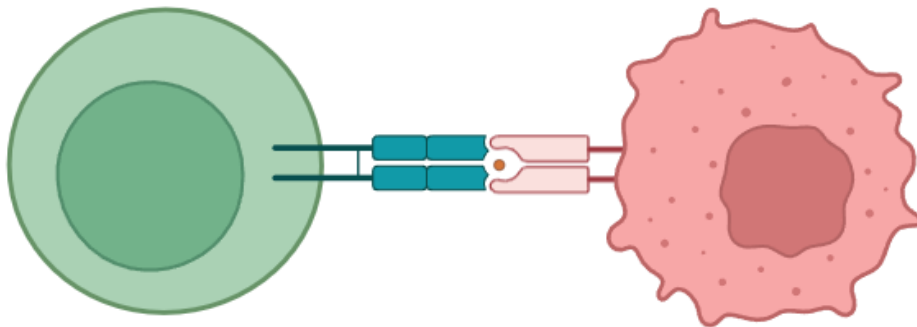


Avances recientes de la terapia CAR-T para el tratamiento del cáncer

Recent advances in CAR-T therapy for cancer treatment



Trabajo de Fin de Grado

IRIOME REYES CASTAÑEDA

Tutorizado por la Dra. Natalia Domínguez Reyes, Departamento de Bioquímica,
Microbiología, Biología Celular y Genética
Grado en Biología. Julio 2024

Índice

Resumen	1
Abstract	1
1. Introducción	2
2. Objetivos	4
3. Material y métodos	5
4. Sistema inmune en el cáncer	6
4.1. Inmunidad antitumoral.....	8
4.2. Muerte celular inmunogénica	9
4.3. Mecanismo de inmunidad antitumoral	10
5. Inmunoterapia oncológica	11
5.1. Anticuerpos monoclonales.....	11
5.2. Transferencia adoptiva de células T	12
6. Linfocito T modificado con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)	14
6.1. Estructura de los receptores de antígeno quimérico (CAR)	14
6.2. Generaciones de los receptores de antígeno quimérico (CAR)	15
7. Aplicaciones clínicas	17
7.1. Terapias aprobadas	17
7.2. Aplicaciones en neoplasias hematológicas	18
7.2.1. Leucemia linfoblástica aguda de células B.....	18
7.2.2. Linfomas no Hodgkin	19
7.2.3. Linfoma Hodgkin.....	19
7.2.4. Mieloma múltiple.....	20
7.3. Tratamiento de tumores sólidos	20
8. Ventajas e inconvenientes de la inmunoterapia CAR-T	21
8.1. Ventajas de la inmunoterapia CAR-T	21
8.2. Inconvenientes de la inmunoterapia CAR-T	21
8.2.1. Patologías asociadas a la toxicidad.....	22
8.2.2. Eficacia limitada en tumores sólidos	24
8.2.3. Inhibición y resistencia a la terapia	25
9. Avances recientes	25
10. Conclusiones	27
Conclusions	27
Bibliografía	27

Resumen

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células anormales que puede afectar a cualquier tejido u órgano. Es una de las principales causas de muerte a nivel mundial debido a su alta incidencia y la resistencia que muchas veces muestra a las terapias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia. En esta revisión se analizan los principios de una terapia innovadora que ha revolucionado el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, la terapia CAR-T. Esta técnica se basa en la modificación genética de los linfocitos T del propio paciente para que puedan reconocer y atacar células tumorales de manera más efectiva. Además, se destacan sus resultados prometedores, especialmente en neoplasias hematológicas como leucemias y linfomas, donde ha logrado remisiones completas en pacientes que no respondían a otros tratamientos. No obstante, en algunos cánceres, como los tumores sólidos, aún se encuentra en fase experimental debido a los efectos perjudiciales derivados de su administración. Aun así, la terapia CAR-T representa un avance significativo en la oncología, ofreciendo nuevas esperanzas y reduciendo notablemente las tasas de mortalidad en ciertos casos.

Palabras clave: inmunidad antitumoral, inmunoterapia oncológica, neoplasias hematológicas

Abstract

Cancer is a disease characterized by uncontrolled growth of abnormal cells that can affect any tissue or organ. It is one of the leading causes of death worldwide due to its high incidence and the resistance it often shows to conventional therapies such as chemotherapy and radiotherapy. This review examines the principles of an innovative therapy that has revolutionized the treatment of certain types of cancer, CAR-T therapy. This technique relies on the genetic modification of the patient's own T cells so that they can recognize and attack tumor cells more effectively. In addition, its promising results are noteworthy, especially in hematologic malignancies such as leukemias and lymphomas, where it has achieved complete remissions in patients who did not respond to other treatments. However, in some cancers, such as solid tumors, it is still in the experimental phase due to the harmful effects derived from its administration. Still, CAR-T therapy represents a significant advance in oncology, offering new hope and significantly reducing mortality rates in certain cases.

Key words: antitumor immunity, oncological immunotherapy, hematological malignancies

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad compleja que representa uno de los mayores desafíos para la salud en el siglo XXI. Se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales que pueden invadir y destruir el tejido saludable. Estas células cancerosas pueden formar masas conocidas como tumores, que pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los tumores malignos tienen la capacidad de propagarse a otras partes del organismo a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático, creando nuevos focos de enfermedad, por un proceso denominado metástasis (National Cancer Institute, 2021). Sin embargo, la formación de células tumorales es aún objeto de debate en la comunidad científica. Aunque, en términos generales, su formación se atribuye a una acumulación de mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas que afectan a los genes encargados de regular el crecimiento y la división celular. Por lo tanto, las alteraciones celulares son el resultado de una combinación de factores internos (genéticos) y externos (ambientales), siendo estos últimos conocidos como factores de riesgo. Estos incluyen carcinógenos físicos, químicos y biológicos, como la luz ultravioleta, el tabaco, el alcohol o infecciones por virus o bacterias (American Cancer Society, 2022).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. Tanto es así que, en 2022, esta enfermedad fue responsable de casi 10 millones de defunciones, con tasas de incidencia y mortalidad que varían dependiendo del tipo de cáncer, el sexo, la edad y la región geográfica (**Figura 1**). No obstante, los tumores con mayor incidencia y responsables de la mayoría de los casos de mortalidad son el cáncer de pulmón, el de mama y el colorrectal (Global Cancer Observatory, 2022).

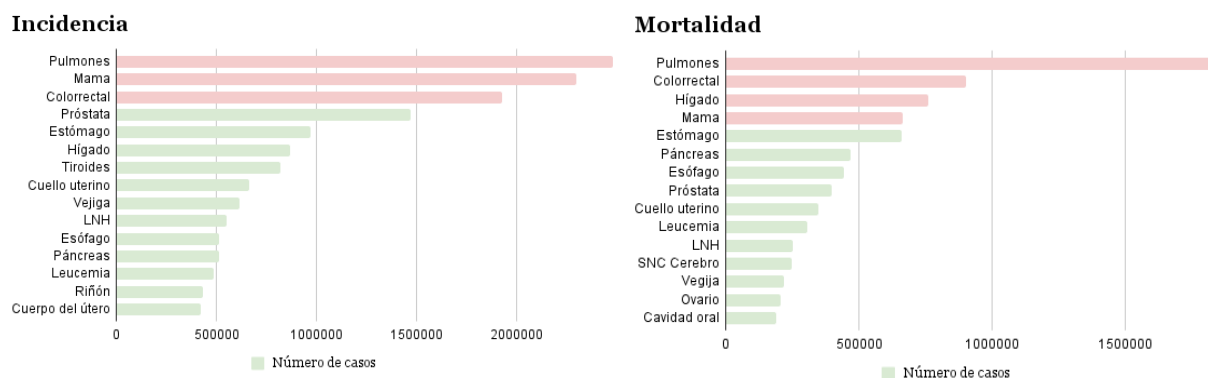
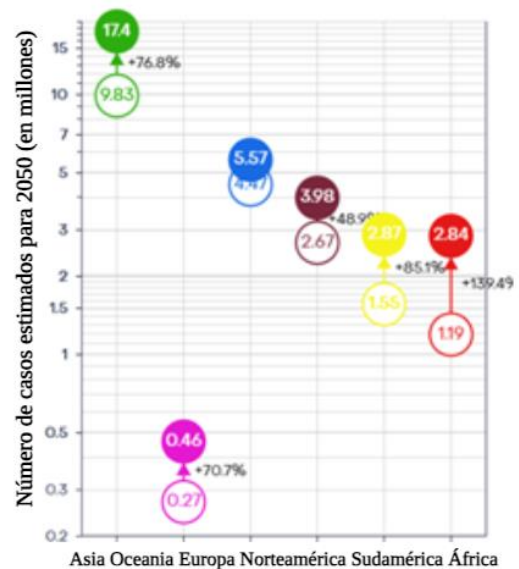


Figura 1. Incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial. Adaptada de la base de datos Global Cancer Observatory, 2022.

En concreto, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en colaboración con la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), estimó aproximadamente 286.000 casos en España para finales de año, lo que supone un ligero incremento respecto a los años anteriores, siendo los tumores sólidos malignos y las leucemias las principales causas de muerte. Adicionalmente, la base de datos del Observatorio Global del Cáncer prevé un incremento significativo en su incidencia mundial para el año 2050, pudiendo llegar a una cifra de 35 millones anuales (**Figura 2**).

Figura 2. Predicción de nuevos casos de cáncer para el 2050. Adaptada de la base de datos Global Cancer Observatory, 2022.



Estas alarmantes cifras demuestran la ineficacia de los tratamientos convencionales y la necesidad urgente de explorar nuevos campos. Por consiguiente, para hacer frente a esta situación, se está promoviendo activamente la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos. Un ejemplo destacable es la inmunoterapia, un conjunto de estrategias innovadoras que utilizan el sistema inmunológico del propio paciente para combatir el cáncer (National Cancer Institute, 2019). Así pues, a diferencia de los tratamientos tradicionales, como la quimioterapia, la cirugía o la radioterapia, la inmunoterapia busca minimizar los efectos secundarios severos, tales como las náuseas, la pérdida de cabello o el daño a tejidos sanos.

Además, cuando las terapias convencionales no han alcanzado el objetivo de erradicar el tumor, la inmunoterapia ofrece una posible alternativa, ampliando así las posibilidades de supervivencia (American Cancer Society, 2019). En concreto en España, se ha evidenciado una gran eficacia en melanomas, así como en tumores pulmonares, renales, vesicales y estomacales, además de en neoplasias hematológicas como leucemias, mielomas o linfomas. De hecho, la SEOM en 2024 declaró que esta terapia supone el principal tratamiento para el cáncer de cérvix metastásico, ya que presenta menores tasas de mortalidad.

