

Terapia de células T con receptor quimérico: el desate de las fuerzas de la inmunidad

Chimeric antigen receptor T-cell therapy: unleashing the power of immunity

Calixto Hernández Cruz^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-6719-8566>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: calixtohdez@infomed.sld.cu

Recibido: 15/04/2025

Aceptado: 15/04/2025

En los últimos años ha ido ganando terreno, cada vez con mayor fuerza, la inmunoterapia y, en especial, las terapias celulares adoptivas, en las cuales las células del sistema inmunitario del individuo se emplean y potencian para combatir diversas entidades. Una de ellas ha sido el empleo de células T con receptor quimérico, ampliamente conocidas como CAR-T cells (del inglés *Chimeric Antigen Receptor T Cells*). Su inclusión en el arsenal terapéutico ha representado toda una revolución en el manejo de numerosas enfermedades hematológicas malignas.

Desde que en 2009 Steven Rosenberg trató a pacientes con linfoma folicular y, más tarde, en 2011, Carl June informó de respuestas clínicas significativas en pacientes con leucemia linfocítica crónica al aplicar los CAR-T,⁽¹⁾ los estudios en esta área se han multiplicado incesantemente, hasta que la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) aprueba, en 2017, el tisagenlecleucel (tisa-cel), desarrollado por Novartis, que tuvo como indicación a la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) en recaída o refractaria (rec/ref).

Los CAR-T son linfocitos T autólogos, modificados genéticamente para identificar un antígeno en las células tumorales (inicialmente el CD19 localizado en las neoplasias hematológicas de células B, pero ya ha sido extendido a otros antígenos de otras enfermedades).

A estos linfocitos T se les añade un receptor quimérico compuesto por un fragmento variable de cadena única extracelular (scFv), derivado de anticuerpos, unido a los dominios de señalización de células T intracelulares del receptor de células T (TCR), y se dirige así la especificidad de las células T al tumor de una manera independiente de HLA (de las siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*).⁽²⁾

La eficacia y estructura de los CAR han evolucionado progresivamente. La primera generación consistía en scFv específicos, fusionados al endodominio CD3z del complejo TCR/CD3. Dado que los CAR-T de esta primera generación mostraron una persistencia, expansión y eficacia antitumoral limitadas, los CAR de segunda generación incorporaron dominios de señalización citoplasmática de receptores coestimuladores de células T (por ejemplo CD28, 4-1BB) para mejorar su actividad en general. Más adelante, surgieron los CAR de tercera generación, en los que se colocan múltiples dominios coestimuladores en tándem. En la cuarta generación, las células CAR-T se combinan con otras moléculas, como la IL-12, y permiten la liberación de proteínas transgénicas a dianas específicas.⁽³⁾

Este procedimiento comprende la realización de leucoféresis a los pacientes para la obtención de los linfocitos T autólogos necesarios, más tarde, estos se transportan hacia centros especializados en los cuales dichos linfocitos T se biomodifican y se les añaden los CAR, para proceder a su posterior expansión.

Una vez culminado este proceso, se trasladan hacia los hospitales nuevamente, listos para su infusión. A los pacientes, antes de la infusión, se le aplica un tratamiento linfodepletor, habitualmente con fludarabina y ciclofosfamida, que permite potenciar las respuestas a las células CAR-T mediante la erradicación de células T reguladoras, la eliminación de otras células inmunitarias que puedan competir por citocinas homeostáticas y aumentar la activación de las células presentadoras de antígenos. De hecho, se considera que la primera generación de células CAR-T puede haberse visto limitada en su efectividad por una ineficaz linfodepleción y la falta de coestimulación.⁽⁴⁾

En el ámbito hematológico, los beneficios médicos han sido demostrados en varios contextos clínicos. La aplicación de tisa-cel (CAR-T anti CD19) en pacientes con LLA-B rec/ref en el estudio ELIANA, obtuvo respuestas globales (RG) y de remisión completa (RC) de 81 y 60 %, respectivamente, con una supervivencia libre de evento al año de un 50 %.⁽⁵⁾

En cuanto al axicabtagene ciloleucel (axi-cel) que es otro CAR-T anti CD19, su empleo en linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) refractario (estudio ZUMA-1) produjo RG y de RC de 82 y 54 %, respectivamente, entre 101 pacientes tratados, con supervivencia global, a los 18 meses, en un 52 %.⁽⁶⁾

