



**INMUNOTERAPIA DE  
CÉLULAS T CON RECEPTOR  
DE ANTÍGENO QUIMÉRICO  
(CAR-T):  
LA NUEVA ERA EN EL  
TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia

María Dolores Zambrano Croche



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

# INMUNOTERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR-T): LA NUEVA ERA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Grado en Farmacia

María Dolores Zambrano Croche

Departamento de Farmacología

Tutora: Marina Sánchez Hidalgo

Revisión bibliográfica Sevilla, febrero 2019

## **ABREVIATURAS:**

<b>AAPC:</b> células presentadoras de antígeno artificiales	<b>mab:</b> antígeno monoclonal
<b>ACT:</b> transferencia celular adoptiva	<b>MHC:</b> complejo mayor de histocompatibilidad
<b>AICD:</b> muerte celular inducida por activación	<b>MM:</b> mieloma múltiple
<b>Alo-TPH:</b> alotransplante de progenitores hematopoyéticos	<b>PD-1:</b> receptor de muerte programada 1
<b>APC:</b> células presentadoras de antígeno	<b>PD-L1:</b> ligando de muerte programada 1
<b>bsAB:</b> anticuerpos biespecíficos	<b>PET:</b> tomografía por emisión de positrones
<b>CAR:</b> receptor de antígeno quimérico	<b>PSA:</b> antígeno prostático
<b>CAT:</b> Comité de Terapias Avanzadas	<b>R/R:</b> recidivante/refractario
<b>CHMP:</b> Comité de Medicamentos de Uso Humano	<b>RC:</b> respuesta completa
<b>CTLA-4:</b> antígeno 4 de linfocito T citotóxico	<b>SAM/LHH:</b> síndrome de activación macrófaga/linfocitosis hemofagocítica
<b>EICH:</b> enfermedad de injerto contra el huésped	<b>scFv:</b> fragmento variable de cadena sencilla
<b>HER2:</b> receptor del factor de crecimiento epidérmico	<b>SLC:</b> síndrome de liberación de citocinas
<b>HHV-8:</b> herpes virus humano 8	<b>SNS:</b> sistema nacional de salud
<b>HLA:</b> antígeno leucocitario humano	<b>SOH:</b> sangre oculta en heces
<b>ICANS:</b> síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras	<b>TAA:</b> antígeno asociado a tumores
<b>ITAM:</b> motivos de activación del inmunoreceptor	<b>TALEN:</b> nucleasa de actividad similar a activador de transcripción
<b>LBDCG:</b> linfoma B primario mediastínico de células grandes	<b>TCR:</b> receptor de células T
<b>LCM:</b> linfoma de células del manto	<b>TGF-<math>\beta</math>:</b> factor de crecimiento transformante $\beta$
<b>LF:</b> linfoma folicular	<b>TIL:</b> linfocitos infiltrantes de tumores
<b>LLA-B:</b> leucemia linfoblástica de células B	<b>UCI:</b> unidad de cuidados intensivos
<b>LLC:</b> leucemia linfocítica crónica	<b>VIH:</b> virus de la inmunodeficiencia humana
<b>LLP:</b> linfoma linfocítico pequeño	<b>VPH:</b> virus del papiloma humano
<b>LMA:</b> leucemia mieloide aguda	<b>ZNF:</b> nucleasa dedos de zinc
<b>LNH:</b> linfoma no Hodgkin	

## RESUMEN

**Introducción:** el cáncer es un conjunto de enfermedades, que se caracteriza por la desregulación de los procesos de proliferación celular debido a mutaciones en el material genético, que dan lugar a células cancerosas que se dividen sin control, formando tumores, e invadiendo tejidos y órganos. El cáncer se encuentra solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares como principal causa de muerte en el mundo. Existen distintos tratamientos como la cirugía, quimioterapia, radioterapia, e inmunoterapia. Dentro de la inmunoterapia se encuentra la transferencia celular adoptiva, la cual incluye las células CAR-T.

**Objetivo:** las CAR-T han tenido un gran avance en investigación en los últimos años, por ello se justifica la realización de dicha revisión bibliográfica, teniendo como objetivo conocer en qué consiste, sus indicaciones y limitaciones.

**Metodología:** para la redacción del trabajo se recurrió a artículos, páginas webs oficiales de instituciones oncológicas, agencias de medicamentos...

**Resultados:** la terapia CAR-T consiste en la extracción de linfocitos T a los pacientes mediante aféresis, para posteriormente manipularlos genéticamente *ex vivo* generalmente con vectores virales y así dotarlos con un CAR, con un receptor antigénico quimérico. El dominio extracelular del receptor se trata de un scFv, capaz de reconocer a un antígeno tumoral específico, unirse a él, desencadenar una respuesta celular, y acabar con la célula cancerosa. Actualmente esta terapia ha tenido mayor éxito en neoplasias hematológicas y no tanto en tumores sólidos. De hecho, no está comercializada aún ningún CAR-T para tumores sólidos, y sí para neoplasias hematológicas. Los dos CAR-T industriales aprobados son para pacientes de hasta 25 años con LLA-B, y para algunos tipos de LNH en adultos. Esta terapia tiene reacciones adversas que pueden llegar a ser graves como el SLS y el ICANS.

**Conclusión:** es necesario seguir investigando para mejorar la eficacia y seguridad de esta costosa terapia.

**Palabras clave:** CAR-T, células CAR-T, terapia CAR-T, cáncer, inmunoterapia.

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1.	Definición de cáncer.....	6
1.2.	Características del cáncer.....	6
1.3.	Incidencia del cáncer.....	8
1.4.	Factores de riesgo.....	9
1.5.	Signos y síntomas.....	10
1.7.	Tratamiento.....	11
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO.....	13
3.	METODOLOGÍA.....	14
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	15
4.1.	Transferencia celular adoptiva, terapia con células CAR-T.....	15
4.2.	Estructura y diferentes generaciones de CAR-T.....	16
4.3.	¿En qué consiste la terapia CAR-T, cuáles son sus etapas en el desarrollo y la producción?.....	18
4.4.	Terapias CAR-T y tipos de tumores.....	21
4.5.	Reacciones adversas ocasionadas por la terapia CAR-T.....	24
4.6.	Coste de las terapias CAR-T.....	26
4.7.	Debilidades de los actuales CAR, y las posibles soluciones en los futuros diseños.....	27
4.8.	Regulación de la terapia CAR-T. Situación actual en España.....	31
5.	CONCLUSIONES:.....	33
6.	BIBLIOGRAFÍA:.....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genes implicados en la formación del cáncer.....	7
Tabla 2. Algunos de los antineoplásicos más importantes.....	11
Tabla 3. Posibles antígenos objetivos en investigación para neoplasias hematológicas.....	22
Tabla 4. Ejemplos de posibles antígenos objetivos en investigación para distintos tumores sólidos.....	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de TCR y CAR.....	16
Figura 2. Estructura de CAR.....	17
Figura 3. Diferentes generaciones de CAR.....	17
Figura 4. Etapas de la terapia CAR-T.....	19
Figura 5. Dual CAR, Tandem CAR y Looped Tandem CAR.....	27
Figura 6. Multi CAR.....	28
Figura 7. SynNotch receptor.....	28
Figura 8. On-switch CAR.....	28
Figura 9. iCAR.....	28
Figura 10. Células CAR-T con iCasp9.....	29
Figura 11. Esquema general del UniCAR.....	29
Figura 12. BBIR CAR.....	30
Figura 13. Estructura general del Anti-FITC CAR, Anti-5B9 CAR y Anti-PNE CAR.....	30
Figura 14. SUPRA CAR.....	30

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición de cáncer

El proceso de división celular ocurre de forma controlada, mientras que unas células envejecen y mueren, otras crecen y se dividen ocupando el lugar de las anteriores. Este equilibrio puede romperse, de tal forma que subsisten aquellas células envejecidas y dañadas, y siguen proliferando nuevas células de forma descontrolada (NCI, 2015). De esta forma se desarrolla el cáncer, por fallos en los mecanismos celulares que controlan la proliferación celular dando lugar a una tasa de crecimiento celular en exceso (Lodish et al., 2016).

Se puede definir el cáncer no como una enfermedad, sino como un conjunto de enfermedades relacionadas (NCI, 2015) que tienen en común ciertas características como la aparición de células anormales que se dividen sin control y con la capacidad de invadir tejidos y órganos adyacentes, así como lejanos, proceso denominado metástasis. Como resultado de ese crecimiento descontrolado da lugar a la aparición de tumores (Puente y Velasco, 2017; Alberts, 2011). Existen distintos tipos de cáncer que, aunque comparten unas características comunes, se diferencian en ciertos aspectos, como por ejemplo en la velocidad de propagación y crecimiento o en la forma en la que responden a determinados tratamientos (ACS, 2016).