A pesar de estos logros, las inmunoterapias aún se encuentran en una fase temprana de desarrollo y a la espera de resolver numerosas cuestiones que afiancen la efectividad de la técnica (Quintin-Colonna et al., 2009). Es por ello por lo que, este trabajo tiene como finalidad analizar los principios esenciales de una de las inmunoterapias más prometedoras, la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, *Chimeric Antigen Receptor T-cells*). Este tratamiento está basado en la modificación genética de las células T del paciente para que expresen receptores específicos que reconozcan y ataquen a las células cancerosas de forma específica y eficaz (Sterner & Sterner, 2021).

Para ello, a lo largo de este trabajo, se describen los principales mecanismos celulares implicados: la inmunidad antitumoral y la muerte celular inmunogénica. Además, se trata la inmunoterapia oncológica, incluyendo los principios que sustentan el tratamiento: los anticuerpos monoclonales y la transferencia adoptiva de células T. También, para una comprensión más detallada, se caracterizan los receptores, su evolución a través de diversas generaciones y su implicación en el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias. Así como, las aplicaciones clínicas, las ventajas, las desventajas y los avances recientes de la terapia CAR-T frente a las terapias convencionales.

2. Objetivos

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar los principios fundamentales de la terapia CAR-T y destacar los avances recientes en sus aplicaciones clínicas.

Los objetivos secundarios abordan:

- Describir el mecanismo de inmunidad antitumoral como medio para el tratamiento de tumores.
- Definir los fundamentos de las inmunoterapias actuales, destacando la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico.
- Realizar un análisis de la evolución de la terapia CAR-T y evaluar sus posibles implicaciones en la práctica clínica y su impacto en el tratamiento del cáncer.
- Comparar los beneficios de la terapia CAR-T con tratamientos tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia, así como los desafíos y efectos secundarios asociados.

3. Material y métodos

Para la elaboración de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva, con el principal objetivo de recopilar y comparar la información con mayor relevancia y actualidad sobre el tema. La metodología empleada incluyó la consulta de artículos científicos, informes técnicos, tesis doctorales, libros, bases de datos y algunas páginas web oficiales de instituciones reconocidas, como el *National Cancer Institute* (NCI), la *American Cancer Society* (ACS) o la OMS, en un periodo de tiempo comprendido entre 2014 y 2024, principalmente. No obstante, también se incluyen documentos con mayor antigüedad (1989 – 2013), que abordan conceptos de inmunología general y los primeros descubrimientos en el campo.

La búsqueda de artículos se llevó a cabo a través de la base de datos *PubMed*, desarrollada por el *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), con el objetivo de identificar todas las publicaciones posibles que describan los fundamentos de la inmunoterapia CAR-T. En primer lugar, para identificar las revisiones más recientes, se delimitó la búsqueda a un periodo comprendido entre 2014 y 2024, a través de la herramienta *Results by year* y *Sort by*. Además, se emplearon palabras clave para acotar la información, tales como *Immunotherapy*, *Antitumor immunity*, *T-CAR therapy*, *Adoptive cell therapy*, *Adaptive immune system*, *Chimeric antigen receptor*, entre otras. También se han consultado otras bases de datos, como *Web of Science* (WOS) o *Scopus*, donde se ha seguido el mismo procedimiento de búsqueda. Se han ajustado las consultas utilizando operadores booleanos (*AND*, *OR*, *NOT*) para mejorar la precisión de los resultados. Así, por ejemplo, se utilizó *T-CAR therapy - NOT- NK-CAR therapy* para excluir artículos que incluyan otras inmunoterapias.

Por último, las publicaciones obtenidas a partir de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron siguiendo una serie de criterios de exclusión con el objetivo de escoger aquellas con mayor relevancia. Es decir, se descartaron los artículos que no estaban disponibles de forma gratuita a texto completo, aquellos en idiomas diferentes al español o inglés y aquellos que contenían información demasiado específica, poco clara o contradictoria. Por lo tanto, se seleccionaron artículos recientes, con un número elevado de citas y una trascendencia adecuada. Adicionalmente, se han utilizado aplicaciones como *Canva* o *BioRender* para la adaptación y creación de figuras, con el propósito de simplificar el contenido y traducirlo al idioma de esta revisión.

4. Sistema inmune en el cáncer

El sistema inmunológico o sistema inmune (SI) se localiza en la mayoría de los órganos del organismo, cumpliendo funciones cruciales tales como, la defensa frente a sustancias potencialmente dañinas, microorganismos invasores o la destrucción de células cancerosas (Vaillant et al., 2022). Estas actividades se llevan a cabo a través de dos mecanismos complejos y altamente coordinados, la respuesta innata y la adaptativa (Yavropoulou et al., 2015). Por un lado, la respuesta innata ofrece la primera línea de defensa del huésped, respondiendo de forma similar a distintos estímulos potencialmente dañinos. Intervienen, por lo tanto, múltiples moléculas, células y órganos especializados (epitelios, células fagocíticas, anticuerpos, citoquinas, ganglios linfáticos, entre otros). Por otro lado, la respuesta adaptativa se caracteriza por su alta especificidad y capacidad para mejorar la defensa frente a exposiciones sucesivas. Su actividad está mediada principalmente por dos elementos: los linfocitos B y T (Toche, 2012).

En concreto, para la eliminación de células cancerosas, la respuesta adaptativa cumple un papel irremplazable. Los linfocitos T son los principales contribuyentes de la respuesta y se clasifican en diferentes subfamilias, incluyendo los linfocitos T colaboradores (o *helper*) y los linfocitos T citotóxicos. Fundamentalmente, se distinguen a través de la proteína específica de superficie de la membrana y el complejo principal de histocompatibilidad. Así, la proteína CD8+ y el complejo de histocompatibilidad de clase I son representativos de los linfocitos T citotóxicos, mientras que la proteína CD4+ y el complejo de histocompatibilidad de clase II caracterizan a los linfocitos T colaboradores (Peakman & Vergani, 2009) (**Figura 3**).

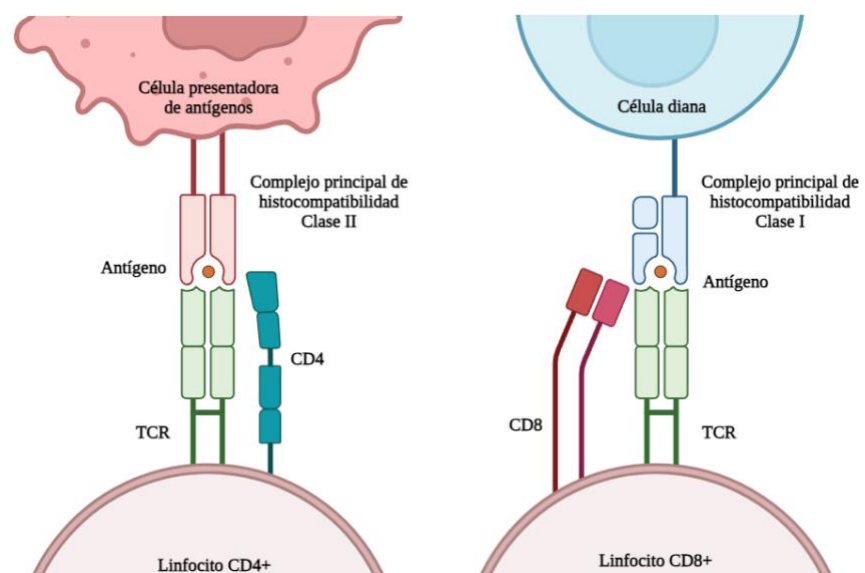
Figura 3. Linfocitos T

CD4+ y CD8+.

Adaptada de Peakman

& Vergani, 2009.

TCR: Receptor de linfocitos T.

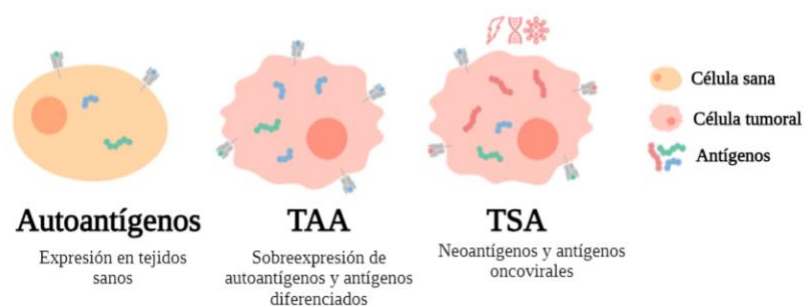


Los linfocitos T citotóxicos o linfocitos CD8⁺ presentan un receptor (TCR, *T-cell receptor*) en la membrana plasmática que, a través de la unión entre el antígeno tumoral y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, pueden reconocer a las células tumorales y destruirlas (Ghorani et al., 2023). A diferencia de estos, los linfocitos T colaboradores o linfocitos CD4⁺ no pueden producir efectos citotóxicos, pero desempeñan un papel imprescindible en la respuesta adaptativa. En específico, la activación y especialización de los linfocitos CD4⁺ conduce a la formación de linfocitos efectores.

Los linfocitos efectores, como Th1 o Th2, se clasifican acorde a su capacidad de expresión de citocinas. Por ejemplo, las células Th1 se desarrollan por el efecto de la interleucina 12 (IL-12) y, mediante la secreción del interferón γ (IFN- γ), activan a los macrófagos y a los linfocitos CD8⁺, promoviendo sus acciones citolíticas. En contraposición, las células Th2 se producen a partir de la IL-25 e IL-33 y secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulan la proliferación de linfocitos B y la activación de otras células inmunológicas (mastocitos y eosinófilos) (Dong, 2021). Tras su actuación, las células efectoras mueren por apoptosis, a excepción de un remanente que persiste y se convierte en linfocitos T de memoria específicos para los distintos antígenos tumorales. Estos, tras una segunda exposición a las células tumorales, generan una respuesta inmunitaria más rápida, precisa y eficaz (Gourley et al., 2004). Los patrones de expresión de los antígenos difieren entre los distintos tumores, siendo estos específicos o asociados. Los antígenos específicos de tumor (TSA, *tumor-specific antigens*) provocan respuestas inmunitarias con mayor eficacia ya que se expresan exclusivamente en las células cancerosas, evitando así la autotolerancia, es decir, la ausencia de respuesta del SI frente al antígeno (Urban & Schreiber, 1992). Por lo contrario, los antígenos asociados al tumor (TAA, *tumor-associated antigens*) se expresan tanto en células normales como tumorales, y con frecuencia, son incapaces de inducir una respuesta inmunitaria efectiva por la incapacidad de distinción del tipo celular (Alatrash et al., 2019) (**Figura 4**).