El estudio JULIET abordó el uso de tisa-cel en LDCGB rec/ref y reportó RC de 40 % y una sobrevida libre de progresión (SLP), al año, de un 79 %.⁽⁷⁾ Otro producto, el lisocabtagene maraleucel (liso-cel), también se ensayó en un escenario similar (estudio TRANSCEND NHL 001) y condujo a tasas de RG y RC de 73 y 53 %, respectivamente.⁽⁸⁾

Estos resultados inequívocos propiciaron el avance de esta terapéutica hacia la segunda línea de tratamiento del LDCGB, lo cual fue evaluado en los ensayos clínicos ZUMA-7 para axi-cel y TRANSFORM para el liso-cel. En ellos se compararon incluso con el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y mostraron ambos una superior SLP.^(9,10)

En estos momentos se lleva a cabo el estudio ZUMA-23, en el que se emplea el axi-cel en la primera línea de tratamiento para LDCGB de alto riesgo (con índice pronóstico internacional de 4-5), lo cual sería la primera vez para cualquier tipo de neoplasia.⁽¹¹⁾ Se debe señalar que también existen experiencias positivas con la administración de CAR-T en otros subtipos de linfomas como son los foliculares, el de células del manto y el linfoma de Hodgkin.

En el mieloma múltiple rec/ref la FDA ha aprobado el idecabtagene vicleucel (ide-cel) y el ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), ambos dirigidos contra la diana BCMA (del inglés *B Cell Mature Antigen*). El ide-cel fue aplicado a 128 casos, que incluían pacientes refractarios a triple terapia previa (84 %), en el contexto del estudio KarMMa,⁽¹²⁾ que alcanzó RG de 73 % y respuesta completa de 39 %. En tanto, el cilta-cel, luego de evaluarse en el estudio CARTITUDE-1, logró RG de 98 % y de respuesta completa de 80 %.^(13,14)

En el campo de los tumores sólidos, el reto para los CAR-T ha sido más difícil, debido a una penetración menor de los CAR-T a nivel intratumoral y el ambiente inmunosupresivo dentro de estos; no obstante, no ha detenido la ejecución de ensayos clínicos con resultados promisorios, en diversos escenarios y al emplear CAR para diferentes dianas moleculares: HER2 (del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) para casos con sarcomas, GD2 (del inglés *Disialoganglioside*) para neuroblastoma, y el receptor de tirosín quinasa ROR1 en neoplasias de pulmón y mama, etcétera.⁽³⁾

Los beneficios que aportan los CAR-T se han extendido rápidamente también a otras enfermedades. Su alta efectividad en eliminar determinados clones de células B ha propiciado su empleo en diferentes desórdenes autoinmunes con resultados alentadores (lupus eritematoso sistémico, miopatía crónica inflamatoria, esclerosis múltiple y miastenia gravis, entre otras). Su empleo además se explora en trastornos fibróticos (a nivel cardíaco y hepático) e incluso en infecciones virales por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus y hepatitis B y C.⁽³⁾

A pesar de sus enormes potencialidades, su generalización ha debido lidiar con dos grandes escollos: las toxicidades y el excesivo costo. Los eventos adversos, en especial el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad, asociada a células efectoras inmunitarias, pueden llegar a ser muy serios. En el manejo de estos se han empleado principalmente los esteroides y el tocilizumab, (anticuerpo contra el receptor IL6), y existen

además otras alternativas menos utilizadas como son el empleo del antagonista del receptor de IL-1 anakinra y el anticuerpo quimérico anti-IL6 siltuximab.⁽³⁾ La experiencia acumulada al respecto ha logrado atenuar dichas toxicidades de forma progresiva.

Los altos precios de la aplicación de los CAR-T han provocado dificultades con su accesibilidad, incluso en países desarrollados. Esta situación se ha visto paliada en parte con su extensión creciente a otros centros con las capacidades necesarias para su implementación; se exploran además otras estrategias de reducción de costos como la posibilidad de inducir su generación y expansión *in vivo* o disminuir los tiempos de expansión *ex vivo*.⁽³⁾

Numerosas son las áreas abiertas a sostenida experimentación con el propósito de mejorar lo alcanzado. El estudio de los CAR-T universales en el uso de células alogénicas se muestra como una opción prometedora.⁽¹⁵⁾ También se investigan nuevas formulaciones moleculares de CAR con el objetivo de aumentar su efectividad y disminuir las toxicidades, identificación de nuevas dianas antigénicas para los CAR, construcción de CAR biespecíficos,⁽¹⁶⁾ así como la bioingeniería de otras células inmunes y su acoplamiento a los CAR como son los CAR-NK (en combinación con células NK), los CAR-macrófagos y CAR-neutrófilos.^(17,18,19)