Los distintos tipos de cáncer se suelen nombrar según el órgano, o el tejido o células donde se desarrolló. Atendiendo al tipo de células donde se originó, algunos de los tumores más comunes son: carcinoma (origen células epiteliales), sarcoma (células del tejido conectivo, también en músculos), leucemia (células de la médula ósea, este tipo no forma tumor), linfoma (tejido linfático), mieloma múltiple (células plasmáticas), melanoma (melanocitos), tumor de cerebro y médula espinal (células del tejido nervioso) (NCI, 2015). De todos ellos el carcinoma es el más frecuente, dentro de este, algunos de los más comunes son los de mama, próstata, pulmón, o colon (Puente y Velasco, 2017).

### 1.2. Características del cáncer

La desregulación en los procesos de proliferación celular que dan lugar al cáncer, se produce por mutaciones, alteraciones en el material genético. Estos daños se manifiestan mayormente en células somáticas, (Alberts et al., 2011), aunque es cierto que algunas mutaciones en el ADN se heredan, las llevan consigo las células de la línea germinal, aumentando así la probabilidad de desarrollar cáncer (Lodish et al, 2016). Se cree que esta enfermedad se puede producir no solo por alteraciones en el ADN, sino también por un daño epigenético (Puente y Velasco, 2017). Sea un daño genético o epigenético, estos pueden estar causados por mutágenos externos, o por

mutaciones internas espontáneas debido a fallos en la replicación y reparación del material genético, o bien simplemente son mutaciones heredadas (Puente y Velasco, 2017; Alberts et al., 2011).

El cáncer es una enfermedad genética debido a las alteraciones en los genes que regulan los mecanismos de proliferación celular (NCI, 2015). En la transición de una célula normal a cancerosa no se requiere una única mutación sino varias (Alberts et al., 2011). A medida que crece un tumor se producen nuevas alteraciones, habiendo en un mismo tumor células con distintas mutaciones (NCI, 2015). Algunas de las características que poseen estas células son: proliferación en ausencia de señales externas y aun habiendo señales de inhibición, pérdida de la diferenciación, evasión de la apoptosis, proliferación de forma ilimitada, inestabilidad genómica, inducción de angiogénesis, invasión de tejidos y metástasis, resistencia al sistema inmunitario y metabolismo de la glucosa anómalo (Cruz y González, 2017).

Cada paciente tiene un tumor con una serie de mutaciones genéticas exclusivas (Puente y Velasco, 2017), estas se producen en unos determinados genes, los cuales se pueden agrupar en protooncogenes (el gen mutado se llama oncogén), genes supresores de tumores y genes cuidadores o de mantenimiento del ADN, (tabla 1) (Lodish et al., 2016).

Tabla 1. Genes implicados en la formación del cáncer. Tomado y modificado de Lodish et al., 2016.

<b>GENES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DEL CÁNCER</b>				
	<b>Función normal de los genes</b>	<b>Ejemplos de productos génicos</b>	<b>Efecto de la mutación</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
<b>Protooncogenes (dominante)</b>	Promueven la supervivencia o la proliferación	Proteínas antiapoptóticas, factores de transcripción, componentes de vías de señalización y transducción de señales de proliferación	Ganancia de función, permiten la proliferación y supervivencia no reguladas	Lodish et al., 2016
<b>Genes supresores de tumores (recesivo)</b>	Inhiben la supervivencia de la célula o la proliferación	Proteínas que promueven la apoptosis, proteínas que actúan en los puntos de control del ciclo celular. Ej. p53 (mutación presente en más del 50 % de los cánceres)	Pérdida de función, permiten la proliferación y supervivencia no reguladas	Lodish et al., 2016
<b>Genes cuidadores (recesivo)</b>	Reparan o previenen el daño en el DNA	Enzimas de reparación del DNA	Pérdida de función, permiten la acumulación de mutaciones	Lodish et al., 2016



### 1.3. Incidencia del cáncer

A nivel mundial las enfermedades no transmisibles tienen un gran peso en los fallecimientos (Bray et al., 2018). El cáncer se encuentra solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares como principal causa de muerte, siendo responsable de 1 de cada 6 muertes en el mundo (ACS, 2018). La incidencia de esta enfermedad está creciendo, esto se debe al aumento en la esperanza de vida, al crecimiento de la población y a distintos factores socioeconómicos que se encuentran detrás de distintos tipos de cáncer que sobre todo encontramos en los países desarrollados (Bray et al., 2018; Fidler et al., 2016). En 2018 el número estimado de casos nuevos de enfermos de cáncer a nivel mundial fue de 18,1 millones y los fallecimientos de 9,6 millones (IARC, 2018). Según la base de datos GLOBOCAN, para el 2040 la incidencia será de 29.5 millones, y la mortalidad de 16.3 millones (SEOM, 2019; ACS, 2018).

No todos los países del mundo tienen la misma incidencia y mortalidad. En la transición económica de países en vías de desarrollo, con cambios en estilo de vida, se observa un aumento en la incidencia de neoplasias, siendo más frecuentes los tumores típicos de los países industrializados (cáncer de mama, colorrectal, pulmón y próstata) y se observa una bajada en aquellos cánceres que son debido a infecciones (cáncer de cérvix, hepático, de estómago, sarcoma de Kaposi) (Fidler et al., 2016). Se cree que estas infecciones causan el 25 % de los cánceres en países con niveles económicos bajos y medios (OMS, 2018).

A nivel mundial los cánceres con mayor número de casos son de pulmón (11.6 %), mamá (11.6%), colorrectal (10.2%), próstata (7.1%) y estómago (6.7%). Aquellos que ocasionan más muertes son los de pulmón (18,4%), colorrectal (9.2%), estómago (8.2%), hígado (8.2%) y mama (6.6%). En hombres, el cáncer más común y que ocasiona más muertes es el de pulmón, mientras que en mujeres es el cáncer de mama (Bray et al., 2018).

En 2017 se publicó un estudio en el cual se estimó que al año hay 215 000 casos nuevos de cáncer en niños de 0 a 15 años y unos 85 000 casos nuevos en niños de 15 a 19 años (IARC, 2016). Si se mira atrás en la década de 1980, había un 13 % menos de cáncer infantil a nivel internacional comparado con la década de los 2000 (IARC, 2017). Los tipos más comunes de cáncer infantil son distintos a los de los adultos. La leucemia es el cáncer infantil con mayor impacto, también son frecuentes los linfomas, tumores del sistema nervioso (algunos solo se dan en niños como el neuroblastoma), y tumores embrionarios (IARC, 2016). A nivel mundial es más común entre los niños de 0 a 14 años la leucemia y entre los niños de 15 a 19 años el linfoma (Steliarova-Foucher et al., 2017).

En España el cáncer tiene un gran peso en la morbi-mortalidad, se prevé que unos 277 234 españoles serán diagnosticados de cáncer en 2019, siendo los más comunes los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria. En 2017 el cáncer fue la segunda causa de muerte, siendo más mortal el de pulmón seguido del de colon y recto (SEOM, 2019).

#### 1.4. Factores de riesgo

Casi un tercio de los fallecimientos por cáncer son debidos a factores modificables, como el tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo y bajo consumo de frutas y verduras (OMS, 2018). El tabaco es el principal factor de riesgo, la primera causa evitable del cáncer (Granados et al., 2016), y el mayor responsable del cáncer de pulmón (Schüz et al., 2015), también aumenta el riesgo de otros cánceres como de faringe, laringe, oral, esófago, estómago, colorrectal y seno entre otros (Fedewa et al., 2015). El alcohol es otro factor importante, se relaciona con cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, hígado, colorrectal y mama (Schüz et al., 2015). El consumo de alcohol y tabaco juntos aumenta el riesgo de padecer cáncer (NCI, 2015).

Las personas obesas tienen un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer como de cuerpo de útero, hígado, páncreas, colorrectal, mama, linfoma no Hodgkin, próstata, ovario... (ACS, 2019). La actividad física reduce el riesgo de padecer cáncer como de mama o colon, también una dieta rica en frutas y verduras, baja en calorías (grasas y azúcares), carnes rojas y procesadas disminuyen el riesgo de cáncer sobre todo colorrectal (Schüz et al., 2015).