Figura 4. Patrones de expresión de antígenos. Adaptada de Feola et al., 2020.

TAA: Antígenos asociados al tumor, TSA: Antígenos específicos de tumor.



4.1. Inmunidad antitumoral

Paul Ehrlich en el siglo XIX propuso que el sistema inmune es el principal mecanismo endógeno de defensa frente al cáncer. Años más tarde, Lewis Thomas y Frank Burnet definen el término “inmunovigilancia”, es decir, la capacidad del SI de reconocer y eliminar las células tumorales, evitando el desarrollo de la enfermedad (Ostrand-Rosenberg, 2008). Actualmente, se utiliza el concepto de “inmunoedición” propuesto por Robert Schreiber, para integrar los efectos del sistema inmune sobre el desarrollo y el crecimiento de los tumores.

Cuando los mecanismos supresores de tumores no inmunológicos fallan, se activa la inmunoedición. Esta comprende tres fases: eliminación, equilibrio y escape (O`Donnell et al., 2019). La primera etapa, la de eliminación, se basa en el concepto clásico de “vigilancia inmunológica”, es decir, la coordinación del sistema inmune innato y adaptativo para evitar la progresión de la enfermedad. No obstante, si el SI no está capacitado para erradicar todas las células tumorales, se produce un estado de equilibrio donde el crecimiento se encuentra restringido inmunológicamente pero el cáncer no se elimina. La duración de la fase de equilibrio es variable y depende, fundamentalmente, del establecimiento de un ambiente tumoral inmunosupresor. Este puede conducir a la etapa de escape, en la que se manifiesta la enfermedad de forma clínicamente aparente (Gubin & Vesely, 2022) (**Figura 5**).

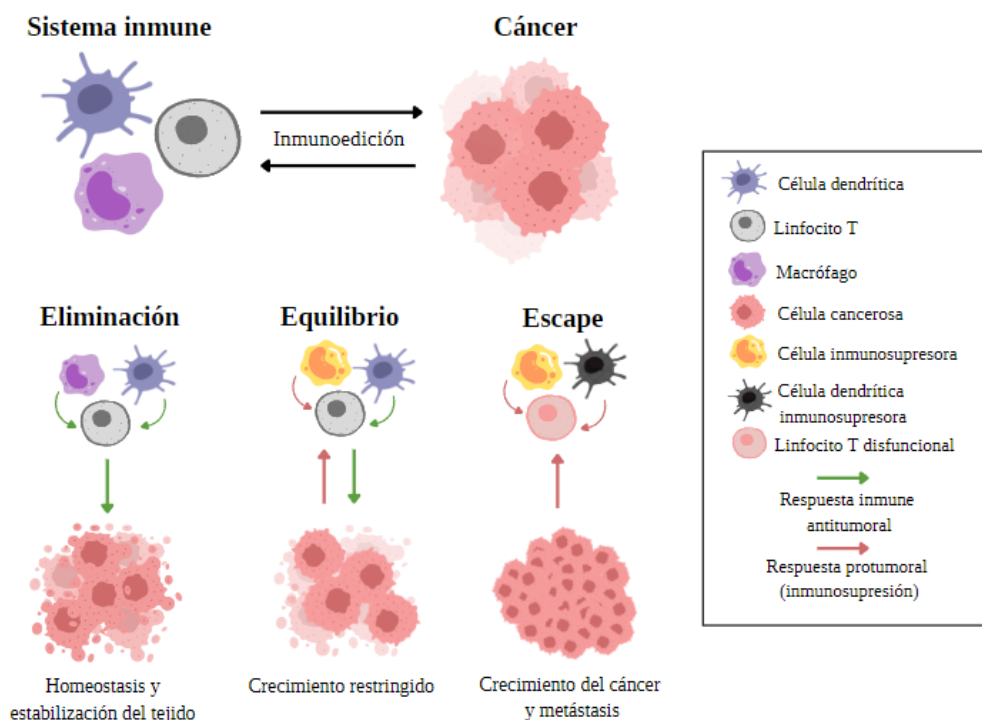


Figura 5. Etapas de la inmunoedición del cáncer. Adaptada de Gubin & Vesely, 2022.

4.2. Muerte celular inmunogénica

La muerte celular inmunogénica (MCI) es una forma de muerte celular regulada, activada por la inmunidad adaptativa (Galluzzi et al., 2018), a través de linfocitos T citotóxicos, proporcionando memoria inmunológica a largo plazo (Lin et al., 2021). En concreto, a consecuencia del estrés intracelular, se liberan moléculas reconocidas por el SI como señales de peligro, los denominados patrones moleculares asociados al daño (DAMPs, *Danger Associated Molecular Patterns*) (Vénéreau et al., 2015). Para desencadenar la respuesta inmune adaptativa es esencial la presencia de tres factores: la antigenicidad, la adyuvancia y un microambiente permisivo (**Figura 6**).

En ausencia de antígenos, la MCI no puede inducir respuestas inmunológicas ya que los anticuerpos no presentan la capacidad de reconocimiento, limitando así su funcionalidad únicamente a reacciones inflamatorias. Además, la adyuvancia cumple un papel primordial en la activación de la respuesta adaptativa ya que, a través de los receptores de reconocimiento de patrones se pueden detectar los DAMPs. Por último, el microambiente tumoral es un factor determinante pues restringe la posibilidad de acceso de los linfocitos T, activados por las células dendríticas dependientes de los DAMPs, a la zona tumoral para llevar a cabo la respuesta efectora y establecer la memoria inmunológica (Lin et al., 2021).

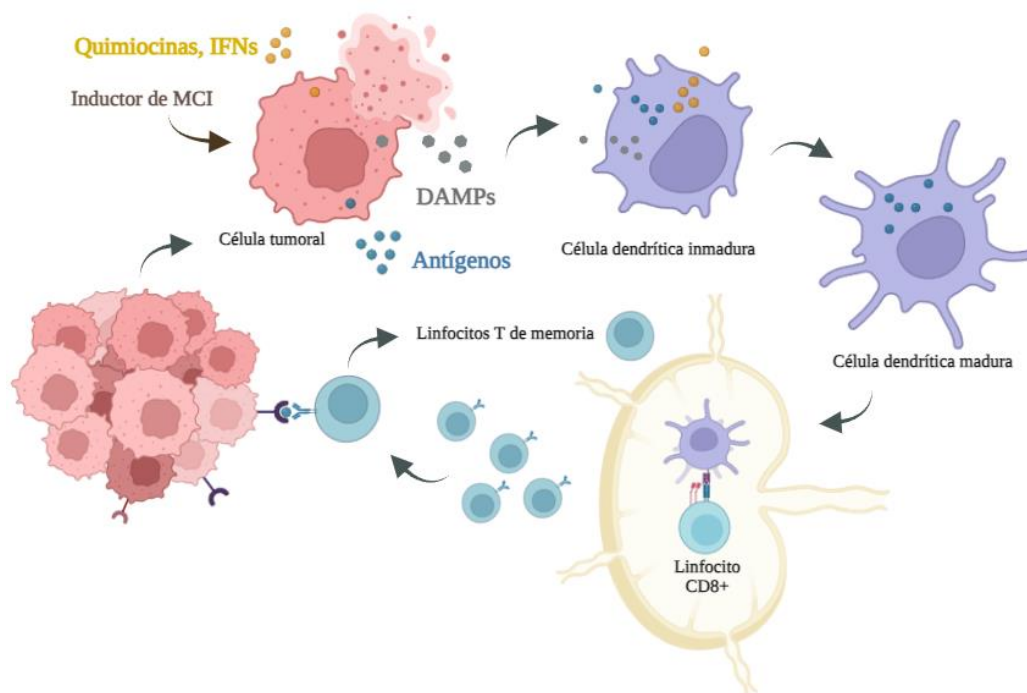


Figura 6. Mecanismo de muerte celular inmunogénica (MCI). Adaptada de Aaes & Vandenabeele, 2021. *DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño, IFNs: Interferones.*

4.3. Mecanismo de inmunidad antitumoral

El mecanismo de inmunidad antitumoral comienza con la liberación de los antígenos modificados, producidos durante la oncogénesis, por las células cancerosas. Su captura se realiza a través de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas que, tras un proceso de maduración, migran a los ganglios linfáticos para poder interactuar con los linfocitos T. Tras la interacción, los antígenos se unirán a los receptores de antígenos TCR presentes en la membrana celular de los linfocitos T CD8 citotóxicos. No obstante, para que la asociación se lleve a cabo, el antígeno ha de ser presentado junto al complejo de histocompatibilidad de clase I (MHC, *Major Histocompatibility Complex*). La unión del MHC se produce a través de un marcador de superficie del linfocito T, el CD8, que actúa como principal punto de anclaje (Vergani & Peakman, 2009).

El reconocimiento del antígeno ocasiona la posterior eliminación de las células tumorales por medio de diferentes vías. Entre ellas, la exocitosis sináptica de gránulos citotóxicos que contienen perforinas y granzimas o a través de la secreción de citocinas por las células NK (*Natural Killer*), incluido el interferón γ y el factor de necrosis tumoral (TNF, *Tumor Necrosis Factor*) (Durgeau et al., 2018). En concreto, las perforinas se integran en la membrana celular e inducen la formación de poros que provocan la lisis osmótica de las células tumorales. A diferencia de las granzimas que entran al citoplasma celular por endocitosis y, tras la activación de caspasas, inducen la apoptosis celular (**Figura 7**). Por último, el TNF, el interferón γ y otras citocinas amplifican la respuesta, potenciando la fagocitosis efectuada por los macrófagos (Taborda & Hernández, 2013).

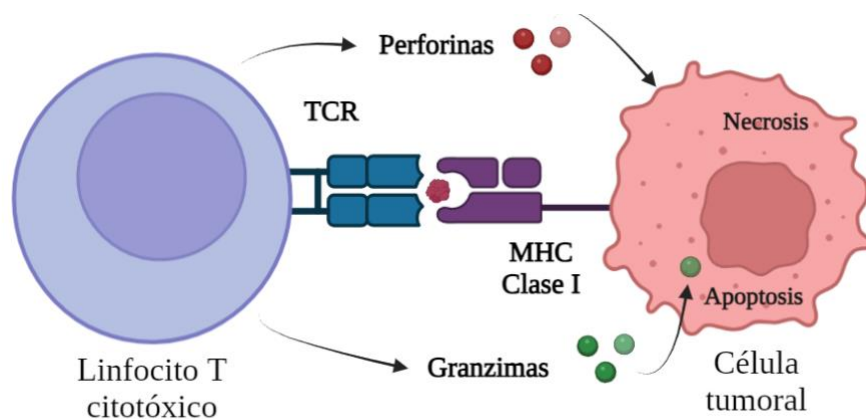


Figura 7. Mecanismo de acción de los linfocitos T citotóxicos en la respuesta inmune frente a las células tumorales. Adaptada de Mitra et al., 2003.