Realmente, es muy difícil resumir todos los elementos ya conocidos y en fase de investigación alrededor de esta terapéutica, la cual supera las expectativas creadas a su alrededor, constituye, a su vez, uno de los ejemplos más prominentes de la medicina traslacional y de precisión, en el que constantemente se generan nuevas ideas a nivel molecular y celular con formidables implicaciones clínicas. Sin dudas, su utilidad demostrada en enfermedades de muy complejo tratamiento y solución, permitirá su gradual y más amplia incorporación en las futuras pautas de tratamiento a nivel mundial.

Referencias bibliográficas

1. Bourbon E, Ghesquières H, Bachy E. CAR-T Cells, from Principle to Clinical Applications. Bull Cancer. 2021;108(10S):S4-S17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.02.017>
2. Park J, Geyer M, Brentjens R. CD19-Targeted CAR T-Cell Therapeutics for Hematologic Malignancies: Interpreting Clinical Outcomes to Date. Blood. 2016;127(26):3312-20. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-629063>
3. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From Bench to Bedside: the History and Progress of CAR T Cell Therapy. Front Immunol. 2023;14:1188049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>

4. Park J, Geyer M, Brentjens R. CD19-Targeted CAR T-Cell Therapeutics for Hematologic Malignancies: Interpreting Clinical Outcomes to Date. *Blood*. 2016;127(26):3312-20. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-629063>
5. Maude S, Laetsch T, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
6. Locke F, Ghobadi A, Jacobson C, Miklos D, Lekakis L, Oluwole O, *et al.* Long-term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-1): a Single-Arm, Multicentre, Phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
7. Schuster S, Tam C, Borchmann P, Worel N, McGuirk J, Holte H, *et al.* Long-Term Clinical Outcomes of Tisagenlecleucel in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas (JULIET): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1403-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2)
8. Abramson J, Palomba M, Gordon L, Lunning M, Wang M, Arnason J, *et al.* Lisocabtagene Maraleucel for Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A Multicentre Seamless Design Study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)
9. Kersten M, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider J, To C, *et al.* Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: Analysis of Axicabtagene Ciloleucel *versus* Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(5):335.e1-335.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.008>
10. Kamdar M, Solomon S, Arnason J, Johnston P, Glass B, Bachanova V, *et al.* Lisocabtagene Maraleucel *Versus* Standard of Care with Salvage Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation As Second-Line Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (TRANSFORM): Results from an Interim Analysis of an Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-308. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
11. Boardman A, Salles G. CAR T-Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma. *Hematol Oncol*. 2023;41 Suppl 1(Suppl 1):112-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.3153>
12. Munshi N, Anderson L Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, *et al.* Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
13. Berdeja J, Madduri D, Usmani S, Jakubowiak A, Agha M, Cohen A, *et al.* Ciltacabtagene Autoleucel, A B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1): A

Phase 1b/2 Open-Label Study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)

14. Manier S, Ingegnere T, Escure G, Prodhomme C, Nudel M, Mitra S, *et al*. Current State and Next-Generation CAR-T Cells in Multiple Myeloma. *Blood Rev*. 2022;54:100929. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100929>

15. Lin H, Cheng J, Mu W, Zhou J, Zhu L. Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol*. 2021;12:744823. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823>

16. Mei H, Li C, Jiang H, Zhao X, Huang Z, Jin D, *et al*. A Bispecific CAR-T Cell Therapy Targeting BCMA and CD38 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):161. DOI: <https://doi.org/doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>

17. Pan K, Farrukh H, Chittepu V, Xu H, Pan C, Zhu Z. CAR Race to Cancer Immunotherapy: from CAR T, CAR NK To CAR Macrophage Therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):119. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z>

18. Wang S, Yang Y, Ma P, Zha Y, Zhang J, Lei A, *et al*. CAR-Macrophage: an Extensive Immune Enhancer to Fight Cancer. *EBioMedicine*. 2022;76:103873. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103873>

19. Chang Y, Syahirah R, Wang X, Jin G, Torregrosa-Allen S, Elzey B, *et al*. Engineering Chimeric Antigen Receptor Neutrophils from Human Pluripotent Stem Cells for Targeted Cancer Immunotherapy. *Cell Rep*. 2022;40:111128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111128>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.