Por otro lado, ciertos microorganismos se relacionan con neoplasias, como es el caso de *Helicobacter pylori*, papilomavirus (VPH), virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, herpes virus humano-8 (HHV-8), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También existen parásitos que dan lugar a ciertos tipos de cáncer (*S. hematobium*) (NCI, 2017).

Asimismo, las exposiciones ocupacionales y ambientales a ciertos compuestos se han vinculado con neoplasias. Por ejemplo, el benceno (cánceres hematológicos), pesticidas (cáncer hepático o colon), fibras de amianto (cáncer de pulmón, mesotelioma maligno (MM)), metales como cromo, níquel, arsénico, solventes... (Falzone et al., 2016; Salemi et al., 2017).

Otros factores de riesgo pueden ser la exposición a radiaciones ionizantes, el gas radón, radiaciones solares, terapia de reemplazo hormonal, la herencia genética (Granados et al; 2016) y el envejecimiento, por acúmulo de daños en el DNA (Podolskiy y Gladyshev, 2016).

### 1.5. Signos y síntomas

En el cáncer se pueden presentar síntomas y signos muy diversos, depende del tipo de tumor, su localización y tamaño. En neoplasias más avanzadas con metástasis los signos y síntomas se ubican en distintas partes del organismo. Las diferentes manifestaciones pueden aparecer debido a la opresión del tumor en órganos, vasos sanguíneos, y nervios (ACS, 2014) o a la producción de hormonas y otras sustancias por parte de las células cancerosas, o a la ulceración del tumor y su consiguiente sangrado o infección (Kumar et al., 2018).

Ciertos síntomas observados, no son exclusivos del cáncer, pueden ser debidos a otras afecciones. Algunos de ellos son: fiebre y sudores nocturnos, cambios en la piel, bajada de peso sin razón, cansancio constante y nódulos (NCI, 2019). Algunas manifestaciones se relacionan con ciertas neoplasias, por ejemplo, en el cáncer de mama se pueden palpar nódulos, hay dolor en los senos, irregularidades en la piel o pezón (Koo et al., 2016). En el cáncer de pulmón puede aparecer tos, hemoptisis, disnea. En el cáncer colorrectal los síntomas de sospecha son sangrado rectal, cambios intestinales, pérdida de peso. La nocturia, hematuria, retención de orina y tacto rectal positivo se relacionan con cáncer de próstata (Huggenberger y Andersen, 2015). En la leucemia es frecuente la hepatomegalia o esplenomegalia, linfadenopatías, hematomas, hemorragias nasales y de encías, fiebre y cansancio (Shephard et al., 2016; Clarke et al., 2016). Las linfadenopatías son comunes también en los linfomas (Rueda, 2017; Provencio, 2017).

### 1.6. Diagnóstico

En el cáncer es importante detectarlo en fases iniciales para que el tratamiento sea mucho más efectivo. Para ello se realizan los cribados de colon, mama, cérvix y próstata mediante colonoscopia/detección de sangre oculta en heces (SOH), mamografía, citología/prueba de VPH y test de antígeno prostático específico (PSA) respectivamente. (Chirivella et al., 2017).

En el diagnóstico del cáncer se tienen en cuenta distintos aspectos, como la historia clínica, los resultados de la exploración física, el estudio histológico de una muestra obtenida por biopsia con aguja, endoscopia o cirugía (exactitud casi del 100%), el diagnóstico molecular (se puede saber qué mutaciones están presentes, el subtipo de tumor, el pronóstico, o su tratamiento), el estudio por imagen (radiografía, tomografía computarizada, ecografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET)...), y las pruebas de laboratorio (análisis de sangre u orina, detección de marcadores tumorales, etc.) (NCI, 2019; Morillo y Hernández, 2018).

## 1.7. Tratamiento

Existen distintos tratamientos como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia dirigida (en la cual se usan anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas) (NCI, 2018), la terapia hormonal (en tumores hormonodependientes) (NCI, 2015), la inmunoterapia y el trasplante de células madre (en caso de leucemia, linfoma o mieloma múltiple) (NCI, 2015). El tratamiento se elige según el tipo de tumor, el estadio del cáncer, y los problemas de salud que presente el paciente. Normalmente se administran varias terapias. (Guerrera et al., 2016).

La cirugía puede eliminar el tumor eficazmente, siempre que este no sea irreseccable, es decir, que por su localización, extensión o tamaño no se pueda extirpar por completo. Cuando hay metástasis una cirugía no tiene un fin curativo. (Granados et al., 2016). Junto con la cirugía a veces es necesario la quimioterapia o radioterapia para mayor eficacia (ACS, 2016). La radioterapia utiliza radiación ionizante como rayos X o gamma, partículas alfa, electrones y protones para producir daño en el ADN y la muerte celular (Hinojosa y Balam, 2016). Dentro de la radioterapia se puede diferenciar la radiación externa, la braquiterapia y la radiación sistémica (ACS, 2016). En la quimioterapia se usan los antineoplásicos que actúan sobre células que proliferan rápidamente, incluyendo células cancerígenas y también sanas, por lo que se producen efectos secundarios. Algunos de los principales citostáticos se representan en la tabla 2 (López-Vega y Flórez., 2014).

Tabla 2. Algunos de los antineoplásicos más importantes. Información tomada de López-Vega y Flórez, 2014.

	<b>Grupo</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efectos secundarios</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Agentes alquilantes</b>	Mostazas nitrogenadas. Ej. Ciclofosfamida	Forman enlaces con el ADN impidiendo su replicación y transcripción a ARN	Mielosupresión, náuseas, vómitos, alopecia, cistitis hemorrágicas, visión borrosa...	Se usa mesna para las cistitis hemorrágicas
	Alquilsulfonatos. Ej. Busulfano		Mielosupresión, náuseas, vómitos, fibrosis pulmonar...	Especificidad sobre médula ósea
	Nitrosoureas. Ej. Carmustina		Mielotoxicidad, náuseas, vómitos, fibrosis pulmonar...	Son capaces de atravesar la BHE
	Etileniminas y metilmelaminas. Ej. Tiotepa		Mielosupresión	Atraviesa la BHE
	Otros. Ej. Dacarbazina		Mielosupresión, náuseas, vómitos, síndrome griposo	
<b>Complejos de platino</b>	Ej. Cisplatino	Unión a la guanina o adenina del ADN	Náuseas, vómitos, nefrototoxicidad, neurotóxico, ototóxico...	Son necesarios potentes antieméticos y una profusa hidratación
	Ej. Carboplatino		Menos nefrotóxico y neurotóxico, pero más mielosupresor	
	Ej. Oxaliplatino		Menos emetógeno, pero neurotoxicidad similar	

Continuación de tabla 2. Algunos de los antineoplásicos más importantes. Información tomada de López-Vega y Flórez, 2014.

<b>Antimetabolitos</b>	Análogos del folato. Ej. Metotrexato	Impiden la síntesis de bases púricas y pirimidínicas y por tanto del ADN	Mielosupresión, mucositis y hepatitis	Rescate con leucovirona
	Análogos de pirimidinas. Ej. 5-Fluouracilo		Náuseas, vómitos, estomatitis, ulceración en el tubo digestivo, leucopenia	Con leucovirona mayor eficacia en cáncer de colon
	Análogos de purinas. Ej. 6-Tioguanina		Pancitopenia, alteraciones gastrointestinales y hepáticas	
<b>Inhibidores de la mitosis</b>	Alcaloides de la vinca. Ej. Vinblastina	Inhiben síntesis de microtúbulos	Neurotoxicidad periférica, estreñimiento, dolor espástico	Para prevenir la hipersensibilidad en los taxanos se da corticoides y antihistamínicos
	Taxanos. Ej. Docetaxel	Estabilizan los microtúbulos	Hipersensibilidad, neutropenia, alopecia, artromialgias	
<b>Inhibidores de la topoisomerasa</b>	Inhibidores de la topoisomerasa I. Ej. Irinotecán	Inhiben la topoisomerasa I	Neutropenia y diarrea (una forma hiperaguda y otra más tardía)	La atropina y la loperamida se usan para la diarrea
	Inhibidores de la topoisomerasa II. Ej. Etopósido	Inhiben la topoisomerasa II	Náuseas, vómitos, mielosupresión, alopecia, neutropenia periférica, reacción alérgica...	
<b>Antibióticos antitumorales</b>	Antraciclinas. Ej. Doxorubicina	Varios mecanismos. Ej. Unión al ADN, inhibición de las topoisomerasas	Náuseas, vómitos, diarreas, estomatitis, cardiotoxicidad...	Desrazoxano disminuye la cardiotoxicidad del grupo de las antraciclinas
	Bleomicina		Pirexia leve, exantema en latigazo, hiperqueratosis...	
	Dactinomicina		Anorexia, emesis, mielosupresión, inmunosupresión...	