TCR: Receptor de linfocitos T, MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

5. Inmunoterapia oncológica

La inmunoterapia oncológica es un tipo de tratamiento contra el cáncer basado en la estimulación del sistema inmunológico para atacar las células tumorales (Rodríguez, 2021). Se trata de una revolución médica que comenzó hace más de 120 años cuando William Bradley Coley, considerado como el padre de la inmunoterapia, realizó las primeras investigaciones en pacientes oncológicos. Afirmó que la estimulación del sistema inmune podía producir la regresión del cáncer (Vernon, 2018). Sus logros pasaron desapercibidos hasta años más tarde, cuando César Milstein y Georges Köhler desarrollaron por primera vez los anticuerpos monoclonales (Springer, 2002). A su vez, otros hallazgos, como la existencia y funcionalidad de los linfocitos T contribuyeron a fortalecer esta innovadora terapia, marcando así el inicio de una nueva era en los tratamientos oncológicos.

En la actualidad, existe una amplia variedad de inmunoterapias disponibles. Entre ellas, la terapia celular adoptiva, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales o con inhibidores de puntos de control inmunitario, la inmunoterapia con citocinas o incluso tratamientos a través de vacunas (Reyes et al, 2020). No obstante, la obtención de resultados prometedores a través de estas técnicas inmunológicas requirió tiempo y numerosas pruebas. En cuanto a la terapia celular adoptiva, los primeros ensayos consistieron en la transferencia de cantidades significativas de linfocitos T efectores al paciente. Actualmente, se conoce que estas células eran esencialmente no replicativas y, por lo tanto, incapaces de expandirse y erradicar el tumor (Barret et al., 2014). Es por ello por lo que, de forma alternativa, se ha recurrido a estas nuevas técnicas, en la que destaca la terapia CAR-T, basada en los anticuerpos monoclonales y la transferencia adoptiva de células T.

5.1. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (AMC) son glicoproteínas especializadas del sistema inmune que se desarrollan a partir de los linfocitos B y presentan la capacidad de reconocer un epítipo específico del antígeno presente en las células cancerosas para su destrucción (Carvajal et al., 2019). En específico, los AMC se pueden obtener por la tecnología de hibridomas, o a través de AMC recombinantes. De cualquiera de las maneras, las células productoras de AMC se multiplican *in vitro* de forma clonal para obtener los AMC que se utilizarán como terapia (Fan, 2021) (**Figura 8**). Además, para su producción y su uso, es imprescindible la caracterización de los antígenos TAA o TSA. De esta forma, los anticuerpos monoclonales impiden que dichos antígenos se adhieran a su receptor en la superficie de la célula, o incluso

permiten el marcaje del antígeno para su destrucción mediante citotoxicidad (Dobosz & Dzieciatkowski, 2019). No obstante, a pesar de la efectividad de la técnica, hay que tener en cuenta un gran obstáculo, la identificación precisa de los antígenos en las células cancerosas que puedan ser atacados por el sistema inmunológico, sin causar daño a los tejidos sanos circundantes.

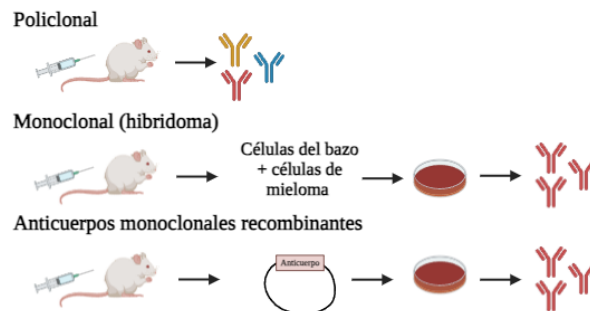


Figura 8. Obtención *in vitro* de anticuerpos monoclonales. Adaptada de Fan, 2021.

5.2. Transferencia adoptiva de células T

La transferencia adoptiva de células T (ACT, *Adoptive cell therapy*) es una terapia altamente personalizada que induce una potente respuesta antitumoral a partir de la administración de linfocitos T activos al paciente, tras su manipulación *ex vivo* e *in vitro*. Las estrategias empleadas para llevar a cabo esta inmunoterapia se clasifican en las fundamentadas en los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL, *Tumor-infiltrating T cells*) y en las basadas en la modificación genética de células T (TCR-T o CAR-T) (Met et al., 2019).

La ACT por medio de linfocitos T infiltrantes de tumores, se realiza a partir de la extracción de los TIL de tumores extirpados quirúrgicamente. Tras esto, las células infiltrantes se expanden *in vitro* y se reintroducen al paciente. Por el contrario, en la terapia TCR-T o CAR-T se extrae una muestra sanguínea periférica del paciente para aislar las células T y expandirlas en un cultivo *in vitro*. Además, se modifican genéticamente para expresar un receptor TCR o un receptor de antígeno quimérico (CAR), que confiere la capacidad de reconocer y destruir específicamente células tumorales. Por último, las células T modificadas se reintroducen al paciente (Met et al., 2019) (**Figura 9**). Para la obtención de células T se recurre a diferentes mecanismos, teniendo en cuenta las circunstancias específicas del paciente. A través de células madre diferenciadas *in vitro*, células del propio paciente (trasplante autólogo o autotrasplante) o donantes compatibles (trasplante alogénico o alotrasplante). No obstante, el trasplante autólogo es la vía preferente pues evita el rechazo o la enfermedad de injerto contra huésped (Vela-Ojeda & García, 2005).

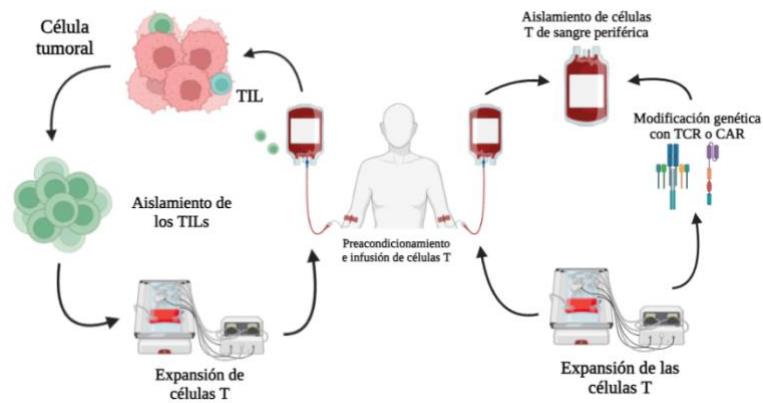


Figura 9. Tipos de transferencia adoptiva de células T. Adaptada de Met et al., 2019.

TILs: Linfocitos infiltrantes de tumor, TCR: Receptor de linfocitos T.

El trasplante autógeno de linfocitos T comienza con la extracción de sangre periférica del paciente y con la separación de leucocitos del resto de componentes de la sangre (leucoféresis). A continuación, se realiza una selección positiva de las células T a través de anticuerpos para eliminar células inhibitoras y contaminantes. Posteriormente, son activados *in vitro* durante 48h en presencia de múltiples citoquinas (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21) (Barrett et al., 2014). Tras la activación, los linfocitos T obtenidos son genéticamente modificados a través de vectores retrovirales, lentivirales o transposones para expresar los receptores de antígenos quiméricos (Albinger et al., 2021) (Barrett et al., 2014). Las células T modificadas se mantienen en cultivo para su expansión y tras la realización de los análisis de control inmunológicos y microbiológicos pertinentes, se procede a la inyección en el paciente (Wang & Rivière, 2016) (Figura 10).

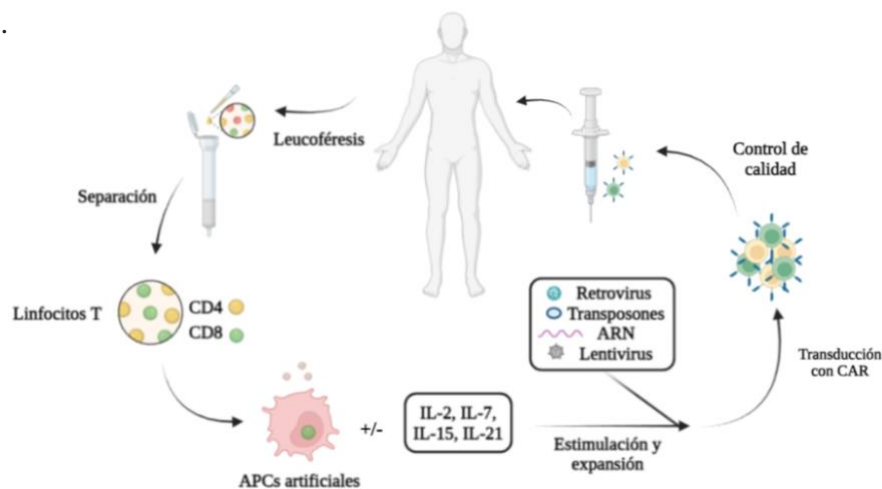


Figura 10. Producción y transferencia de linfocitos T modificados. Adaptada de Barrett et

al., 2014. APC: Célula presentadora de antígenos.

6. Linfocito T modificado con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

Una de las inmunoterapias más destacadas para la transferencia adoptiva de linfocitos T es el tratamiento CAR-T. Los CAR son receptores sintéticos diseñados para redirigir los linfocitos T hacia células con un antígeno específico, entre ellas, las células tumorales, facilitando así su reconocimiento y eliminación (Sternier & Sternier, 2021). Los CAR combinan la especificidad de un dominio de reconocimiento de alta afinidad, generalmente derivado de un anticuerpo monoclonal, con las propiedades citolíticas de las células T (Labanieh et al., 2018).

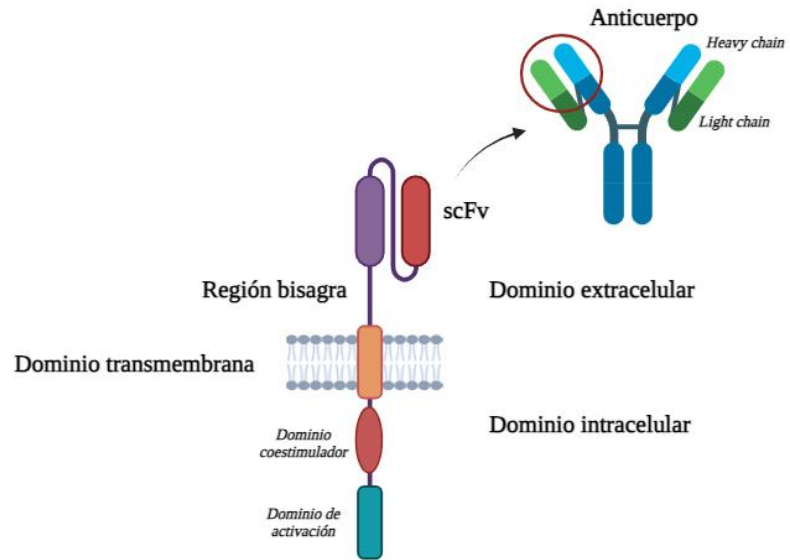
6.1. Estructura de los receptores de antígeno quimérico (CAR)

Los receptores CAR están formados a partir de cuatro componentes, un dominio de unión al antígeno diana extracelular, una región bisagra, un dominio transmembrana y uno o más dominios de señalización intracelular.

