



Dra. Elizabeth Olivares Martínez
Laboratorio de Inmunología y
Reumatología, INCMNSZ
eliolivares@live.com

Entrenamiento de guardianes: CAR-T

Los linfocitos o células T son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune y se desarrollan a partir de células madre en la médula ósea. Su nombre proviene del órgano donde maduran, el “timo”. Una característica principal es que en su superficie se localizan receptores específicos llamados “TCR” (del inglés *T Cell Receptor*), que les permite reconocer a los antígenos que les son presentados por otras células como macrófagos o células dendríticas, a través del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC; del inglés, *Major Histocompatibility Complex*). Estas células, son cruciales para proteger al cuerpo de infecciones o cáncer, ya que identifican y destruyen células infectadas o cancerosas, lo que las convierte en los “guardianes” del sistema inmune.

Dentro de los avances recientes de la inmunoterapia en cáncer, se encuentra la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T; del inglés *Chimeric Antigen Receptor T Cell*). El estudio de CAR-T comenzó en 1987 cuando se obtuvieron células T que expresaban receptores quiméricos funcionales e independientes del MHC, estos reconocían un hapteno y eran capaces de matar células tumorales y producir citocinas. Años más tarde, a principios de los 2000, se obtuvieron CAR-T humanas de segunda generación (incorporando la expresión de CD28; molécula coestimuladora que permite una activación celular completa) dirigidos contra el antígeno prostático específico de membrana (PSMA; del inglés, *Prostate-Specific Membrane Antigen*), las CAR-T anti-PSMA mostraban proliferación sostenida y capacidad de respuesta a la estimulación por células cancerosas que

expresaban el PSMA, logrando así las primeras CAR-T efectivas.

Años después, el foco se puso sobre las neoplasias hematológicas y se propuso el desarrollo de CAR-T anti-CD19 (CD; del inglés, *Cluster of Differentiation*). El CD19 se expresa durante el desarrollo de las células B y disminuye su expresión al llegar a células plasmáticas, por ello, el enfoque fue dirigido hacia esta molécula. El primer reporte de terapia CAR-T anti-CD19 fue en un paciente con Linfoma no Hodgkin, en el que se usaron células autólogas CAR-T anti-CD19 (células del mismo paciente que fueron modificadas *in vitro* y nuevamente transfundidas) con CD28 y CD3 ζ incorporados (parte del complejo del TCR). Más tarde, se diseñaron CAR-T anti-CD19 con el dominio intracelular de 4-1BB (CD137; receptor celular que se expresa en células T activadas y células asesinas naturales) cuya activación resulta en la secreción de citocinas y una mayor función efectora.

En el 2012 se trató al primer paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda de células B con CAR-T anti-CD19, el resultado fue la remisión después de un mes del tratamiento y hasta la fecha el paciente se encuentra libre del cáncer. En el 2017 la *U.S. Food and Drug Administration* otorgó las primeras aprobaciones del uso de la terapia con CAR-T anti-CD19, después de una serie de evidencias que demostraban su efectividad. En México, esta terapia, aún está en espera de su aprobación.

¿Pero qué hay detrás de la generación de CAR-T? de forma general, todo inicia con la extracción de las células T de sangre periférica del paciente, posteriormente estas son modificadas genéticamente para la expresión de CAR. Cada CAR atraviesa la membrana celular de las células T y está conformado por una parte externa y una interna. La parte externa está formada por regiones o dominios de unión de anticuerpos (dirigido contra el antígeno diana en las células tumorales), mientras que la parte interna contiene dominios de señalización que, tras la unión del CAR al antígeno en una célula tumoral, transmiten señales al interior de las células T, lo que les permite proliferar en el organismo. Después, estas células T modificadas son cultivadas hasta obtener millones de ellas, y son

administradas mediante infusión al paciente, en donde continuarán expandiéndose y matarán a cualquier célula tumoral que exprese el antígeno diana para el cual fueron diseñadas. Siendo una terapia en la que se “entrenan” a las propias células T para reconocer y destruir a las células objetivo.

Principalmente, el uso de la terapia CAR-T ha sido en personas con neoplasias en sangre, cuya enfermedad no puede ser controlada con los tratamientos estándar, mientras que en tumores sólidos aún no han dado los resultados esperados, pero continúan los estudios. En las enfermedades autoinmunes también se está empezando a usar esta terapia, uno de los tratamientos altamente eficaces para estas enfermedades, es la eliminación de las células B autorreactivas con anticuerpos monoclonales (abMo; del inglés *antibody monoclonal*) como el Rituximab (anti-CD20), sin embargo, ciertos pacientes se vuelven refractarios y recaen, por ello, el uso de la terapia con CAR-T anti-CD19 es una perspectiva atractiva y ha dado resultados prometedores, pero, aún existen pocos estudios. Principalmente, se ha probado en pacientes con lupus eritematoso generalizado, miositis inflamatoria y esclerosis sistémica, que fueron refractarios al tratamiento con abMo.

Como siempre, no todo es perfecto, ya que pueden existir efectos secundarios después del tratamiento, entre los más importantes está el síndrome de liberación de citocinas, lo que provoca fiebre y malestar en general, problemas en el sistema nervioso central, también podrían presentarse reacciones alérgicas y mayor riesgo de infecciones. Por lo que, aún hacen falta más estudios que permitan disminuir estos efectos adversos y aumentar los beneficios en la terapia.

Referencias:

Zugasti I. *et al. CAR-T therapy for cancer: current challenges and future directions. Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10(1):210

Rampotas A *et al. CAR-T cell therapy embarks on autoimmune disease. Bone Marrow Transplant.* 2025; 60(1):6-9