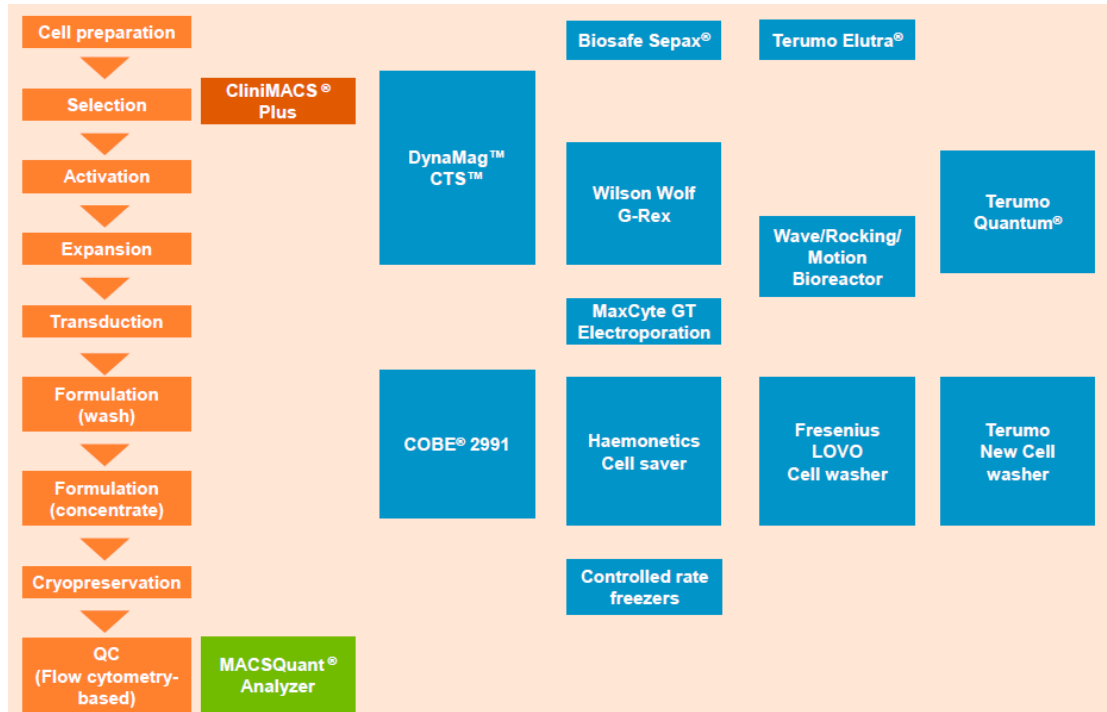
Problemas principales:

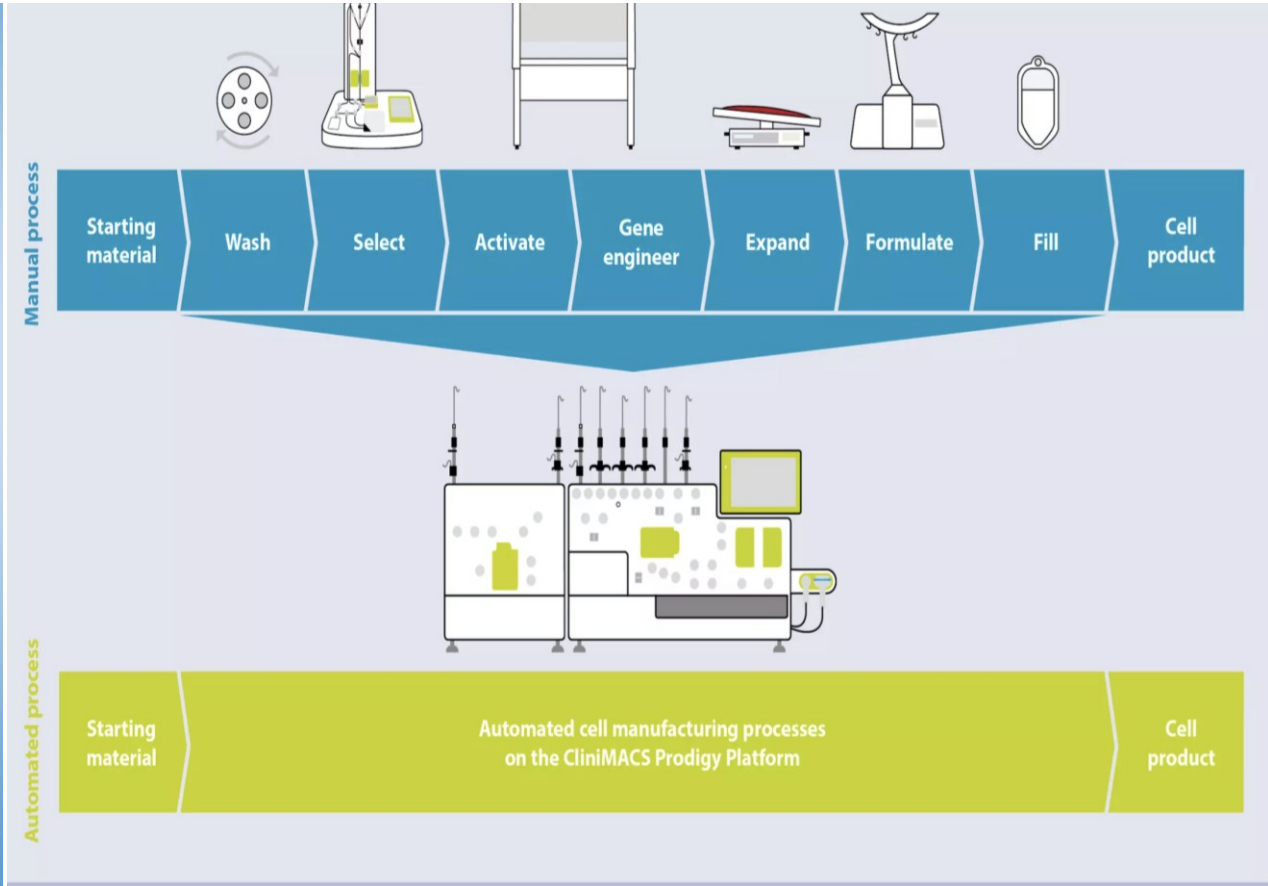


Alto costo de producción
Infraestructura especializada
Centros altamente especializados
Barreras regulatorias y de financiamiento