Por un lado, el dominio de unión constituye la fracción del receptor responsable de su especificidad hacia el antígeno objetivo. Este fragmento deriva de las cadenas pesadas (H, *Heavy chain*) y ligeras (L, *Light chain*) de los AMC. Ambas cadenas se unen a través de un conector flexible formando un fragmento variable monocatenario (scFv, *single-chain variable fragment*). La afinidad por el antígeno diana está determinada por la interacción entre las cadenas H y L y las posiciones de las regiones determinantes de la complementariedad (Sternier & Sternier, 2021).

Por otro lado, la región bisagra es un área estructural extracelular flexible que extiende el dominio de unión para facilitar su adherencia al epítipo del antígeno objetivo. A diferencia de las regiones anteriores, las funciones del dominio transmembrana no están completamente caracterizadas. Las evidencias surgieron que cumple una función principal de anclaje del receptor a la membrana y quizás, influye en el nivel de expresión y estabilidad de los mismos. Los dominios de señalización contienen, por lo general, un dominio de activación CD3 ζ , que desempeña un papel crucial en la activación de los linfocitos, y uno o varios dominios coestimuladores (**Figura 11**). No obstante, las múltiples variantes se definen en las diferentes generaciones de CARs (Sternier & Sternier, 2021).

Figura 11. Estructura de un receptor de antígeno quimérico (CAR). Adaptada de Han et al., 2017 y Hughes-Parry et al., 2019.



6.2. Generaciones de los receptores de antígeno quimérico (CAR)

A lo largo de los años, se han generado diferentes receptores de antígeno quimérico en función del dominio de señalización utilizado. Así pues, en la actualidad, existen cinco generaciones de CAR.

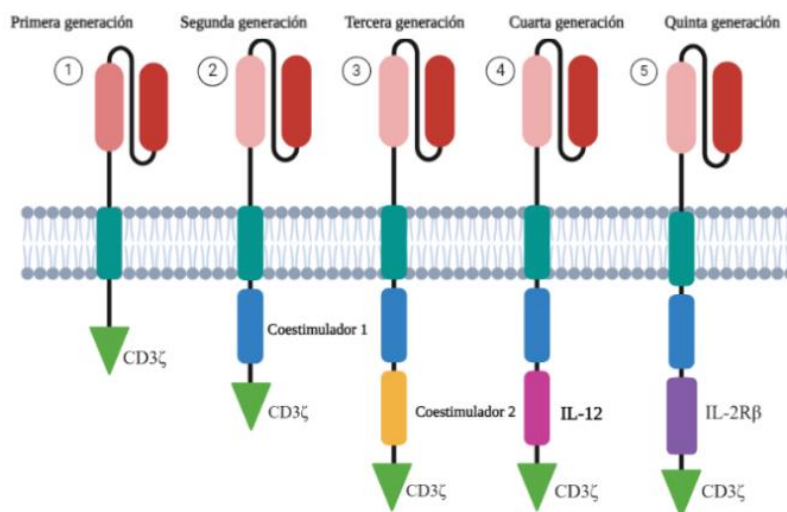
Los CAR de primera generación, diseñados a finales de 1990, contenían únicamente un dominio de señalización CD3 ζ (Jin et al., 2021). No obstante, aunque es cierto que la activación de células CAR-T se puede realizar a través de este dominio, la generación de una respuesta efectiva era inviable. Además, la durabilidad y persistencia de estos CAR *in vivo* presentaba poca consistencia. Tras la limitada eficacia de estos receptores, se crean los CAR de segunda generación que, a diferencia de sus predecesores, mostraron una alta tasa de respuesta del paciente (Sternier & Sternier, 2021).

Los CAR de segunda generación incluyeron el dominio de activación CD3 ζ y un dominio coestimulador (CD28, 4-1BB o CD137, entre otros) (Jin et al., 2021). Los diversos dominios coestimuladores difieren en sus perfiles funcionales y metabólicos. Así, por ejemplo, los CAR con dominio CD28 se diferencian en linfocitos T efectores y utilizan fundamentalmente la glucólisis aeróbica, mientras que los CAR que poseen el dominio 4-1BB se diferencian en células T de memoria central y muestran una mayor actividad en la biogénesis mitocondrial y en la fosforilación oxidativa (Sternier & Sternier, 2021).

Los CAR de tercera generación se desarrollan a partir de una premisa, esta sugiere que la coestimulación a través de un único dominio conduce a una activación incompleta. Es por ello que, al dominio de activación CD3 ζ se le incorporan dos dominios coestimuladores, el CD28 y el 4-1BB (Jin et al., 2021). La adición de un segundo coestimulador resultó en una mayor secreción de citoquinas y una respuesta antitumoral mejorada en ciertos tipos de cáncer, como el linfoma o la metástasis pulmonar. Sin embargo, en otras clases de tumores no mostró beneficios aparentes (Sterner & Sterner, 2021).

Los CAR de cuarta y quinta generación están diseñados en base a los receptores de segunda generación. Por ende, poseen un dominio de activación CD3 ζ y un dominio coestimulador; y, adicionalmente, se le agregan dominios complementarios. En concreto, los CAR de cuarta generación incorporan un dominio para estimular la secreción de citoquinas (IL-2), mientras que los de quinta incluyen dominios intracelulares de receptores de citoquinas (IL-2R β) (Jin et al., 2021) (**Figura 12**).

Figura 12. Diferentes generaciones de CAR. Adaptada de Jin et al., 2021.



En la actualidad, la investigación en terapias CAR está avanzando significativamente para abordar la resistencia al tratamiento que, a menudo, se debe a la pérdida del antígeno en las células tumorales. Para superar este desafío, se están explorando modificaciones más avanzadas que comprometen la región extracelular del CAR. En lugar del fragmento scFv, se están utilizando diferentes moléculas como ligandos, receptores, nanocuerpos y proteínas diseñadas con repeticiones de anquirina (DARPin, *Designed Ankyrin Repeat Proteins*) para atacar de forma efectiva a las células cancerosas. Incluso, se han generado CAR de dos componentes, denominados CAR adaptadores, constituidos por un módulo de direccionamiento de antígeno soluble y un CAR de segunda generación dirigido hacia este (Albinger et al., 2021) (**Figura 13**).

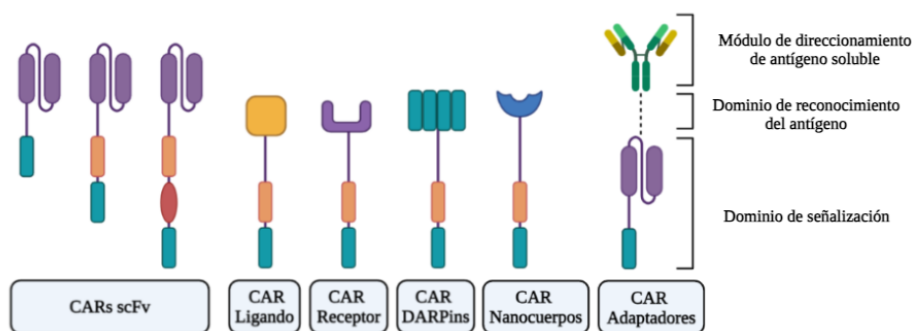


Figura 13. Nuevas terapias CAR basadas en la modificación del dominio extracelular. Adaptada de Albinger et al., 2021.

7. Aplicaciones clínicas

7.1. Terapias aprobadas

En 1989, Gross y colaboradores desarrollaron el primer receptor sintético expresado en linfocitos T, marcando el comienzo del uso de la terapia CAR-T. Sin embargo, no fue hasta 2017 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) aprobó la primera terapia de células T con receptor de antígeno quimérico para el tratamiento del cáncer, denominada Kymriah (tisagenlecleucel) y destinada a tratar pacientes jóvenes con leucemia linfoblástica aguda. Seguidamente se aprobó el uso de Yescarta (axicabtagene ciloleucel) para el tratamiento de pacientes adultos con ciertos tipos de linfomas de células B que no habían respondido a otros tratamientos o habían recaído después de ellos (FDA, 2017).

Desde entonces, gracias a los múltiples ensayos clínicos y a una comprensión más profunda de los mecanismos de acción, se han desarrollado nuevas construcciones de CAR, ampliando las posibilidades de tratamiento a diferentes tipos de cáncer (Ong et al., 2024). Como resultado, en la actualidad, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*) han aprobado numerosas terapias, entre ellas Kymriah (tisagenlecleucel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel), Abecma (Idecabtagene vicleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), Yescarta (axicabtagene ciloleucel) y Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), terapias que han tenido un impacto significativo en el tratamiento de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma de células B y el mieloma múltiple (Chen et al., 2023).

7.2. Aplicaciones en neoplasias hematológicas

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo de enfermedades heterogéneas originadas por la expansión clonal de células hematopoyéticas, que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Estas enfermedades incluyen leucemias agudas y crónicas, síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin y linfoma Hodgkin (Díaz-Regañón, 2006).

Tradicionalmente, el tratamiento para las neoplasias hematológicas incluía quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas. No obstante, las numerosas recaídas y la ausencia de respuesta en la mayoría de los pacientes ha derivado en el desarrollo y aplicación de nuevos tratamientos. En particular, la terapia CAR-T ha adquirido una destacada relevancia, siendo especialmente eficaz en la leucemia linfoblástica aguda de células B, el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple. Para la aplicación de la terapia se utilizan productos de células CAR-T aprobados por la FDA o EMA que están diseñados para dirigirse específicamente a los antígenos diana de las células tumorales más comunes, como el CD19 o el antígeno de maduración de célula B (BCMA, *B-cell Maturation Antigen*).

Sin embargo, a pesar del notable avance, esta inmunoterapia presenta una serie de inconvenientes que pueden comprometer la salud del paciente. Tras la aplicación, pueden surgir numerosas complicaciones, como disfunción multiorgánica, sepsis, coagulación intravascular diseminada o el síndrome de liberación de citocinas que, en los casos de mayor gravedad, podrían incluso resultar en la muerte (Zhang et al., 2022).