En cuanto a la inmunoterapia, esta consiste en mejorar la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. Los tipos de inmunoterapia se pueden dividir si la terapia ayuda al sistema inmunitario a contraatacar directamente al tumor o aumenta la respuesta inmune en general (NCI, 2018). También se pueden clasificar en inmunoterapias activas, la terapia hace que el propio sistema inmunitario actúe, o pasivas (Rodríguez, 2017).

Atendiendo a la primera clasificación, las terapias que aumentan la respuesta inmune de forma general, se basan en la administración de citoquinas (interferones como INF-alfa e interleucinas como IL-2) y del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), usado en cáncer de vejiga (Barrera et al., 2016; ACS, 2016). En el otro grupo de terapias están los inhibidores del punto de control, la transferencia adoptiva celular, los anticuerpos monoclonales y las vacunas (NCI, 2018).

Las células cancerosas activan las vías de control que suprimen la respuesta inmunitaria, estas señalizaciones son interrumpidas por los inhibidores de punto de control, permitiendo al sistema inmunitario atacar a los tumores. Algunos ejemplos de estos inhibidores son ipilimumab, cuya diana es el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) o pembrolizumab que se une al receptor de la muerte programada 1 (PD-1) (Darvin et al., 2018).

Los anticuerpos monoclonales se unen a dianas de las células cancerosas para que el sistema inmunitario las reconozca fácilmente y las elimine. Por ejemplo, trastuzumab se une al antígeno de superficie HER2 expresado en la superficie de células cancerosas de mama y estómago (ACS, 2016). Las vacunas como hemos dicho anteriormente es otro tipo de inmunoterapia y actúan produciendo una respuesta antitumoral adaptativa gracias a la presentación del antígeno tumoral, en 2010 la FDA aprobó sipuleucel-T para cáncer de próstata (FDA, 2019; Velcheti y Schalper, 2016). Por último, decir que la transferencia adoptiva celular, nombrada previamente, es una terapia inmunológica dentro de la cual se encuentra las células T y CAR (NCI, 2018), esta última se desarrollará detalladamente en el apartado de resultados.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Si realizamos una búsqueda en PubMed, utilizando la palabra clave “CAR-T cell”, podemos observar que a partir del 2014 en adelante ha habido un aumento en el número de publicaciones e investigaciones, siendo mayor cada año. Carl June, uno de los primeros investigadores de las terapias CAR-T reconoce el auge de este campo “Hace años éramos muy pocos los equipos de investigación...Ahora hay centenares de equipos y se dispone de grandes presupuestos...” (Ramudo, 2019). Yi Lin es otra investigadora de peso en esta área, y opina que “...con el tiempo las CAR-T podrán hacer frente a muchos tipos de cáncer que hoy son incurables...” (Moreno, 2019). En 2018 ASCO nombró esta terapia como el avance del año (ASCO, 2019).

Por todo ello se justifica la necesidad de una revisión bibliográfica de esta prometedora terapia, en la que se pretende conocer el tratamiento, en qué consiste, las indicaciones terapéuticas, los resultados que se están obteniendo, las posibles reacciones adversas, las limitaciones que puede tener, qué medicamentos han sido autorizados, las nuevas investigaciones y nuevos avances. Asimismo, a nivel de España indagar dónde se está llevando a cabo este tratamiento, los criterios necesarios para que los centros puedan realizar las terapias y el coste que suponen.

### 3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda de artículos de acceso libre y gratuito a través de la Universidad de Sevilla, libros, y algunas páginas web oficiales tales como la EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), NCI (National Cancer Institute), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ACS (American Cancer Society), IARC (International Agency for Research on Cancer), Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) entre otras. La búsqueda se desarrolló desde noviembre de 2019 hasta enero de 2020.

Para la consulta de artículos, se utilizó el sistema de búsqueda PubMed, desarrollado por el “National Center of Biotechnology Information” (NCBI) en la “National Library of Medicine” (NLM), de Estados Unidos. PubMed es de acceso libre, y permite la entrada a diferentes bases de datos, siendo la más importante MEDLINE. Las palabras claves que se utilizaron fueron “CAR-T”, “CAR-T cells”, “CAR-T therapy” y “cancer”. Se aplicó filtros de búsqueda desde hace 6 años.

En este trabajo se recurrió también a libros de oncología, patología, farmacología y biología celular, sobre todo para la elaboración de la introducción. Se pudo acceder a ellos mediante Fama, el catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla. Se pretendió utilizar una bibliografía lo más actualizada posible. La mayoría de ellos están publicados en una fecha posterior al 2014, salvo uno de ellos, con fecha de publicación del 2011, siendo este la fuente más antigua utilizada para la redacción de dicha revisión.

Para redactar la introducción, a la hora de obtener datos sobre epidemiología e incidencia se utilizaron palabras claves como “epidemiology”, “incidence” y “cancer”. Del mismo modo que para obtener resultados de los factores de riesgos asociados al cáncer se utilizaron las palabras claves “risk factor” and “cancer”, para conocer los signos y los síntomas del cáncer se emplearon las palabras “sign” “symptom” and “cancer”, para indagar sobre los posibles métodos de diagnóstico se escribió como palabras clave “diagnosis” y “cancer”. Por último, para investigar sobre el arsenal terapéutico actual contra el cáncer se usó las palabras “treatment” y “cancer”.

En el caso de los resultados, para profundizar ciertos temas de las terapias CAR-T, además de las palabras claves como “CAR-T” o “CAR-T therapy”, se emplearon otras, como “generation” para estudiar las diferentes estructuras de este receptor, o “solid tumor” para conocer el avance de las terapias CAR-T en este campo, también para investigar el proceso de elaboración se escribió en el motor de búsqueda palabras como “manufacture”. Fueron de ayuda las páginas de la FDA, EMA, y AEMPS para conocer que terapias han sido aprobadas. También se accedió a la página

del ministerio de sanidad del gobierno para conocer la situación de estos fármacos vivos en España.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

##### 4.1. Transferencia celular adoptiva, terapia con células CAR-T

La transferencia celular adoptiva (ACT), también llamada terapia adoptiva celular es un tipo de inmunoterapia utilizada en el cáncer. Consiste en la infusión al paciente de aquellos linfocitos T que presentan una alta afinidad por los antígenos asociados a tumores (TAA). Los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), y las células T genéticamente modificadas forman parte de este tipo de terapia. Las células T genéticamente modificadas son las células T que expresan un receptor de células T (TCR) específico para un TAA, y los linfocitos T que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para un TAA (Cruz y García, 2019).

Los TIL fueron los primeros en la ACT (June y Sadelain, 2018). Steve Rosenberg fue capaz de aislar y expandir los TIL, los pudo hacer crecer en cultivo, los seleccionó y los introdujo de nuevo en los pacientes que padecían melanoma avanzado, observándose en más de la mitad de los pacientes regresión del tumor (Bonini y Mondino, 2015). Debido a que esta técnica tenía ciertos inconvenientes como la dificultad de obtener gran cantidad de células T o la poca frecuencia de estos linfocitos en otras neoplasias, hizo que se buscasen otras estrategias, como la manipulación genética de este tipo de células (Abken et al., 2014).

Zelig Eshhar fue uno de los primeros en desarrollar un receptor de antígeno quimérico llamado "T-Body" expresado por los linfocitos T. Este receptor de antígeno quimérico (CAR) les da la capacidad a estas células inmunitarias de reconocer a un TAA, unirse a él, y desencadenar una respuesta celular, produciéndose la amplificación de las células T, secreción de citoquinas y la citólisis de la célula cancerosa (Abken et al., 2014). Se puede decir que estos tipos de terapias engloban la terapia génica, celular y la inmunoterapia (Cradick, 2016).

Las células CAR-T presentan ciertas ventajas en comparación con las células que expresan el TCR. Por ejemplo, la unión de CAR al antígeno se hace de forma independiente al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), pueden unirse directamente a antígenos de superficie en su conformación nativa sin la necesidad de las células presentadoras de antígeno (APC), en cambio el TCR necesita que el antígeno sea presentado por el MHC (Abken et al., 2014; Maus et al., 2014). Esto hace que las células con TCR no puedan reconocer aquellas células tumorales que escapan a la respuesta inmune cuando dejan de expresar o expresan en menor cantidad el MHC o moléculas implicadas en el proceso y la presentación del antígeno (Bonini y Mondino, 2015).



