



## **Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí**

Por: Mabel Rocio Miranda-Echagüe

[mabel.10@hotmail.es](mailto:mabel.10@hotmail.es)

Bioquímica. Estudiante del Máster en Biología Molecular y Celular, Departamento de Biología, Universidad de Pisa. Pisa, Italia

¿Quién no conoce a alguien que perdió a un familiar o amigo que luchó contra el cáncer? Esta enfermedad se toma miles de vidas en todo el mundo.

Un tratamiento convencional contra el cáncer: la quimioterapia provoca efectos secundarios como caída de cabello, náuseas y vómitos, entre otros. Cuando las células cancerígenas invaden otros órganos (metástasis) como sucede con la adolescente con cáncer de tiroides, Hazel de la película “Bajo la misma estrella”, la quimioterapia no es suficiente, por lo que es necesario desarrollar nuevos tratamientos contra el cáncer.

¿No sería genial tener una luz de esperanza para poder combatirla? En este artículo, te hablaré del futuro de la lucha contra el cáncer.

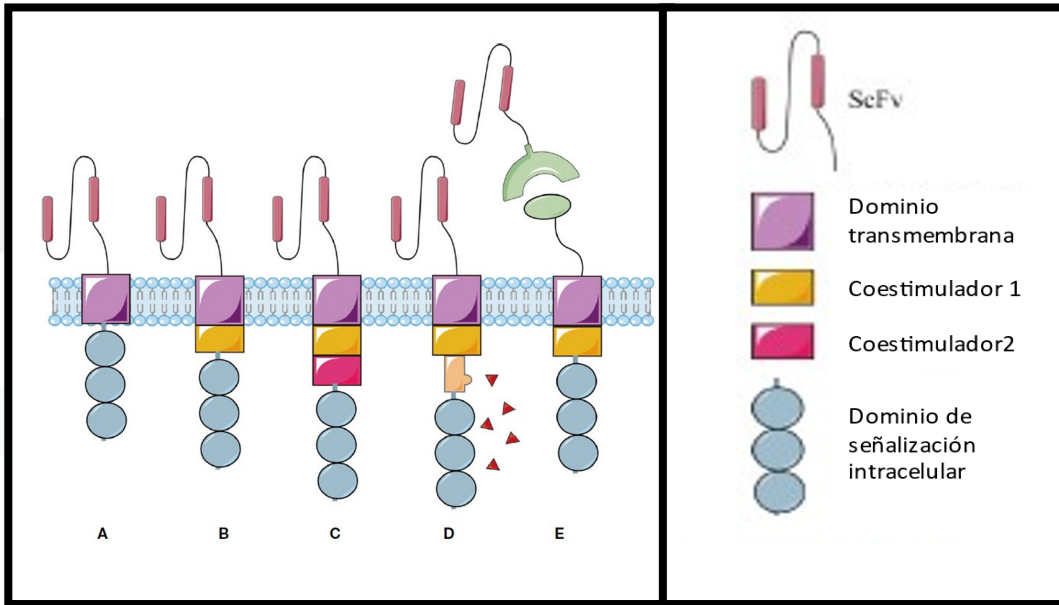
La inmunoterapia es un tipo de tratamiento de cáncer que consiste en reforzar la respuesta del sistema inmunitario del paciente contra las células cancerígenas. La terapia de células T CAR (terapia de células T con receptores antígeno específicos) es una forma destacada de inmunoterapia celular antitumoral mayormente desarrollada y aplicada en tumores hematológicos (leucemias, linfomas y mielomas). Esta terapia se basa en el aislamiento de células del sistema inmune, comúnmente células T de pacientes. Posteriormente, estas células se modifican mediante técnicas de ingeniería genética que les permiten dirigirse a las células tumorales (1).

### **¿QUÉ SON LAS CÉLULAS CAR-T Y CÓMO ESTÁN REVOLUCIONANDO EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER?**

Los CARs (receptores de antígeno quimérico) son receptores sintéticos que funcionan para redirigir los linfocitos, un tipo de células del sistema inmunitario, para que reconozcan y eliminen células que expresan un antígeno diana.