7.2.1. Leucemia linfoblástica aguda de células B

La leucemia linfoblástica aguda de células B es una enfermedad que puede afectar tanto a niños como a adultos, con una máxima incidencia entre los 1 y 4 años. Se caracteriza por la excesiva diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides, que impiden la producción normal de linfocitos B. Además, esta patología puede desarrollarse en individuos sanos, y solo en unos pocos casos se han identificado factores predisponentes, como la susceptibilidad genética hereditaria o la exposición ambiental. Por lo general, los protocolos de quimioterapia intensificados mejoran el resultado en la mayoría de los pacientes, no obstante, en los adultos mayores (≥ 40 años) y en los pacientes en recaída esta técnica no ofrece resultados favorables (Malard & Mohty, 2020).

En estos casos, se emplea la terapia con células CAR-T anti-CD19, que ha mostrado respuestas rápidas y duraderas. Sin embargo, con frecuencia se observa la pérdida del antígeno CD19, por lo que se han explorado objetivos alternativos. Al igual que el antígeno CD19, los antígenos CD20 y CD22 se sobreexpresan en los linfomas de células B. Por ello, se llevaron a cabo varios ensayos clínicos con células CAR-T anti-CD20 o anti-CD22, demostrando un alto porcentaje de remisiones completas. Además, para prevenir el escape del antígeno, se investigó la combinación de células CAR-T anti-CD19 y anti-CD20, observándose que este método es seguro y factible (Zhang et al., 2022) (**Figura 14**).

7.2.2. Linfomas no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias malignas linfoides que presentan comportamiento biológico y clínico diverso. Generalmente, afectan a los órganos del sistema linfoide y hematopoyético, aunque en algunas ocasiones pueden involucrar otros tejidos fuera de estos sistemas. Uno de los principales tratamientos utilizados es la quimioinmunoterapia, basada en el uso de células CAR-T anti-CD19, y las recaídas son normalmente escasas y puntuales. No obstante, algunos subtipos de linfomas siguen siendo incurables con las estrategias de tratamiento actuales. Por ello, se están realizando ensayos clínicos para desarrollar progresivamente las inmunoterapias y lograr una eficacia completa (Ansell, 2015; Zhang et al., 2022).

7.2.3. Linfoma Hodgkin

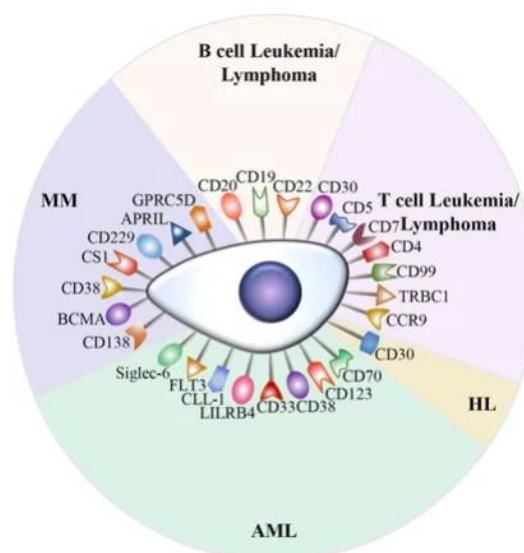
El linfoma Hodgkin es uno de los linfomas más frecuentes y, en general, se considera una neoplasia altamente curable con tratamientos tradicionales. A pesar de estos resultados positivos, muchos pacientes todavía experimentan recaídas o desarrollan complicaciones adicionales debido a los efectos tóxicos tardíos de las terapias convencionales. Por ello, la inmunoterapia con células CAR-T ofrece una posible solución para mitigar estos inconvenientes (Brice et al., 2021). Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los tumores hematológicos, estos linfomas carecen de la expresión del antígeno característico CD19. Por lo que, para abordar esta situación, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia con células CAR-T anti-CD30, ya que este antígeno se expresa con relativa frecuencia en este tipo de cáncer. Y, por lo pronto, el tratamiento está demostrando una efectividad alta con elevadas tasas de remanencia completa (Zhang et al., 2022) (**Figura 14**).

7.2.4. Mieloma múltiple

El mieloma múltiple se considera una enfermedad biológicamente heterogénea e incurable, caracterizada por el crecimiento descontrolado de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea y la sobreproducción de inmunoglobulinas. Esta acumulación junto a la interacción entre las células plasmáticas y las inmunoglobulinas resultan en diversas patologías como anemia, lesiones óseas, infecciones, hipercalcemia, insuficiencia renal, fatiga y dolor (Brigle & Rogers, 2017). Con el propósito de mejorar significativamente los resultados de supervivencia, se están implementando agentes novedosos como inhibidores del proteosoma o fármacos inmunomoduladores. No obstante, la consideración de que la afección es incurable se mantiene ya que casi todos los pacientes recaen de forma inevitable.

Prometedores objetivos terapéuticos están arrojando luz en esta enfermedad. En concreto, la terapia con células CAR-T anti-BCMA ha logrado respuestas sin precedentes en la mayoría de los casos. No obstante, algunos pacientes aún recaen después del tratamiento, poniendo en evidencia la necesidad urgente de identificación de nuevos antígenos diana. Esta búsqueda ha ocasionado que, en la actualidad, existan varias líneas de investigación de antígenos diana potenciales, como CD38, CD138, CD229, SLAMF7, APRIL o GPRC5D (Zhang et al., 2022) (**Figura 14**).

Figura 14. Antígenos diana en neoplasias hematológicas. Zhang et al., 2022.
MM: Mieloma múltiples, HL: Linfoma Hodgkin, AML: Leucemia mieloide aguda.



7.3. Tratamiento de tumores sólidos

A pesar de los avances logrados en el tratamiento de neoplasias hematológicas, los desafíos para el uso de la terapia con células CAR-T en el tratamiento de tumores sólidos aún persisten. Su complejidad, ubicación, el microambiente tumoral hostil, las toxicidades dentro y fuera del tumor y la especificidad de antígeno no deseada son algunos de los obstáculos que debe superar la terapia.

Se han explorado múltiples estrategias para abordar estos inconvenientes, por ejemplo, el uso de células CAR-T en las que se ha inhibido la expresión PD-1 o la secreción de citocinas o quimiocinas. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, hasta el momento todavía no existen células CAR-T clínicamente aprobadas para el tratamiento de tumores sólidos (Ma et al., 2019).

8. Ventajas e inconvenientes de la inmunoterapia CAR-T

8.1. Ventajas de la inmunoterapia CAR-T

La inmunoterapia con células CAR-T ha revolucionado las opciones de tratamiento del cáncer, posicionándose como uno de los tratamientos más significativos en la actualidad, junto a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Esto se debe a que ofrece una serie de ventajas que le confieren respuestas clínicas notablemente efectivas (Pan et al., 2022).

El tratamiento presenta la capacidad de atacar específicamente a las células cancerosas y, a diferencia del mecanismo de inmunidad antitumoral habitual, la unión de CAR a los antígenos diana expresados en la superficie celular es independiente del receptor MHC, lo que da como resultado una activación vigorosa de los linfocitos T y potentes respuestas antitumorales. Además, gracias a la especificidad de la terapia, el daño a células sanas y los efectos secundarios son menores en comparación con otros tratamientos. Así pues, ofrece una opción terapéutica adicional a pacientes con cánceres remanentes o resistentes a tratamientos tradicionales (Stern & Stern, 2021).

8.2. Inconvenientes de la inmunoterapia CAR-T

El éxito de la terapia ha resultado en su aprobación por la FDA y EMA. Sin embargo, es crucial tener en cuenta algunas limitaciones significativas que acompañan este avance terapéutico. Estos inconvenientes afectan a la seguridad y la eficacia de la técnica, por lo que se trata del foco principal de investigación (Pan et al., 2022). Las limitaciones de la terapia con células CAR-T incluyen múltiples patologías asociadas a la toxicidad (como el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome de encefalopatía relacionado con células CAR-T, infecciones, citopenia, coagulopatía, entre otras), la eficacia limitada contra tumores sólidos, la inhibición y resistencia, el escape de antígenos, la persistencia limitada, el desplazamiento e infiltración tumoral deficiente y la presencia de un microambiente inmunosupresor (Zhang et al., 2022; Stern & Stern, 2021).

8.2.1. Patologías asociadas a la toxicidad

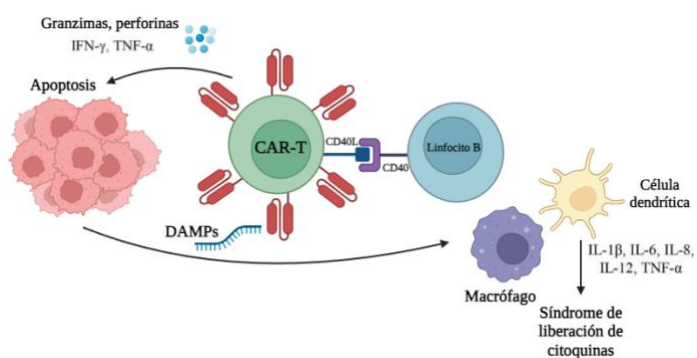
8.2.1.1. Síndrome de liberación de citoquinas

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la terapia. Su incidencia depende de una variedad de factores, como la estructura del CAR, la carga tumoral y la dosis de células CAR-T administradas. Esta patología se manifiesta de diversas formas, siendo frecuente la presencia de fiebre, fatiga, mialgia, falta de apetito, hipoxia, hipotensión e incluso disfunción orgánica que puede ocasionar la muerte. No obstante, estudios recientes revelaron que la liberación de citoquinas hasta cierto grado está asociada con altas tasas de remisión y supervivencia libre de progresión. En concreto, se ha observado que pacientes con SLC \geq grado 2, es decir, con síntomas de hipotensión e hipoxia media, muestran una respuesta favorable que puede facilitar la eficacia de la terapia CAR-T (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019).

Aunque los mecanismos detallados del SLC aún no se comprenden completamente, se conoce que tras el reconocimiento de los antígenos diana, las células CAR-T se activan rápidamente y secretan una gran cantidad de granzimas, perforinas, IFN- γ y TNF. La perforina forma poros en la membrana de las células tumorales, facilitando la entrada de granzimas que inducen la apoptosis, además de la liberación de DAMPs. Estos últimos activan las células inmunes innatas endógenas, como macrófagos y células dendríticas, amplificando así las respuestas inflamatorias y aumentando la liberación de citoquinas, incluidas IL-1 β e IL-6. Además, las células presentadoras de antígenos del huésped como linfocitos B o monocitos presentan una alta expresión del antígeno CD40. Y, a su vez, el ligando CD40 (CD40L) se expresa de manera elevada en linfocitos T activados, como las células CAR-T. La presencia de estas interacciones CD40/CD40L promueven la secreción de citoquinas, lo que contribuye significativamente al desarrollo del síndrome (Zhang et al., 2022) (**Figura 15**).