Los antígenos que pueden reconocer un TCR son peptídicos (Abken et al., 2014), sin embargo, el CAR puede reconocer además de antígenos peptídicos, antígenos de lípidos y carbohidratos (Cruz y García, 2019). Otra ventaja que presentan es que los CAR tienen una mayor afinidad por el antígeno diana, que los TCR (Maus et al., 2014).

#### 4.2. Estructura y diferentes generaciones de CAR-T

El TCR (figura 1) se trata de un heterodímero  $\alpha/\beta$ , que como hemos dicho anteriormente tiene la capacidad de unirse a un TAA presentado por el MHC. Al unirse el receptor y el antígeno se activa el complejo TCR/CD3 que posee 10 motivos de activación del inmunoreceptor basado en tirosina (ITAM) (Zhang y Xu, 2017), al fosforilarse la tirosina de estos motivos se produce una cascada de señalización que termina con la muerte de la célula tumoral (Abken et al., 2014).

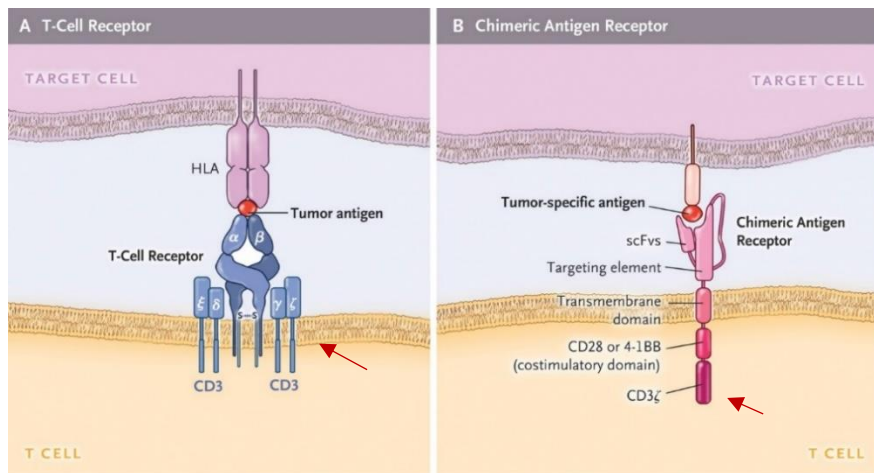


Figura 1. Estructura de TCR y CAR. Tomado y modificado de June y Sadelain, 2018. El CAR de esta figura se trataría de un CAR de segunda generación al poseer además de CD3 $\zeta$ , un dominio de coestimulación

Los CAR se tratan de receptores sintéticos, con una estructura diferente a los TCR. Poseen un dominio extracelular y un dominio intracelular unidos mediante una región bisagra y un dominio transmembrana. El dominio extracelular o de reconocimiento se trata de un fragmento variable de cadena sencilla (scFV), el cual se clona a partir de los dominios variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo monoclonal (mab) específico de un antígeno. El dominio intracelular o de señalización tiene como función la transducción de señales y está formado por la cadena zeta ( $\zeta$ ) del complejo CD3 (figura 2). CD3 $\zeta$  contiene tres ITAM que se activan tras unirse el TAA a scFV, produciendo la activación de la célula T (Cruz y García, 2019; Maude et al., 2015; Heyman y Yang., 2019; June y Sadelain, 2018; Cradick, 2016; Bachmann, 2019), por lo que no es necesaria las otras cadenas ( $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ) del complejo TCR/CD3 para producir una señal y dicha activación (Benmebarek, 2019). La región bisagra y el dominio transmembrana tienen su importancia en cuanto a que pueden facilitar o dificultar la interacción con el antígeno, o el proceso de sinapsis

inmunológica, etc. Los dominios transmembrana que se usan son CD28 o CD8 entre otros (Maus, et al., 2014).

La estructura del CAR descrita en el párrafo anterior corresponde a un CAR de primera generación (figura 3), puesto que solo posee la cadena

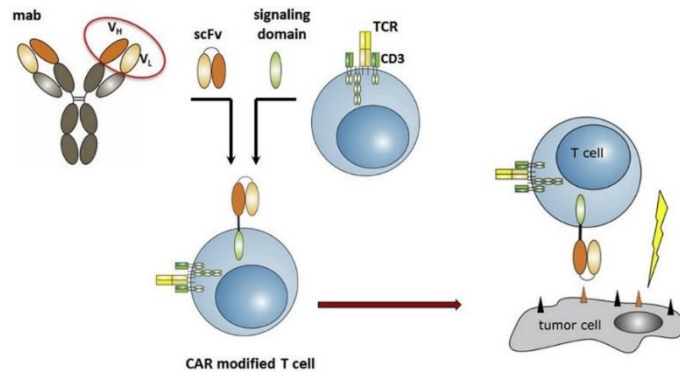


Figura 2. Estructura de CAR. Tomado de Bachmann, 2019.

CD3 $\zeta$ . Gracias a este dominio de señalización, la célula T se activa, se produce la proliferación de células T y la muerte de células tumorales (Maude et al., 2015) pero sin coestimulación la respuesta no es continua, las células T entran en estado de anergia, y en algunas se llega a la muerte celular inducida por activación (AICD) (Van der Stegen et al., 2015).

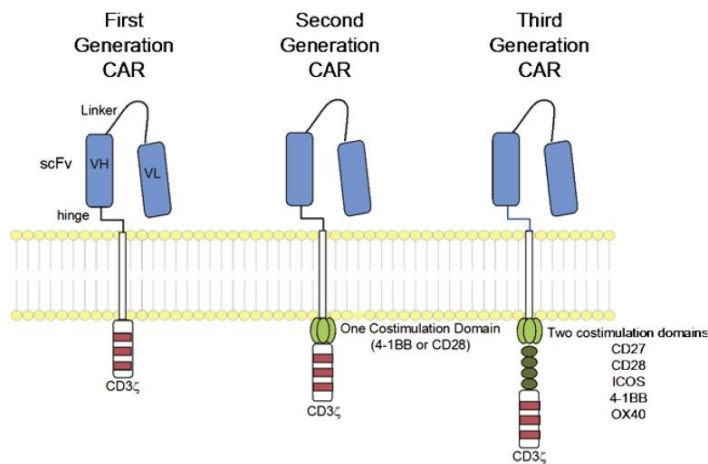


Figura 3. Diferentes generaciones de CAR. Tomado de Maude et al., 2015

Debido a la falta de actividad sostenida de los CAR de primera generación, se desarrollaron los CAR de segunda y tercera generación. Para ello se cayó en la necesidad de una segunda señal, de una señal de coestimulación mediada por receptores coestimuladores, como CD28 o 4-1BB (CD13) (Yeku et al., 2017). Esta coestimulación aumenta la secreción de citocinas, la expansión policlonal de las células CAR-T, la supervivencia, la infiltración tumoral y la muerte de células tumorales (Abken et al., 2014; Yeku et al., 2017; Heiman y Yang, 2019). Además, el dominio de coestimulación CD28 induce IL-2, que de forma autocrina aumenta la amplificación de las células T (Abken et al., 2014). Estudios preclínicos manifiestan que el dominio 4-1BB presenta una persistencia superior que CD28 (Maude et al., 2015), otros relacionan el dominio CD28 con un comportamiento más citotóxico por parte de las células T y el dominio 4-1BB con un comportamiento similar a las células T de memoria (Heiman y Yang, 2019).

Los CAR de segunda generación además de disponer de CD3 $\zeta$ , tienen un dominio de coestimulación que puede ser CD28 o 4-1BB. Los de tercera generación en vez de un solo dominio de coestimulación poseen dos, y pueden ser una mezcla de los siguientes: CD27, CD28,

4-1BB, ICOS, OX40 (Maude et al., 2015). Se ha observado en estudios preclínicos una mayor eficacia antitumoral en las células CAR-T de tercera generación que en las de segunda (Jackson et al., 2016).

Existe una cuarta generación de células CAR-T, llamadas TRUCKs “T cell redirected for universal cytokine-mediated killing” o también llamadas células CAR-T blindadas. Debido a que las células tumorales que no presentan antígeno escapan de las células CAR-T, se pensó en el diseño de una célula CAR-T con genes de citocinas inducibles, como la IL-12. De esta forma se hace frente al microambiente inmunosupresor del tumor, se aumenta la activación de células T y atrae y activa a las células inmunes innatas para eliminar a estas células tumorales. Algunas otras citocinas inducibles son IL-15 o IL-18 (Chmielewski y Abken, 2015; Zhang y Xu, 2017; Schepisi et al., 2019).