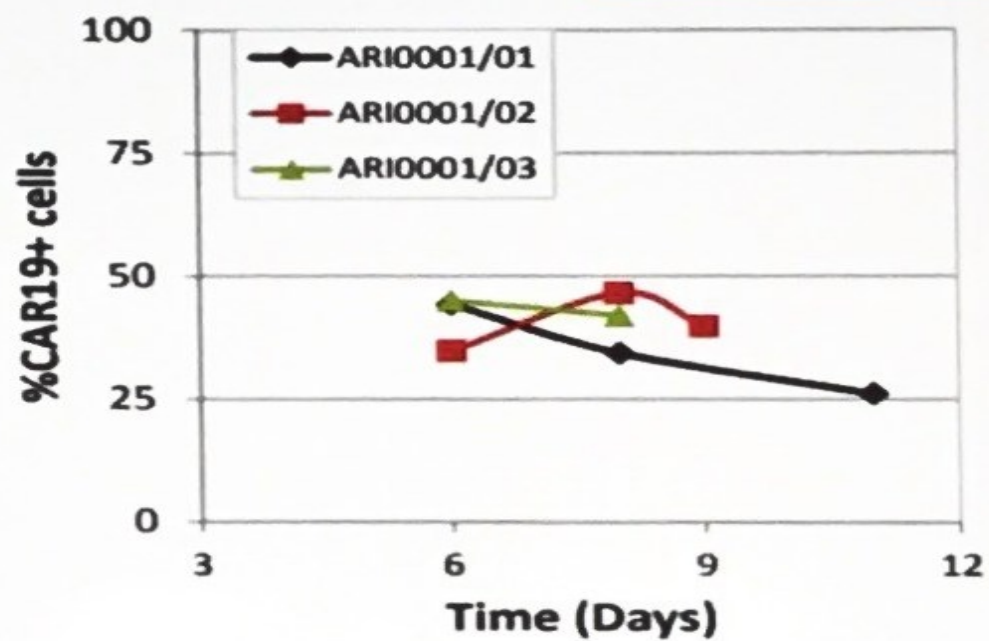
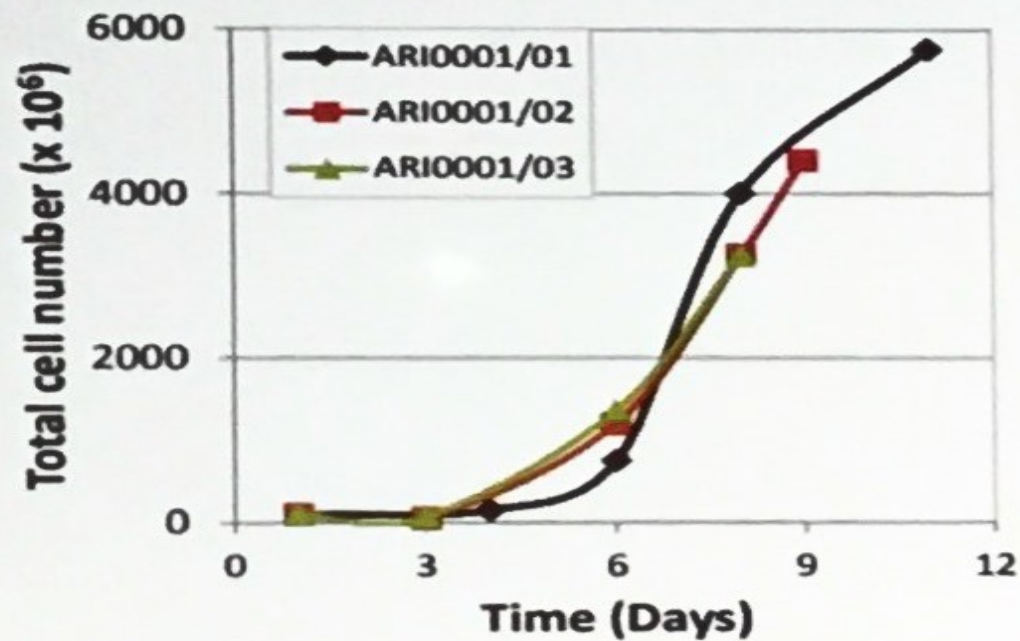
Global access to CAR-T cell therapy: challenges for low- and middle-income countries.

Procesamiento convencional x Procesamiento PRODIGY





CAR19 expansion Human-Scale CliniMacs Prodigy



Goal: $>35 \times 10^6$ CART cells; $\geq 20\%$ transduction

Prodigy: principal tecnologia utilizada em EUA, Europa e América Latina

Childrens Hospital Philadelphia e Upen (acordo com INCA)

Case Western (Cleveland)

Columbus University (Ohio)

Fred Hutch (Seattle)

MD Anderson Cancer Center (Houston)

Universidade de Barcelona

Hospital Israelita Albert Einstein

USP e Butantan

Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey (Mexico)

Clínica Alemana (CHILE)

CAR-T Cocoon

Sheba Medical : Primeiro centro a tratar pacientes com CAR-T produzidos na Cocoon

- Estudo clínico fase II com >100 pacientes
- CD19 CAR-T produzido em ambiente fechado, com logística local