Científicos han desarrollado cuatro generaciones de células T modificadas con el receptor CAR en los últimos años. La estructura de CAR de primera generación comprende cuatro dominios: 1) uno que reconoce el antígeno diana extracelular ScFv, 2) una región flexible 3) uno transmembrana, 4) uno o más dominios de señalización celular (1) (Figura 1).

## Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí



**Figura 1.** Representación de las 4 generaciones de receptores sintéticos CAR tomado de Lin et al. (1)

La segunda generación de células CAR-T fue desarrollada para mejorar la funcionalidad y sobrevivencia de estas mediante la incorporación de coestimuladores del sistema inmunitario como CD28 o 4-1BB (Figura 1B) o una combinación de ambos (Figura 1C).

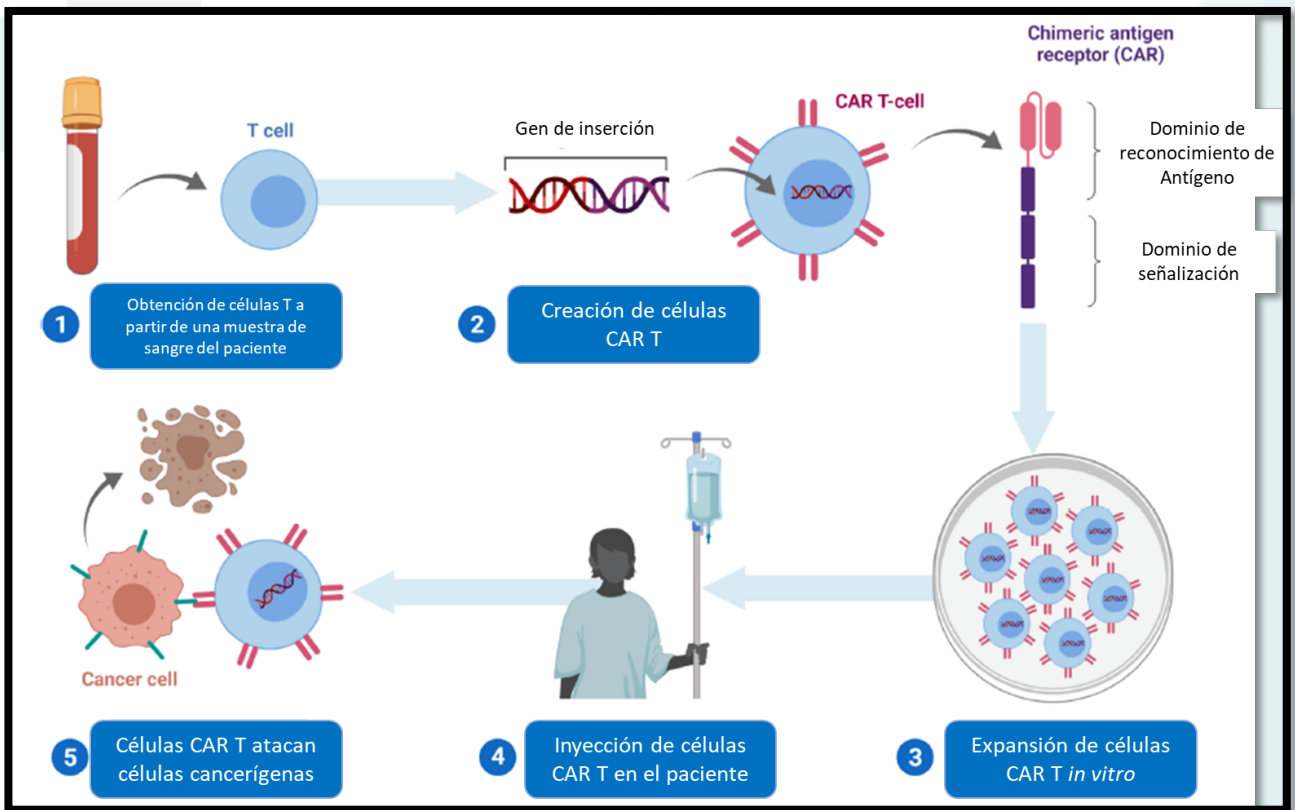
La cuarta generación es caracterizada por la capacidad de las células CAR-T de secretar citocinas como IL-2 para mejorar su viabilidad y reclutar otras células del sistema inmune (Figura 1D). La mayor parte de las terapias aprobadas por la Administración de alimentos y drogas (FDA) de Estados Unidos son las células CAR-T de segunda generación.

### TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS CAR-T

Para obtener células CAR-T se recogen células de sangre periférica del paciente o donador mediante venopunción o aféresis (procedimiento de separación y recolección de los componentes sanguíneos). El segundo paso es la purificación de la muestra obtenida, las células T serán modificadas mediante ingeniería genética promoviendo la expresión de receptores CAR específicos en contra de un antígeno, por ejemplo; un antígeno expuesto en la membrana de células cancerígenas.

## Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí

Posteriormente, estas células modificadas o células CAR-T son cultivadas en medios de cultivos específicos y vuelven a ser inyectadas en el mismo paciente (Fig.2). El gen de inserción CAR específico es introducido mediante un virus que se inserta en el genoma de las células T (2).

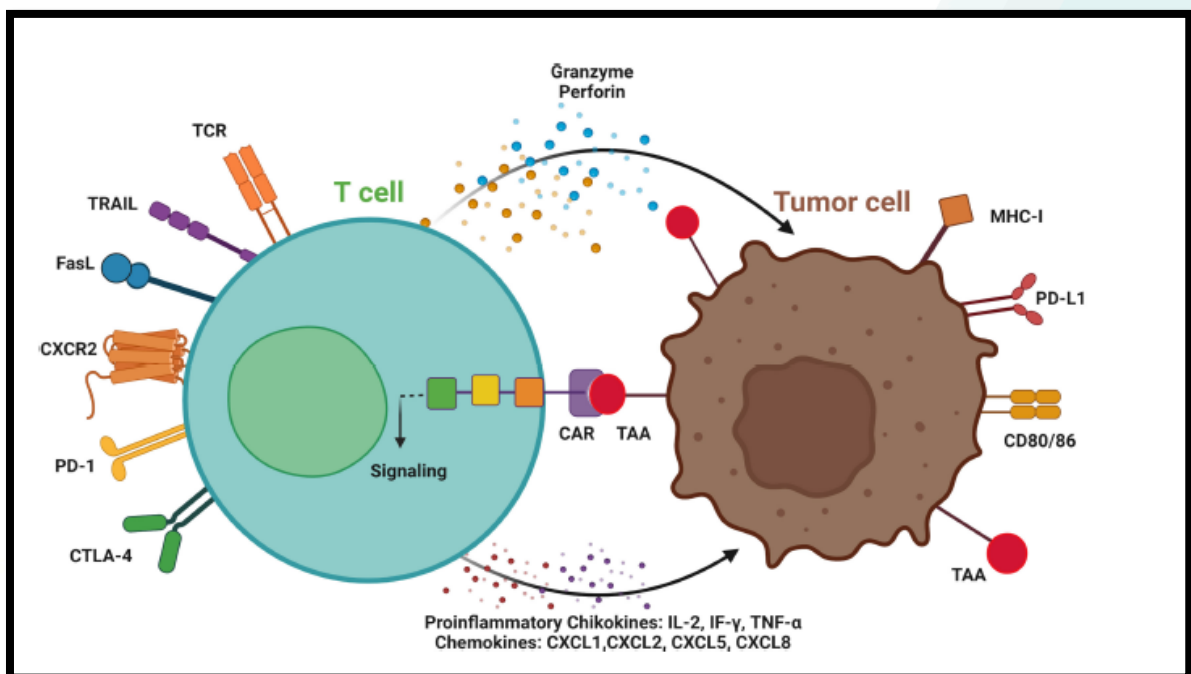


**Figura 2.** Esquema de la Terapia con células CAR-T tomado de Jogalekar et al. (2)

Las células T o linfocitos T modificados atacan de manera específica las células tumorales mediante el reconocimiento del antígeno asociado a tumores (TAA, por sus siglas en inglés, Tumor Associated Antigen) a través del receptor CAR. En consecuencia las células T modificadas secretan: a) citocinas pro -inflamatorias ( IL-2, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$  ) y quimiocinas que reclutan otras células del sistema inmune para atacar la célula tumoral, b) granzimas y perforinas que forman poros en la célula tumoral provocando una alteración de la homeostasis (equilibrio) y consecuente muerte celular (2).

## Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí

Este sistema es muy versátil, visto que además del receptor CAR los linfocitos T podrían llevar consigo otras moléculas en contra del tumor, por ejemplo, anticuerpos específicos que favorezcan la eficacia de la terapia celular. Si hacemos una analogía sería como que las células CAR-T son como un ejército especializado que combate el cáncer. Estas células son como soldados modificados genéticamente para reconocer y destruir las células cancerosas. Cuando una persona tiene cáncer y recibe tratamiento con células CAR-T, es como si estuviera llamando a un equipo de expertos en lucha contra el cáncer. Estos soldados modificados son capaces de identificar específicamente las células cancerosas y atacarlas de manera precisa. Las células CAR-T actúan como un comando altamente inteligente. Se les da una orden específica a través de su diseño genético para buscar y destruir células cancerosas. Una vez que encuentran una célula cancerosa, se adhieren a ella y la eliminan de manera efectiva. Al igual que un ejército, las células CAR-T trabajan juntas y se multiplican dentro del cuerpo, amplificando su poder de ataque contra el cáncer. Son como guerreros valientes que luchan incansablemente para proteger al cuerpo de las células cancerosas invasoras (Fig. 3).



**Figura 3.** Esquema que representa los efectos de una respuesta antitumoral de células CAR-T tomado de Jogalekar et al. (2)

**Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí****TERAPIAS CON CÉLULAS CAR-T APROBADAS POR LA FDA**

Hasta el momento existen seis terapias aprobadas por la FDA para tratamiento de tumores hematológicos o líquidos, es decir, de la sangre como la leucemia, linfoma y mieloma múltiple (Tabla.1).

Gracias a ensayos clínicos precedentes en el 2017 se aprobó el primer tratamiento con células CAR-T “Kymriah” para tratar niños con cáncer con una recaída en Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL). Según datos de la FDA, más de la mitad de los niños tratados se sometieron a un trasplante de células madre, y alrededor del 60 % de esos niños todavía estaban vivos cinco años más tarde sin que su cáncer regrese (3).

**Tabla.1. Terapias con células CAR-T utilizadas en tumores hematológicos (3).**

<b>Tumor hematológico</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Antígeno diana</b>
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Kymriah™ (tisagenlecleucel, tisa-cel)	CD19 o B4
Linfoma no Hodgkin (NHL)		
Linfoma folicular	Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel)	CD19 o B4
Linfoma no Hodgkin (NHL)	Axi-Cel)	
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Tecartus™ (brexucabtagene autoleucel, KTE-X19)	CD19 o B4
Linfoma de células del manto (MCL)		
Linfoma no Hodgkin (NHL)	Breyanzi™ (lisocabtagene maraleucel, liso-cel)	CD19 o B4
Mieloma múltiple	Abecma™ (idecabtagene vicleucel, Ide-cel)	BCMA (Antígeno de maduración de células B)
Mieloma múltiple	Carvykti™ (Ciltacabtagene autoleucel)	BCMA

**LIMITACIONES DE LA TERAPIA CELULAR***Resistencia a las CAR-T*

Muchas veces las células tumorales pueden desarrollar una resistencia a las células CAR-T, mediante la pérdida de expresión del antígeno que viene reconocido por las células CAR-T modificadas. Este fenómeno es conocido como fuga antigénica.



## **Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí**

El fenómeno de fuga antigénica ha sido observado en un 30-70% de pacientes con LLA que no responden al tratamiento con terapia celular. Las células B malignas en LLA expresan CD19 (ejemplo de antígeno asociado a tumor o TAA) y son reconocidas por las células CAR-T, probablemente las células tumorales han generado resistencia expresando menos cantidad del receptor CD19 (4).

Para reducir los efectos de la fuga antigénica, algunos autores proponen el uso de un cóctel de células CAR-T en contra de varios antígenos presentes en las células tumorales o la modificación de un receptor CAR que reconozca dos o más antígenos al mismo tiempo (5).

### *No te vayas a confundir CAR-T*

Otro de los desafíos del uso de esta terapia es el *on-target off-tumor*, es decir, que células CAR-T reconozcan células sanas del paciente ya que las mismas podrían expresar el antígeno diana. Los antígenos asociados a tumor o TAA generalmente son proteínas presentes en la superficie de la célula tumoral y las mismas pueden sufrir modificaciones postraduccionales como el agregado de azúcares en su superficie. Para evitar off-targets es posible crear células CAR-T que reconozcan estos azúcares presentes en las células tumorales pero ausentes en células sanas (5).