Además, se han desarrollado receptores de quimiocinas como el receptor de IL-7 (C7R), para disminuir el riesgo de toxicidad por citocinas, pues no sería necesario el uso de citocinas exógenas y transgénicas, y se conseguiría un aumento en la proliferación de células T, en la supervivencia y en la actividad tumoral (Shum et al., 2018; Schepisi et al., 2019). Dentro de esta cuarta generación de células CAR-T, también podemos incluir aquellas modificadas para expresar enzimas como la heparinasa que degradan la matriz extracelular, permitiendo a estas infiltrarse mejor y alcanzar los tumores (Zhang y Xu, 2017).

#### 4.3. ¿En qué consiste la terapia CAR-T, cuáles son sus etapas en el desarrollo y la producción?

De forma resumida se puede decir que la terapia CAR-T, es un tipo de inmunoterapia, en la que se le extraen al paciente sus linfocitos T para manipularlos genéticamente en el laboratorio, y así dotarlos con un CAR que va a reconocer a un TAA determinado. Después, se le infunden los linfocitos T modificados al paciente. El fármaco vivo, las células CAR-T, se unen a un TAA, y como ya hemos comentado anteriormente, se activan, proliferan, secretan citocinas y finalmente matan a las células cancerosas (Chomienne et al., 2019). A continuación, brevemente se comentará las distintas etapas en el desarrollo y producción de esta terapia (Figura 4).

El primer paso en este tratamiento consiste en la evaluación de los pacientes para saber si esta terapia es la indicada, y si es segura en ellos. Algunas características que tienen que tener los pacientes son: poseer un cáncer que sea positivo para el antígeno al que se dirige CAR, tener un número suficiente de linfocitos que se puedan recolectar para fabricar las CAR-T, no tener una infección activa no controlada, no tener ciertas afecciones cardiovasculares, neurológicas o inmunológicas, y en general un buen estado funcional (LLS, 2018).

El segundo paso es la extracción de los linfocitos T mediante un proceso denominado leucoaféresis, en el cual se debe recoger un número mínimo de células T CD3 +, este procedimiento puede durar entre 2-3 h, en el caso de niños es más lento. La aféresis debe realizarse pasado más de 3 meses, en pacientes con alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), además tienen que dejar de tomar fármacos inmunosupresores, y no tener EICH. La quimioterapia, la L-asparaginasa, y los corticoides no deben tomarse, al menos durante las 2 semanas, 4 semanas y 72 horas (respectivamente) antes de la aféresis. El producto de aféresis se etiqueta, se crioconserva, y se almacena hasta su transporte al lugar de fabricación (Sánchez et al., 2019; McGuirk et al., 2017).

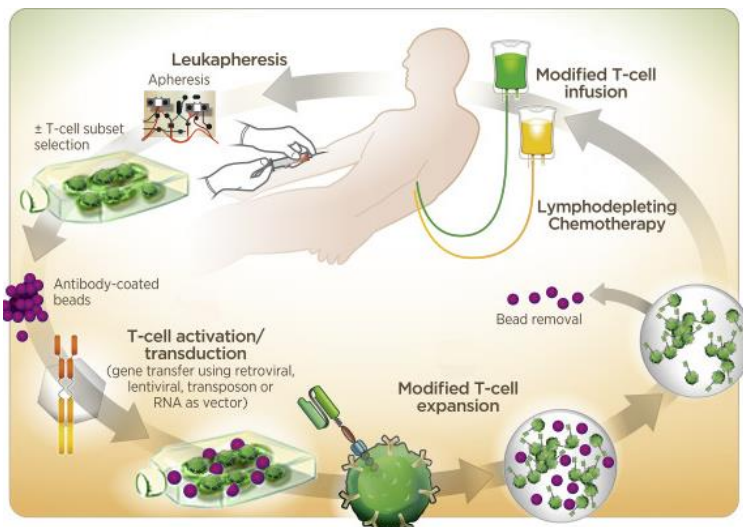


Figura 4. Etapas de la terapia CAR-T. Tomado y modificado de Frey, 2017.

En el tercer paso, ya en el centro de fabricación, las células T se activan. En esta etapa se quiere producir una expansión *ex vivo* de los linfocitos T, para ello se pueden utilizar diferentes estrategias como: utilización de APC como las células dendríticas, o activación de los linfocitos por medio de

células presentadoras de antígeno artificiales (AAPC), también para dicha expansión se recurre a perlas magnéticas recubiertas de anticuerpos, o nanopérlas también cubiertas con anticuerpos o simplemente se activan mediante anticuerpos e interleuquinas (Wang y Rivière, 2016; Levine et al., 2017).

El cuarto paso se trataría de la manipulación genética de las células T, para introducirle el gen que exprese el CAR que se dirige a un TAA específico. Para la transferencia del gen CAR las 3 formas principales que existen son mediante: vectores retrovirales, vectores lentivirales, y el sistema transposón/transposasa (ej. sistema "sleeping beauty"). También se puede introducir el ARNm mediante electroporación, de esta forma la expresión del CAR es transitoria. La transducción viral es el método más usado y más eficaz para la expresión del CAR de forma permanente, empleándose más los vectores lentivirales, estos a diferencia de los retrovirales tienen menos probabilidad de ser oncogénicos (Maude et al., 2015; Vormittag et al., 2018).

En el quinto paso se produce la expansión de las células T ya modificadas, es decir, de las células CAR-T. La expansión se puede realizar en: matraces de cultivo celular (necesitan mucha mano de obra, lo que no es apropiado para una manufacturación a nivel industrial), bolsas de cultivo estáticas, biorreactores GE WAVE, biorreactores G-Rex, o utilizando el dispositivo CliniMACS Prodigy System (Vormittag et al., 2018; Wang y Rivière, 2016). Luego, las células CAR-T se lavan, concentran, criopreservan y transportan al centro donde se las administrarán al paciente. En la producción es necesario realizar pruebas de control de calidad del producto, dichas pruebas se pueden encontrar explicadas en documentos elaborados por la FDA (Levine et al., 2017).

El sexto paso consiste en la quimioterapia de linfodepleción que debe realizarse días antes de la infusión de las células CAR-T. Es recomendable tener el producto en el hospital antes de comenzar con esta quimioterapia de dosis bajas (suele ser con fludarabina y ciclofosfamida), pues si hubiese un retraso en el envío del fármaco vivo y el recuento de linfocitos fuese de más de 1000 células/ $\mu$ l, habría que repetir la quimioterapia. Desde la aféresis hasta la llegada del producto pueden transcurrir unas 3 o 4 semanas. El objetivo de la linfodepleción es conseguir una mejor expansión y persistencia de las CAR-T, además de reducir la carga tumoral y así tener una eficacia mayor y una toxicidad menor (Sánchez et al., 2019; Frey, 2017; EMA, 2018). Durante el tiempo de espera de la terapia CAR-T, puede ser necesario una quimioterapia puente para controlar la enfermedad en caso de cáncer agresivo (Chomienne et al., 2019).

En el séptimo paso se administra la infusión de las células CAR-T, antes de ello para evitar reacciones agudas por la infusión, se puede administrar paracetamol o difenhidramina u otro antihistamínico H1, pero no corticoides. Estas recomendaciones se recogen en la ficha técnica de los dos productos ya comercializados, de los cuales se hablará posteriormente. El paciente debe encontrarse en buen estado general, si no se retrasará la perfusión. La dosis de células infundidas varía según el protocolo. Se alcanzan unos niveles máximos de las células CAR-T a la primera o segunda semana después de la infusión. Se ha relacionado la expansión y la persistencia de estos linfocitos T modificados con la eficacia (EMA, 2018; LLS, 2018).

Cabe destacar que, debido a las posibles reacciones adversas (estas se comentarán más adelante en el apartado de reacciones adversas, siendo algunas graves como el síndrome de liberación de citocinas (SLC) o toxicidades neurológicas), es necesario la monitorización del paciente durante los 10 primeros días tras la infusión. Después, se debe seguir monitorizando al paciente, pero según lo estime el médico. El paciente debe permanecer durante 4 semanas cerca del centro donde se le atendió por los posibles efectos adversos (EMA, 2018).