Figura 15. Síndrome de liberación de citoquinas. Adaptada de Zhang et al., 2022.

IFN: Interferón, TNF: Factor de necrosis tumoral, DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño, IL: Interleucina



8.2.1.2. Coagulopatía

La coagulopatía es una patología que ocurre con alta incidencia después de la administración de células CAR-T y, habitualmente, se desarrolla como resultado del SLC. Los pacientes atraviesan varias fases, caracterizadas por la presencia de microtrombosis excesiva, sangrado, disminución del nivel de fibrinógeno y alteración del proceso de coagulación. A pesar de que los mecanismos de desarrollo aún no están claros, se conoce que las plaquetas activadas, los monocitos y las células endoteliales, así como las interacciones CD40/CD40L entre ellos, pueden contribuir colectivamente al desarrollo de la coagulopatía.

El CD40L expresado en células CAR-T activadas induce la activación plaquetaria, formando agregados monocito-plaquetas que expresan altos niveles de CD40L. Esto induce la expresión del factor tisular en monocitos y células endoteliales a través de la interacción directa con CD40, siendo este el posible causante principal de la activación de la coagulación extrínseca. Además, existen una variedad de inductores que podrían estimular a los monocitos para regular positivamente la expresión del factor tisular, la proteína C reactiva, IL-1 β y TNF. También, los niveles elevados de citoquinas resultan en la liberación del factor tisular, así como de partículas procoagulantes de los cuerpos de Weibel-Palade y del factor von Willebrand, lo que desencadena la vía de coagulación intrínseca (Zhang et al., 2022).

8.2.1.3. Síndrome de encefalopatía relacionado con las células CAR-T

El síndrome de encefalopatía o también conocido como neurotoxicidad relacionada con las células CAR-T (SERC), suele surgir de forma simultánea o después del SLC, e incluye manifestaciones como dolor de cabeza, mareos, delirios, convulsiones y edema cerebral. Aunque los mecanismos exactos aún no se comprenden completamente, se ha teorizado que el SERC se produce debido a la activación endotelial mediada por inmunidad. Es decir, tras el reconocimiento de los antígenos, las células inmunes endógenas se activan y secretan citoquinas que, a su vez, inducen la activación de las células endoteliales microvasculares cerebrales. Esta activación resulta en la alteración de las uniones estrechas y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la entrada de altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias e incluso de linfocitos T y macrófagos. Su entrada, junto a la activación de la microglía, amplifica las respuestas inflamatorias locales y, finalmente, provoca neurotoxicidad (Zhang et al., 2022).

8.2.1.4. Citopenia

La citopenia es una patología asociada a la inmunoterapia CAR-T que incluye afecciones como anemia, trombocitopenia y leucopenia, y está relacionada con el SLC. Principalmente, se produce por las interacciones entre CD40 y CD40L, que inducen la apoptosis de las células precursoras granulocíticas. Además, las citocinas proinflamatorias pueden suprimir la producción de eritropoyetina y los macrófagos activados pueden destruir los eritrocitos, provocando una disminución notable de células sanguíneas (Zhang et al., 2022).

8.2.2. Eficacia limitada en tumores sólidos

El principal requisito para el funcionamiento del tratamiento es el traslado efectivo de las células CAR-T al lugar del tumor para establecer contacto con el antígeno tumoral diana. No obstante, en el caso de los tumores sólidos, el desplazamiento de células T y su infiltración en los sitios tumorales a menudo está muy limitado por el microambiente inmunosupresor. Algunos compuestos como las quimiocinas evitan que los linfocitos T modificados se dirijan hacia las lesiones tumorales y se infiltren en ellas. Además, en el caso de un desplazamiento exitoso, las células CAR-T han de enfrentarse a diferentes obstáculos para lograr la infiltración, como vasos sanguíneos, fibroblastos asociados a tumores o células mieloides que impiden activamente el contacto (Ma et al., 2019).

Para el tratamiento de tumores sólidos con la terapia CAR-T el microambiente inmunosupresor se trata del inconveniente predominante. Este impide en gran medida el desplazamiento e infiltración de las células CAR-T en las zonas tumorales y se produce por la presencia de gran cantidad de células inmunosupresoras (como linfocitos T reguladores o macrófagos asociados a tumores), citocinas (como el TGF- β , *Transforming Growth Factor β*) y ligandos inhibidores de punto de control (como PD-L1) (Ma et al., 2019).

Una de las características biológicas predominantes de los tumores sólidos es su heterogeneidad, afirmación que afecta significativamente a la eficacia de la inmunoterapia. Esto se debe a que los linfocitos T modificados pueden limitarse únicamente al reconocimiento y destrucción de una determinada población de células cancerosas. Además, se ha identificado un único TSA presente de forma exclusiva en las células tumorales y reconocido por las células CAR-T. Por lo tanto, la escasez de TSA identificados representa uno de los inconvenientes principales a superar para el tratamiento de tumores sólidos. No obstante, existe un enfoque

alternativo que involucra los TAA; sin embargo, la seguridad de este tratamiento es incierta y variable, ya que estos antígenos no solo se sobreexpresan en las células tumorales, sino que también en algunas células normales (Ma et al., 2019).

8.2.3. Inhibición y resistencia a la terapia

A pesar de la que la terapia en una primera instancia produzca resultados favorables, una proporción considerable de pacientes experimentan recaídas después del tratamiento. Multitud de factores contribuyen estas recaídas, incluyendo el escape del antígeno, la persistencia limitada de las células CAR-T y el microambiente inmunosupresor. La pérdida del antígeno supone el mecanismo principal de resistencia y puede deberse a varias causas, como mutaciones antigénicas, una menor densidad de antígenos en la superficie provocada por endocitosis inducida por las células CAR-T o incluso por el “enmascaramiento del epítipo” al transferir el CAR anti-CD19 accidentalmente a otras células inmunitarias. Además, la persistencia a corto plazo de las células CAR-T también limita la eficacia antitumoral (Zhang et al., 2022).

9. Avances recientes

Los avances recientes realizados en el campo de la inmunoterapia con células CAR-T se centran en superar los desafíos relacionados a su aplicación, incrementado así la eficacia en múltiples tipos de tumores y disminuyendo las tasas de recaída.

Para reducir o eliminar la toxicidad asociada, las células CAR-T deben permanecer en un rango terapéutico clínicamente eficaz. Para ello, su activación ha de mantenerse en niveles que eviten la sobreproducción de citoquinas. Esta activación está influenciada, entre otros factores, por la estructura del receptor de antígeno quimérico. Diversos estudios han demostrado que la disminución de la afinidad del dominio de unión al antígeno diana aumenta la selectividad de las células CAR-T hacia los tumores. Además, la modificación de las regiones bisagra y transmembrana ha resultado ser un enfoque clave en la evasión de la toxicidad, mostrando tasas de remisiones completas altas y sin eventos de SLC (Sternier & Sternier, 2021).

No obstante, el principal factor reductor de la toxicidad es el dominio coestimulador, una región altamente modificable que puede adaptarse al tipo de tumor, a la carga tumoral y a la densidad del antígeno. Específicamente, los dominios 4-1BB resultan en un menor riesgo de

toxicidades y una mayor resistencia de los linfocitos T, mientras que los dominios coestimuladores CD28 están relacionados con una actividad inicial rápida de las células CAR-T, pero con agotamiento posterior (Sterner & Sterner, 2021).

Actualmente, numerosos estudios sobre el tratamiento de tumores sólidos se centran en mejorar el desplazamiento e infiltración de las células CAR-T y en revertir el microambiente inmunosupresor. Se conoce que para el transporte de las células terapéuticas se requiere la unión entre las quimiocinas secretadas por las células tumorales y los receptores de quimiocinas en las células T efectoras. Además, los diferentes tipos de tumores producen diferentes quimiocinas, de modo que la búsqueda del receptor correspondiente es un factor crítico (Ma et al. 2019). Por ejemplo, Kershaw et al. en 2002 demostraron que los linfocitos T modificados con el receptor de quimiocina CXCR2, que se une al ligando CXCL1 en las células tumorales, tienen un alto grado de desplazamiento efectivo. Estudios más recientes refuerzan esta teoría, Wang et al. en 2016 afirmaron que la ausencia de receptores de quimiocinas adecuados en las células T, disminuyen la migración de las células CAR-T hacia los tumores. Por ello, Bell et al. en 2023 y Kalbasi et al. en 2022, han diseñado y construido diversos receptores de citoquinas sintéticos que, por el momento, han logrado la destrucción efectiva de tumores en más de la mitad de los experimentos *in vivo* con ratones (Xin et al., 2024).

Otro desafío asociado es la resistencia o inhibición de la terapia por el escape de antígenos o la persistencia limitada de las células CAR-T. Por lo que, para superarlo, se están desarrollando algunas estrategias terapéuticas, incluida la aplicación de células CAR-T biespecíficas, la optimización de la estructura del CAR, y la combinación de la terapia con células CAR-T con otros enfoques, como los fármacos de molécula pequeña, radioterapia localizada y virus oncolíticos. Además, se ha demostrado que la administración de múltiples moléculas inmunoestimulantes como IL-7, IL-12 o CD40L aumentan de forma considerable la persistencia (Zhang et al., 2022).

Por último, se están desarrollando terapias combinatorias que incluyen a otros tipos celulares. Un claro ejemplo son las células NK, linfocitos citotóxicos del SI innato que generan respuestas rápidas y reconocen directamente las células diana sin necesidad del reconocimiento del MHC y que, además, presentan diferentes vías de liberación de citoquinas (Pan et al., 2022).

10. Conclusiones

1. El sistema inmunológico adaptativo media la respuesta de inmunidad antitumoral.
2. Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) destruyen las células cancerosas al reconocer los antígenos tumorales mediante su receptor de membrana (TCR) y el MHC I.
3. La inmunoterapia oncológica, como la terapia CAR-T, estimula el SI para atacar las células tumorales. Se basa en los anticuerpos monoclonales y la transferencia adoptiva de células T.
4. La terapia CAR-T implica la modificación genética de linfocitos T del paciente para que expresen receptores sintéticos específicos que se unan a los antígenos tumorales.
5. Los receptores CAR fundamentan la terapia y están constituidos por cuatro componentes, el dominio extracelular, el transmembrana, el de señalización intracelular y una región bisagra.
6. El dominio de señalización intracelular del CAR es determinante en la efectividad.
7. Seis terapias han sido aprobadas por la FDA y EMA, impactando significativamente en el tratamiento de neoplasias hematológicas.
8. La inmunoterapia presenta varios inconvenientes como la toxicidad o la eficacia limitada contra tumores sólidos. Los avances recientes buscan mejorar la seguridad y efectividad de la terapia, abordando estas limitaciones.