Stanford University

Colaboração com a Lonza desde 2020

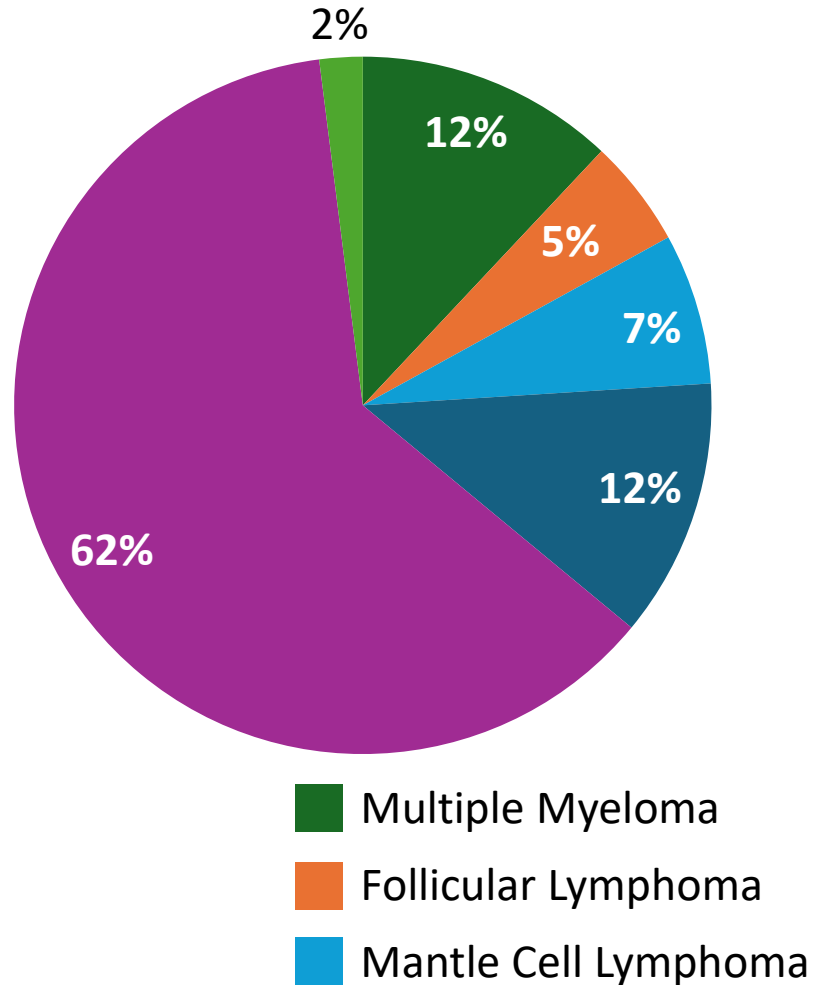
Transferência de múltiplos protocolos autólogos (CAR-T, TILs, MSCs)

Foco: fabricação descentralizada e acessível.

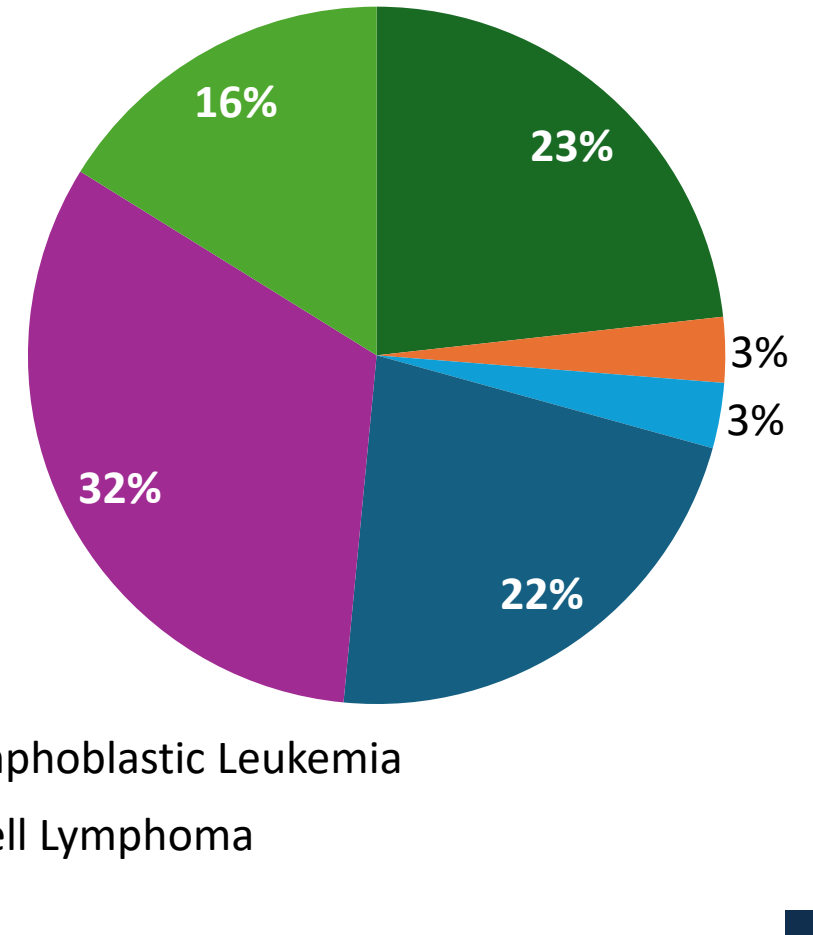
Fred Hutchinson Cancer Research Center.
Malaghan Institute of Medical Research