#### 4.4. Terapias CAR-T y tipos de tumores

En la actualidad, la suma de ensayos clínicos a nivel mundial para la investigación de las terapias CAR-T en neoplasias hematológicas y tumores sólidos, asciende a más de 400. La mayoría de estos ensayos se llevan a cabo en EE. UU y China, también en Europa se realizan, pero en menor cantidad. Los pacientes que han sido tratados en Europa con esta terapia, la mayoría, el 95 %, lo han hecho a través de ensayos clínicos (Chomienne et al., 2019).

Las terapias CAR-T que más se han investigado, y que han tenido un mayor éxito en los ensayos clínicos, han sido aquellas que tratan neoplasias hematológicas, en concreto, los cánceres malignos de células B. La mayoría de los CAR que se utilizan para estas neoplasias, se dirigen al antígeno CD19, presente en la superficie de las células B (Buechner et al., 2018). Se eligió el objetivo CD19, por su alta y amplia extensión en leucemias y linfomas de células B, en comparación con otros antígenos que también se pueden utilizar como objetivos, algunos ejemplos son CD20 o CD22 (June y Sadelain, 2018).

El primer ensayo con CAR-T CD19 que la FDA aprobó fue en el 2007. Los resultados de los ensayos clínicos que vinieron después, fueron impresionantes en pacientes con neoplasias de células B recidivantes/refractarios (R/R), como el linfoma no Hodgkin (LNH), la leucémica linfocítica crónica (LLC), y la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) (June y Sadelain, 2018). También se está estudiando esta inmunoterapia en otros cánceres hematológicos como en la leucemia mieloide aguda (LMA) y en el mieloma múltiple (MM) (Chomienne et al., 2019).

Dentro de las terapias CAR-T CD19 contra neoplasias hematológicas, se ha avanzado más en el tratamiento para la LLA-B R/R, llegando a alcanzar tasas de respuesta completa (RC) del 90%, y también en el caso de linfoma de células B no Hodgkin R/R se han logrado buenos resultados, obteniéndose una tasa de RC alrededor de un 50-70% (McGuirk et al., 2017). Estos avances son importantes para pacientes con estas neoplasias que no responden al tratamiento, o bien tienen recaídas, pues sus pronósticos no son buenos (Buechner et al., 2018).

Actualmente, las dos terapias comercializadas, y aprobadas tanto por la FDA, la EMA, y la AEMPS, son tisagenlecleucel (CTL019, Kymriah de Novartis), y axicabtagene ciloleucel (KTE-C19, Yescarta de Gilead). Los dos tratamientos se tratan de células CAR-T CD19, con un diseño de CAR de segunda generación (Chomienne et al., 2019; Sánchez et al., 2019; AEMPS, 2018). Los ensayos pivotaes para tisagenlecleucel fueron ELIANA (en niños y jóvenes con LLA-B R/R) y JULIET (en pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) R/R). Y para el estudio de axicabtagene el ensayo pivotal fue ZUMA-1 (en adultos con DLBCL R/R) (Buechner et al., 2018).

Las indicaciones de la FDA para Kymriah son: para pacientes menores de 25 años con LLA-B refractaria o en segunda o posterior recaída, y en pacientes adultos con linfoma B en recaída o refractarios a 2 o más líneas de tratamiento incluyendo: LBDCG no especificado, LBDCG de alto grado y linfoma folicular (LF) transformado a LBDCG (Sánchez et al., 2019). Las indicaciones aprobadas por la AEMPS para el mismo fármaco son similares: para pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta los 25 años con LLA refractaria, en recaída post-transplante o en segunda o posteriores recaídas. Y en pacientes adultos con LBDCG recidivante o refractario después de dos o más líneas de tratamiento (AEMPS, 2018).

En el caso de Yescarta las indicaciones aprobadas por la FDA son: pacientes adultos con linfomas B en recaída o refractarios a 2 o más líneas de tratamiento, incluyendo: LBDCG no especificado, LBDCG de alto grado y LF transformado a LBDCG y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) (Sánchez et al., 2019). La AEMPS indica este medicamento para: pacientes adultos con DLBCL refractario o en recaída y LBPM después de dos o más líneas de tratamiento sistémico (AEMPS, 2018).

Antígeno Objetivo	Neoplasia
CD19	LLA-B, LLC, LNH, LF, LBDCG, LCM, MM
CD20	LLA-B, LLC, LNH, LF, LBDCG, LCM
CD22	LLA-B, LNH, LF, LBDCG
CD30	LNH, LH
CD33	LMA
CD123	LMA
ROR1	LLA-B, LLC, LLP
BCMA	MM
CD138	MM
LeY	LMA
Igκ light chain	LLC, LNH, MM

Tabla 3. Posibles antígenos objetivos en investigación para neoplasias hematológicas. Datos tomados de LLS, 2018; Jackson et al., 2016. LCM: linfoma de células del manto. LMA: leucemia mieloide aguda LLP: linfoma linfocítico pequeño. BCMA: antígeno de maduración de células B. LeY: antígeno de Lewis Y. ROR1: receptor huérfano 1 similar a tirosina quinasa. Igκ: cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas.

Para que las células CAR-T, puedan hacer frente a las neoplasias hematológicas, se están investigando diferentes antígenos objetivos (tabla 3). Los antígenos ideales son aquellos que únicamente se encuentran en la superficie de las células cancerosas, pero realmente la mayoría también se expresan en células del tejido sano. Por ello es necesario conocer bien en qué tejidos celulares está presente el antígeno objetivo, y así

prevenir el posible daño a células y tejidos sanos (LLS, 2018).

La búsqueda de nuevos antígenos para combatir los cánceres hematológicos es necesaria por varios motivos. Una razón es porque no todas las neoplasias hematológicas expresan CD19. Otra causa sería porque hay pacientes que recaen tras la inmunoterapia con las células CAR-T CD19

y no responden al tratamiento debido al escape tumoral, es decir a la pérdida de expresión de este antígeno objetivo por parte de las células tumorales (aunque otra causa de recaída puede ser por baja persistencia de las células CAR-T). O simplemente porque existen casos de pacientes, en los que si se quiere realizar una segunda infusión de células CAR-T, no responden porque el sistema inmunitario ha creado anticuerpos contra los componentes murinos del scFV del CAR específico para CD19 (en este caso para evitar esto se está intentando construir un CAR sin componente murino) (Jackson et al., 2016; LLS, 2018).

Se cree que las próximas terapias comerciales que podrían aprobarse para cánceres hematológicos, serán el CAR-T bb2121 (para MM R/R) y el fármaco lisocabtagene maraleucel (para LNH R/R incluyendo: LBPM, LF, LCM y LBDCG). El primer CAR-T se dirige contra el BCMA, con este tratamiento se ha conseguido una tasa de respuesta objetiva de un 85 % y una tasa de respuesta completa de 45%. Lisocabtagene maraleucel se dirige contra CD19, con él se ha alcanzado un 60 % de remisiones completas (Raje et al., 2019; Sánchez, 2019; NIH, 2019).

Los avances y el éxito alcanzado de los CAR-T en las neoplasias hematológicas, todavía no se ha conseguido para los tumores sólidos. De hecho, aún no existe ninguna terapia aprobada para ellos. Esto es así, debido a la complejidad que presentan estos tumores. Las células CAR-T deben migrar desde el torrente sanguíneo hasta llegar al tumor, y allí infiltrarse en ellos, con la dificultad que esto supone debido al microambiente inmunosupresor mediado por citocinas tumorales inhibitorias (TGF- $\beta$ ), células supresoras inmunitarias (Tregs), ligandos inhibitorios del punto de control (PD-L1) ... Además, es importante tener en cuenta el efecto adverso “on target/off tumor”, a la hora de seleccionar los antígenos objetivos (Ma et al., 2019). Otro componente de consideración para que la terapia funcione es la persistencia de las CAR-T, que como hemos dicho anteriormente, si los scFV tienen origen murino, las células modificadas son destruidas por el sistema inmunitario (Jackson et al., 2016).

La heterogeneidad de los tumores sólidos también es otro factor limitante para las células CAR-T, ya que estas se dirigen a un solo antígeno objetivo, siendo por tanto difícil de dirigirse y atacar a todas las células tumorales, además al ser tumores heterogéneos y solo atacar un objetivo, es más fácil que se produzca la pérdida del antígeno por parte de la célula cancerosa, y producirse resistencia a la terapia (Guedan et al., 2019; Wei et al., 2019; Cruz y García, 2019). Por todo ello se piensa que las CAR-T por sí solas no pueden combatir estos tipos de tumores, y tienen que desempeñar el rol de activadoras del sistema inmune al liberar neoantígenos tras la lisis de la célula tumoral, y así poder entrar en juego los macrófagos, las células dendríticas, y los linfocitos T para así poder destruir a los tumores sólidos (Wei et al., 2019).