Conclusions

1. The adaptive immune system mediates the antitumor immunity response.
2. Cytotoxic T cells (CD8+) destroy cancer cells by recognizing tumor antigens through their membrane receptor (TCR) and MHC I.
3. Oncological immunotherapy, such as CAR-T therapy, stimulates immune system to attack tumor cells. It is based on monoclonal antibodies and adoptive T cell transfer.
4. CAR-T therapy involves genetically modifying the patient's T cells to express specific synthetic receptors that bind to tumor antigens.
5. The therapy is based on CAR receptors which consist of four components, the extracellular domain, the transmembrane domain, the intracellular signaling domain, and a hinge region.
6. The intracellular signaling domain of CAR is decisive in its effectiveness.
7. Six therapies have been approved by the FDA and EMA, significantly impacting the treatment of hematologic malignancies.
8. Immunotherapy has several drawbacks such as toxicity or limited efficacy against solid tumors. Recent advances seek to improve the safety and effectiveness of therapy by addressing these limitations.

Bibliografía

- Aaes, T. L., & Vandenabeele, P. (2021). The intrinsic immunogenic properties of cancer cell lines, immunogenic cell death, and how these influence host antitumor immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 28(3), 843-860.
- Alatrash, G., Crain, A. K., & Molldrem, J. J. (2019). Tumor-associated antigens. In *Immune biology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* (pp. 107-125). Academic Press.
- Albinger, N., Hartmann, J., & Ullrich, E. (2021). Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene therapy*, 28(9), 513-527.
- American Cancer Society. *Genetic mutations / Types of mutations*. (2022).
- American Cancer Society. *How targeted therapies are used to treat cancer* (2019).
- Ansell, S. M. (2015, August). Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 8, pp. 1152-1163). Elsevier.
- Barrett, D. M., Singh, N., Porter, D. L., Grupp, S. A., & June, C. H. (2014). Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Annual review of medicine*, 65, 333-347.
- Bell, M., Lange, S., Sejdiu, B. I., Ibanez, J., Shi, H., Sun, X., ... & Gottschalk, S. (2023). Modular chimeric cytokine receptors with leucine zippers enhance the antitumour activity of CAR T cells via JAK/STAT signalling. *Nature Biomedical Engineering*, 1-17.
- Brice, P., de Kerviler, E., & Friedberg, J. W. (2021). Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 398(10310), 1518-1527.
- Brigle, K., & Rogers, B. (2017, August). Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 33, No. 3, pp. 225-236). WB Saunders.
- Carvajal, K. B., Carrillo, G. H., Mata, R. M., Mora, K. R., Sánchez, B. Y. A., & Román, J. J. M. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13(1), 19-19.
- Chen, Y. J., Abila, B., & Mostafa Kamel, Y. (2023). CAR-T: what is next? *Cancers*, 15(3), 663.
- Díaz-Regañón, I. R. (2006). Neoplasias hematológicas. *Tratado de geriatría para residentes, (Madrid)*, 667-677.
- Dobosz, P., & Dzieciatkowski, T. (2019). The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol* 10: 2965.
- Dong, C. (2021). Cytokine regulation and function in T cells. *Annual review of immunology*, 39, 51-76.
- Durgeau, A., Virk, Y., Corgnac, S., & Mami-Chouaib, F. (2018). Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 9, 336391.
- Fan, M. Plasmid-based Recombinant Monoclonal Antibodies: What They Are and Why You Should Be Excited About Them. (2021).
- Feola, S., Chiaro, J., Martins, B., & Cerullo, V. (2020). Uncovering the tumor antigen landscape: what to know about the discovery process. *Cancers*, 12(6), 1660.
- Food And Drug Administration. (2017) *FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome*.
- Food And Drug Administration. (2017). *FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma*. U.S.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., ... & Turk, B. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 25(3), 486-541.
- Ghorani, E., Swanton, C., & Quezada, S. A. (2023). Cancer cell-intrinsic mechanisms driving acquired immune tolerance. *Immunity*, 56(10), 2270-2295.
- Global Cancer Observatory. *Cancer today*. (2022).
- Global Cancer Observatory. *Cancer tomorrow*. (s.f).
- Gourley, T. S., Wherry, E. J., Masopust, D., & Ahmed, R. (2004, October). Generation and maintenance of immunological memory. In *Seminars in immunology* (Vol. 16, No. 5, pp. 323-333). Academic Press.
- Gross, G., Waks, T., & Eshhar, Z. (1989). Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(24), 10024-10028.
- Gubin, M. M., & Vesely, M. D. (2022). Cancer Immunoediting in the Era of Immuno-oncology. *Clinical Cancer Research*, 28(18), 3917-3928.
- Han, S., Latchoumanin, O., Wu, G., Zhou, G., Hebbard, L., George, J., & Qiao, L. (2017). Recent clinical trials utilizing chimeric antigen receptor T cells therapies against solid tumors. *Cancer letters*, 390, 188-200.
- Hughes-Parry, H. E., Cross, R. S., & Jenkins, M. R. (2019). The evolving protein engineering in the design of chimeric antigen receptor T cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 204.

- Jin, K. T., Chen, B., Liu, Y. Y., Lan, H. U. R., & Yan, J. P. (2021). Monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor (CAR) T cells in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Cell International*, 21, 1-15.
- Kalbasi, A., Siurala, M., Su, L. L., Tariveranmoshabad, M., Picton, L. K., Ravikumar, P., ... & Garcia, K. C. (2022). Potentiating adoptive cell therapy using synthetic IL-9 receptors. *Nature*, 607(7918), 360-365.
- Kershaw, M. H., Wang, G., Westwood, J. A., Pachynski, R. K., Tiffany, H. L., Marincola, F. M., ... & Hwu, P. (2002). Redirecting migration of T cells to chemokine secreted from tumors by genetic modification with CXCR2. *Human gene therapy*, 13(16), 1971-1980.
- Labanieh, L., Majzner, R. G., & Mackall, C. L. (2018). Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nature biomedical engineering*, 2(6), 377-391.
- Lin, R. A., Lin, J. K., & Lin, S. Y. (2021). Mechanisms of immunogenic cell death and immune checkpoint blockade therapy. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 37(6), 448-458.
- Ma, S., Li, X., Wang, X., Cheng, L., Li, Z., Zhang, C., ... & Qian, Q. (2019). Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. *International journal of biological sciences*, 15(12), 2548.
- Malard, F., & Mohty, M. (2020). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 395(10230), 1146-1162.
- Met, Ö., Jensen, K. M., Chamberlain, C. A., Donia, M., & Svane, I. M. (2019). Principles of adoptive T cell therapy in cancer. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 41, pp. 49-58). Springer Berlin Heidelberg.
- Mitra, R., Singh, S., & Khar, A. (2003). Antitumour immune responses. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 5(3), 1-22.
- National Cancer Institute. *Immunotherapy to Treat Cancer* (2019).
- National Cancer Institute. *What is cancer?* (2021).
- O'Donnell, J. S., Teng, M. W., & Smyth, M. J. (2019). Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 16(3), 151-167.
- Ong, M. Z., Kimberly, S. A., Lee, W. H., Ling, M., Lee, M., Tan, K. W., ... & Hamzah, S. (2024). FDA-approved CAR T-cell Therapy: A Decade of Progress and Challenges. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 25(11), 1377-1393.
- Ostrand-Rosenberg, S. (2008). Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Current opinion in genetics & development*, 18(1), 11-18.
- Pan, K., Farrukh, H., Chitpepu, V. C. S. R., Xu, H., Pan, C. X., & Zhu, Z. (2022). CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), 119.
- Peakman, M., & Vergani, D. (2009). *Basic and Clinical Immunology: Basic and Clinical Immunology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Protocolo clínica para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con medicamentos que contienen células CAR T (Chimeric antigen receptor) Anti-CD19. (2019). *Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*.
- Quintin-Colonna, F., Montier, Y., Pere, H., Sandoval, F., Merillon, N., Freyburger, L., ... & Tartour, E. (2009). Immunothérapie des cancers. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 162(4), 363-370.
- Reyes, S. J., González, K. B., Rodríguez, C., Navarrete-Muñoz, C., Salazar, A. P., Villagra, A., ... & Hepp, M. I. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Revista médica de Chile*, 148(7), 970-982.
- Rodríguez Tacón, I. (2021). Revisión bibliográfica: inmunoterapia en tratamientos oncológicos.
- Sociedad Española de Oncología Médica. *La inmunoterapia se convierte en un nuevo estándar de tratamiento en cancer de cervix metastásico con mayor supervivencia global* (2024).
- Sociedad Española de Oncología Médica. *Las cifras del cáncer en España*. (2024).
- Springer, T. A. (2002). César Milstein, the father of modern immunology. *Nature immunology*, 3(6), 501-503.
- Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal*, 11(4), 69.
- Taborda, N., & Hernández, J. C. (2013). Las células natural killer y su papel en la respuesta inmunitaria durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia.
- Toche, P.P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457.
- Urban, J. L., & Schreiber, H. (1992). Tumor antigens. *Annual review of immunology*, 10(1), 617-644.
- Vaillant, A. A. J., Sabir, S., & Jan, A. (2022). Physiology, immune response. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Vela-Ojeda, J., & García Ruiz-Esparza, M. A. (2005). Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Revista de investigación clínica*, 57(2), 305-313.
- Vénéreau, E., Ceriotti, C., & Bianchi, M. E. (2015). DAMPs from cell death to new life. *Frontiers in immunology*, 6, 159317.
- Vernon, L. F. (2018). William Bradley Coley, MD, and the phenomenon of spontaneous regression. *ImmunoTargets and therapy*, 29-34.

- Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C. C., Jiang, S., ... & DePinho, R. A. (2016). Targeting YAP-dependent MDSC infiltration impairs tumor progression. *Cancer discovery*, 6(1), 80-95.
- Wang, X., & Rivière, I. (2016). Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 3.
- World Health Organization: WHO. (2022). Cáncer.
- Xin, Q., Chen, Y., Sun, X., Li, R., Wu, Y., & Huang, X. (2024). CAR-T therapy for ovarian cancer: Recent advances and future directions. *Biochemical Pharmacology*, 116349.
- Yavropoulou, M. P., Sfikakis, P. P., & Chrousos, G. P. (2015). Immune System Effects on the Endocrine System.
- Zhang, X., Zhu, L., Zhang, H., Chen, S., & Xiao, Y. (2022). CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Frontiers in immunology*, 13, 927153.