### *Toxicidad*

La terapia con células CAR-T puede tener efectos secundarios como el Síndrome de liberación de citocinas o CRS, por sus siglas en inglés, Citokine Release Syndrome, que consiste en un aumento de niveles de citocinas en la sangre luego de la activación de células T. Las manifestaciones clínicas de CRS son náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, mialgia, mientras que en casos más severos puede provocar hipotensión, disfunción renal y edema pulmonar.

Por otro lado, otro efecto secundario observado fue el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras o SNACI con manifestaciones clínicas que van desde confusión, dolor de cabeza, déficit de atención, encefalopatías a edema cerebral, coma o crisis epiléptica (6).

## **¿CUÁL ES EL FUTURO DE LA INMUNOLOGÍA CON LAS CÉLULAS CAR-T**

La siguiente generación de células CAR-T con propiedades antitumorales reforzadas se podría lograr mediante nuevas tecnologías de edición genética, como el uso de las tijeras genéticas CRISPR-CAS 9.



## Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí

Hoy día, las células CAR-T se utilizan para tratar tumores hematológicos o líquidos, debido a que las células CAR-T tienen dificultad para infiltrarse en tumores sólidos. Para superar este obstáculo será necesaria una combinación con otras terapias antitumorales como radioterapia (7) o anticuerpos monoclonales (8). Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia en tumores sólidos como cáncer de mama, páncreas, ovarios, glioblastoma(9).

Existe un gran interés en la comunidad científica para el desarrollo de una terapia antitumoral personalizada con efectos secundarios mínimos para la curación del cáncer. Para ello es necesario una caracterización de los diferentes tipos de tumores (marcadores específicos, microambiente tumoral, mecanismos de resistencia tumoral) y la creación de una base de datos para facilitar la selección de antígenos asociados a tumor (TAA) para el desarrollo de células CAR-T o células CAR- NK (*Natural Killer*) a partir de donadores sanos disponibles para tratar pacientes oncológicos de manera precisa. ¿te gustaría tener una terapia antitumoral personalizada con células CAR-T?

### REFERENCIAS

1. Lin, H., Cheng, J., Mu, W., Zhou, J., Zhu, L. (2021). Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. *Front. Immunol.*, 12: 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2021.744823.
2. Jogalekar, M. P., Rajendran, R. L., Khan, F., Dmello, C., Gangadaran P., Ahn, B.C. (2022). CAR T-Cell- Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front. Immunol.*, 13: 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2022.925985.
3. National Cancer Institute (NIH). (2022). CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
4. Majzner, R.G., Mackall, C.L. (2018). Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. *Cancer Discov.*, 8(10):1219-1226. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.
5. Sterner, R.C., Sterner, R.M. 2021. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.*, 11(4):69. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
6. Santomaso, B.D., Park, J.H., Sallaoum, D., Riviere, I., Flynn, J., Mead, E. Et al. (2019). Clinical and Biologic Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T Cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). *Cancer Discov.*, 8(8):958-971. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
7. Qin V.M., Haynes N.M., D'Souza C., Neeson P.J., Zhu J.J. (2022). CAR-T Plus Radiotherapy: A Promising Combination for Immunosuppressive Tumors. *Front. Immunol.*, 12:813832. doi: 10.3389/fimmu.2021.813832.



## **Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí**

### REFERENCIAS

8. Grosser, R., Cherkassky, L., Chintala, N., Adusumilli, P.S. (2019). Combination Immunotherapy with CAR T Cells and Checkpoint Blockade for the Treatment of Solid Tumors. *Cancer Cell*. 36(5):471-482, doi: 10.1016/j.ccell.2019.09.006.
9. Li, D., Li, X., Zhou, W.L., Huang, Y., Liang, X., Jiang, L., Yang, X., Sun, J., Li, Z., Han, W.D., Wang, W. (2019). Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 4:35. doi: 10.1038/s41392-019-0070-9.

**Cita este artículo como:** Miranda-Echagüe, Mabel. 2023. Células CAR-T: El futuro de la lucha contra el cáncer está aquí. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2023(1): 22–29. ISSN: 2415–234X.

Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>