Commercial CAR-T Cell Indications 2016-2022



Non-Commercial CAR-T Cell Indications 2016-2022



Improving CAR-T access in Latin America: promises, barriers, and a call to action

Beatriz Wills (Colombia), Andrés Gómez de León (Mexico), José Sandoval-Sus (USA) , Daniel Ernst (Chile) , Fernando Barroso Duarte and Nelson Hamerschlak (Brazil)

- **Regulatory framework**

- **Argentina:** National Administration of Drugs, Foods, and Medical Devices (ANMAT) Provision 179/18, addresses manufacturing standards, quality control, pharmacovigilance, and product lifecycle oversight
- **Brazil:** National Health Surveillance Agency (ANVISA) – “Advanced Therapy Medicinal Products” clinical trial and product approval, mandating a 15-year post-infusion follow-up for all genetically modified therapies
- **Chile:** products governed under the general pharmaceutical regulations (Supreme Decree No. 3 Ministry of Health) with no specific regulatory framework
- **Colombia:** clinical trial setting only, with ARI-0001 CAR locally manufactured
- **Mexico:** the Federal Commission for the Protection against Sanitary Risks (COFEPRIS) has approved two gene therapies and permitted a point of care CD19 CAR-T vector manufacturing in an academic clinical trial despite no specific regulations

- Beatriz Wills et al. Manuscript in preparation, 2025

Improving CAR-T access in Latin America: promises, barriers, and a call to action

Beatriz Wills (Colombia), Andrés Gómez de León (Mexico), José Sandoval-Sus (USA) , Daniel Ernst (Chile) , Fernando Barroso Duarte and Nelson Hamerschlak (Brazil)

Colombia

Alianza Colombiana para la Implementación de Terapias Avanzadas en Cáncer (ACITAC) led by the Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS) in Bogotá

Hematologists, oncologists, cell manufacturing experts, regulators, payers, and patient advocates to define unified criteria for patient selection, referral pathways, manufacturing logistics, and cost-effectiveness analyses.

Effort to prepare infrastructure and governance for equitable national deployment of advanced cellular therapies



Decentralized Point-of-Care Manufacturing of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Mexico

Rosario Salazar-Riojas, MSc¹ ; Dalila M. Alvarado-Navarro, MD¹ ; Yair O. Chávez-Estrada, MMSc¹ ; Ana K. Hernández-Navarro, BSc¹; Martha B. Ake-Uc, BSc¹; Nidia K. Moncada-Saucedo, PhD¹ ; José C. Jaime-Pérez, MD¹ ; Sofía I. Quezada-Ramírez, MD¹ ; Anna C. Rodríguez-Zuñiga, MD¹ ; David Gómez-Almaguer, MD¹ ; and Andrés Gómez-De León, MD¹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-24-00581>



Implementación inicial de CAR-T en Brasil

El aumento en 2023 refleja expansión de centros y acceso a productos

Año	Infusiones CAR-T
2020	1
2021	1
2022	4
2023	32

Entre 2020 y 2023, ocho centros brasileños reportaron 38 infusiones de CAR-T al registro internacional CIBMTR.

Indicaciones principales:

Linfoma no Hodgkin: 68%

Leucemia linfoblástica aguda: 24%

Mieloma múltiple: 8%

Early experience with CAR-T cell therapy implementation in Brazil.

How many patients with B-NHL or B-ALL would need CAR-T ?



Cases in Brazil (2020)

NHL: 12.030
Acute Leukemia: 10.810
(fonte: INCA)

NHL CD19+ (adults)
10 a 15% Refractory
40% Relapses
Cure: 40-60%

B ALL:
Children (6000) cure ~80%
Adults(1000) cure ~40%
20 to 60 % relapses

Refractory NHL:
30% eligible for CAR -T ~240

Relapsed NHL:
50% eligible for autologous HCT
50% eligible for CAR ~1500

Childhood ALL:
70% Chemotherapy
40% allo HCT or CAR T (~500)

LLA adulto:
40% CAR T or Allo HCT (~200)

~ 1800 a 2200 patients/year

Multiple Myeloma. 1500- 2000 patients/year

Terapias CAR-T en el mundo. Encuesta global WBMT (181centros)

Encuesta:

Disponibilidad de terapias CAR-T

Infraestructura celular

Capacidad de aferesis

Marcos regulatorios

Financiamiento

Acreditacion de centros

Hallazgos principales:

Acceso desigual entre regiones

Fuerte dependencia de la infraestructura de trasplante

Costo extremadamente alto

Regulacion heterogenea

Creciente interes global

Hallazgos principales:

Acceso desigual entre regiones

Fuerte dependencia de la infraestructura de trasplante

Costo extremadamente alto

Regulacion heterogenea

Creciente interes global

Global survey on CAR-T cell therapy activity and infrastructure in hematopoietic cell transplantation centers.

Fuente: **WBMT – Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation**

Infraestructura necesaria. El proceso CAR-T incluye varias etapas críticas

- 1 Leucaféresis
- 2 Fabricación celular
- 3 Quimioterapia de linfodepleción
- 4 Infusión de células CAR-T

Esto requiere:

Centros altamente especializados

Control de calidad celular

Registros clínicos

Seguimiento prolongado de pacientes.

Brasil exige **seguimiento de seguridad por 15 años** para terapias génicas.

**Productos CAR-T
desarrollados
Hospital Clínic de Barcelona.
Modelo académico**

ARI-0001 (anti-CD19) – Leucemia linfoblástica aguda (LLA), aprobado en **2021**

ARI-0002h (anti-BCMA) – Mieloma múltiple, aprobado en **2024**

ARI-0003 (anti-CD19 + BCMA) – en desarrollo

CAR-T anti-HER2 para tumores sólidos en fase **preclínica**

Más de 500 pacientes tratados desde 2017

Más de 200 profesionales involucrados

Costo estimado: ~90.000 euros por paciente

horro mediante infraestructura y logística local

Uso de salas limpias (cleanrooms) clasificadas C/D
(en lugar de salas clase B utilizadas en producción comercial)

Producción bajo el régimen de “exención hospitalaria”

Modelo sostenible, sin fines de lucro

Expansión mediante la red RED TERA V hacia otros centros de España y Europa

India



NexCAR19 es la primera terapia CAR-T nacional aprobada.



CMC, TMC e ImmunoACT lideran la fabricación académica.

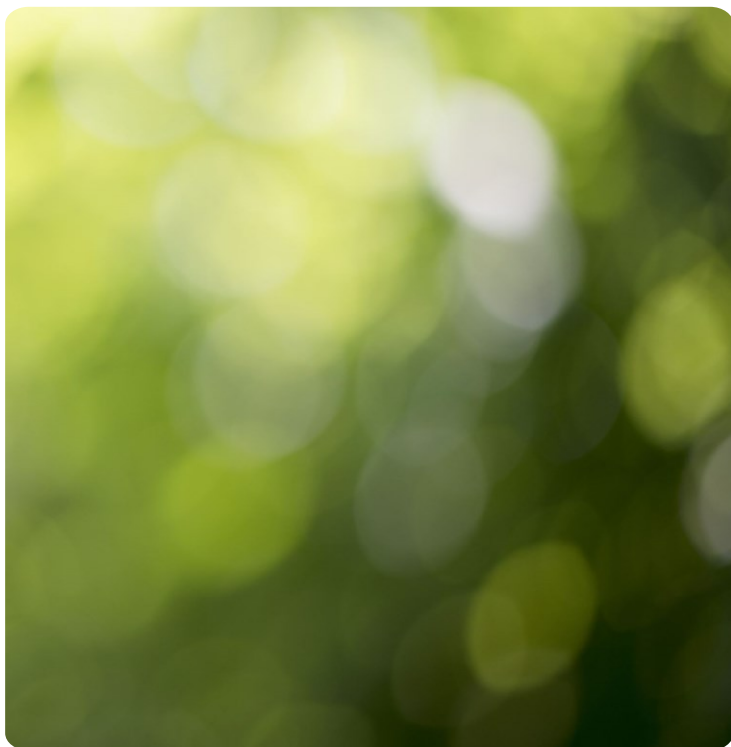


Miltenyi Biotec y BIRAC apoyan la infraestructura y la regulación.



Crecimiento de startups biotecnológicas y descentralización regional.

Obs: estão negociando com governo do México



Brasil e América Latina



Estudios Clínicos em curso: Hospital Israelita Albert Einstein, CARTHEDRALL study (multicêntrico brasileiro coordenado pela USP), UFCE (submetido ANVISA), México, Chile



Acuerdos de cooperacion: Fiocruz + Caring Cross+ INCA + Ministério da Saúde



-Projeto para producion nacional de CAR T (US\$ ~35-50 mil por dose)

CARTHEDRALL study **(CAR-T Therapy anti-CD19 for R/R Acute Leukemia and Lymphoma).** **Approved by Anvisa 2024**

Clinical trial phase 1/2

81 patients (48 ALL: 3-25y; 33 LBCL: 18-70y)

Recruitment: 12 meses

Multicentric:

- **HC-FMRP-USP – Ribeirão Preto, SP**
- **HC-FM-USP – São Paulo, SP**
- **UNICAMP – Campinas, SP**
- **Beneficência Portuguesa – São Paulo, SP**
- **Hospital Sírio Libanês – São Paulo, SP**

Caring Cross – FIOCRUZ – INCA

Clinical translation of novel triple CAR vectors

- Clinical trial will be done in multiple sites in the US including primarily: University of California, Davis and Ohio State University. Targeting H1 2024 to start clinical trial. Provide safety and efficacy for expansion to other countries below.
- **Latin America** – hospital network in development for Brazil, Argentina, Columbia, Mexico, Chile, others. Partnership with Fiocruz and Bio-Manguinhos for providing vector and CAR-T cells for hospital health system in Brazil and Latin America – clinical trial to start in 2024
- Hospital Network in development in India for compassionate use – clinical trial to start in 2024
- Europe – hospital network in development – clinical trial to start in 2024
- Africa – in discussion for local manufacturing of CAR-T cells – predicted clinical trial in 2025



Bio Manguinhos
Lentiviral vector manufacture



INCA or FIOCRUZ:
Triple CAR for B cell malignancies manufacture
INCA (and partners):
Clinical trial

Slide given by Martín Bonamino. 2024.

Fiocruz will be Reference Facility that supports Point-of-care facilities across Brazil



Remote monitoring of POC Facilities and Quality Control of CAR-T product by Fiocruz Reference Facility



INCA



Hospital B



Hospital C

Marco Regulatorio: SOHO

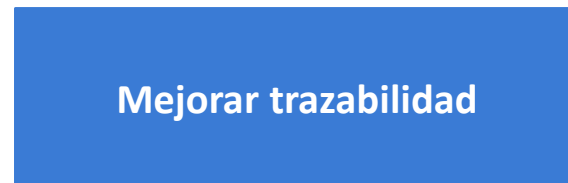
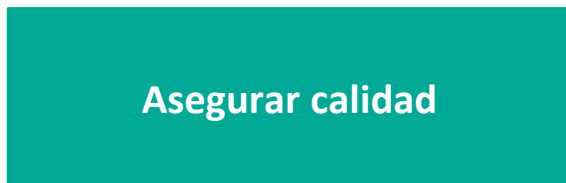
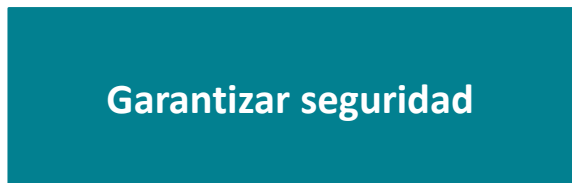
SOHO · Substances of Human Origin · Sustancias de Origen Humano

Marco regulatorio europeo emergente que armoniza el estándar internacional para todas las sustancias de origen humano utilizadas con fines terapéuticos.

Incluye:



Objetivos:



"Sangre, tejidos y células forman parte de una misma medicina basada en el altruismo humano"

Agradecimiento especial Dr Nelson Hamerschlak y la Dra Adriana Seber

Las **terapias CAR-T** representan uno de los mayores avances en la **inmunoterapia contra cáncer hematológico**.

Sin embargo, su **acceso global sigue siendo desigual**, especialmente en **países de ingresos bajos y medios (LMICs)**.

Experiencias en **Barcelona, India, Brasil y México** demuestran que **modelos académicos, producción local y alianzas público-privadas** pueden ampliar el acceso.

La implementación de estas terapias requiere **infraestructura técnica especializada**, incluyendo:

Aféresis

Procesamiento celular

Criopreservación

Control de calidad

Trazabilidad del producto celular.