Se están investigando posibles antígenos objetivos para distintos tipos de cánceres, algunos ejemplos se representan en la tabla 4 (Yeku et al., 2017; Cruz y García, 2019). Para la eficacia y seguridad de esta inmunoterapia es muy importante una correcta selección de los antígenos, teniendo en cuenta la cobertura, especificidad, y estabilidad. Una alta cobertura quiere decir que el antígeno se expresa con una alta frecuencia en la mayoría de las células tumorales que queremos eliminar, para tener así una alta eficacia. Una alta especificidad nos asegura un tratamiento seguro, ya que esto significa que, a mayor especificidad de un antígeno tumoral, menor probabilidad de que este se

Antígeno objetivo	Tumor
EGFR <sub>vIII</sub>	Glioblastoma, cáncer de cerebro
IL-13R $\alpha$ 2	Glioblastoma
Gangliósido GD2	Neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, melanoma
Mesotelina	Mesotelioma, cáncer de pulmón, de pecho, de ovario, de cérvix, de páncreas
CEA: antígeno carcinoembrionario	Cáncer de pulmón, de pecho, de estómago, de páncreas, colorrectal
CD171	Neuroblastoma
Glipicano-3	Carcinoma hepatocelular
HER2	Sarcoma, cáncer de pecho
Muc-16: mucina 16	Cáncer de ovario
PSA	Cáncer de próstata

Tabla 4. Ejemplos de posibles antígenos objetivos en investigación para distintos tumores sólidos. Datos tomados de Cruz y García, 2019; Yeku et al., 2019. EGFR<sub>vIII</sub>: Variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico. IL-13R $\alpha$ 2: receptor de interleukina 13  $\alpha$ 2 HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2

encuentre en una célula sana y ocasione daño, dando lugar al efecto “on target/off tumor”. Realmente es muy difícil que el antígeno solo se exprese en tejido tumoral, y hay que evaluar si la toxicidad se puede tolerar, como ocurre con el caso de la aplasia de células B en pacientes tratados con CAR-T CD19. Por último, una alta estabilidad de la expresión del antígeno también proporciona una alta eficacia (Wei et al., 2019; Ma et al., 2019).

#### 4.5. Reacciones adversas ocasionadas por la terapia CAR-T

Las reacciones adversas mejores descritas son las observadas en pacientes con neoplasias hematológicas. En este trabajo nos vamos a referir solo a las reacciones adversas que pueden ocasionar las células CAR-T CD19. Los efectos secundarios más destacados son: síndrome de liberación de citocinas (SLC), síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (ICANS), síndrome de activación macrofágica/ linfocitosis hemofagocítica (SAM/LHH), infecciones y neutropenia febril, citopenias prolongadas, hipogammaglobulinemia debido a la aplasia de células B, y síndrome de lisis tumoral entre otros. Es muy importante el diagnóstico y la intervención precoz de estas reacciones en una unidad multidisciplinar. Se han

desarrollado protocolos de actuación para el manejo de los efectos adversos dentro del SNS (Agustí et al., 2019). A continuación, desarrollaremos algunos de estos efectos secundarios.

El SLC se observa en casi todos los pacientes, suele ser reversible. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de los altos niveles de citocinas en sangre (en particular de la IL-6), debido a la expansión y activación de células CAR-T. Este síndrome es más frecuente que aparezca alrededor de los diez primeros días. Hay hasta 4 grados de SLC dependiendo de la gravedad. La American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) ha elaborado unas pautas a tener en cuenta a la hora de diagnosticar el grado de SLC. Se cree que la gravedad está relacionada con la carga tumoral, las formas graves pueden llegar a ser mortales, y requieren del equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La mediana de tiempo de duración del SLC es unos 7 días (Agustí et al., 2019; LLS, 2018).

Los síntomas del SLC son fiebre alta, cansancio, artralgia, mialgia, náuseas, anorexia, vómitos, hipotensión, disnea, taquipnea, hipoxia, y disfunción orgánica (pulmonar, cardíaca, hepática y renal) entre otros. En las fichas técnicas de las 2 terapias autorizadas se recogen las pautas para el manejo del síndrome según su gravedad. Para el control de este efecto secundario, según se considere necesario, se recurre a antipiréticos, vasopresores, administración de oxígeno, fármaco anti-IL6 (tocilizumab). De este último medicamento es necesario tener en el centro donde se haga la infusión 4 dosis antes de la administración de las CAR-T. El uso de corticoides se aconseja en caso de no observar mejoría y en emergencia (EMA, 2018).

Los pacientes con ICANS pueden necesitar del equipo de la UCI, y también de neurólogos. Los síntomas pueden ocurrir a la vez que el SLC, después de manejar el SLC o en ausencia de este. Muchas veces los síntomas son reversibles, pero existen casos de edema cerebral y muerte. Al igual que el SLC la ASBMT ha establecido unos criterios para diagnosticar el grado del ICANS del paciente (hay hasta 4 grados). Todavía no se conoce bien el desarrollo y las causas del ICANS. Se ha encontrado en el LCR de estos pacientes, niveles altos de citocinas, y también células CAR-T. Este síndrome puede aparecer el día después de la infusión y hasta pasadas las 3 a 4 semanas, o hasta en la 8ª semana como recoge la ficha técnica de Kymriah (EMA, 2018; LLS, 2018; Santomasso et al., 2019).

Los síntomas de este síndrome son encefalopatía, confusión, delirio, convulsiones, afasia, alteración del habla, dolor de cabeza, debilidad motora, y nivel de conciencia deprimido (Santomasso et al., 2019). El protocolo desarrollado dentro del SNS, establece unas recomendaciones para el manejo de la ICANS según la gravedad de este. Para los grados 2, 3, y 4 se recomienda el uso de corticoides como dexametasona y metilprednisolona. Solo si el

paciente cursa el ICANS junto con el SLC, se aconseja la administración de tocilizumab, ni no se desaconseja ya que se han registrado casos de empeoramiento. En pacientes con estado epiléptico los medicamentos utilizados son diazepam y levetiracetam, aunque se diferencian dos algoritmos distintos dependiendo de si hay o no convulsiones (Agustí et al., 2019).

SAM/LHH es una reacción adversa con una sintomatología similar al SLC, de hecho, frecuentemente ocurren de forma simultánea. Cuando se produce este efecto adverso, se observan altos niveles de ferritina sérica (>10.000 ng/ml), alteración de la coagulación con hipofibrinogenemia, altos niveles de proteína C reactiva, y toxicidad hepática, pulmonar o renal. Esta reacción hay que manejarla como si se tratase de un SLC de grado 3 (Agustí et al., 2019; LLS, 2018).

La aplasia de células B y como consecuencia la hipogammaglobulinemia, se considera una toxicidad “on target/of tumor” esperada en los CAR-T CD19, ya que CD19 es un antígeno diferenciador de las células B. Este efecto adverso es reversible desaparece cuando ya no permanecen las CAR-T en sangre (June y Sadelain, 2018; Frey, 2017). Los niveles de inmunoglobulinas, se deben controlar después de la infusión del fármaco vivo. Para prevenir infecciones se administran antibióticos e inmunoglobulinas (Agustí et al., 2019).

#### 4.6. Coste de las terapias CAR-T

Estas terapias tienen un coste muy elevado. Por ejemplo, los dos productos que ya se encuentran comercializados tienen un precio de 475.000\$ (para tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B, (B-ALL)) y 373.000 \$ (para el linfoma difuso de células B grandes, (DLBCL)) (Silbert et al., 2018). Se han realizado informes en EEUU, en los que si además de incluir el precio de las CAR-T, se suman los gastos por hospitalización o visitas al médico entre otros, el coste por paciente de esta terapia, llegaría al millón de dólares (Cavallo, 2018).

En España, el SNS cubre las dos terapias industriales comercializadas de las empresas Novartis y Gilead. El modelo de pago que se quiere implantar es por resultados (MSCBS, 2019), es decir, una parte del dinero se paga en el momento de la infusión y una segunda parte a los 18 meses según la eficacia demostrada (Rosa, 2019). Kymriah (de Novartis) y Yescarta (de Gilead), se encuentran dentro de la nueva herramienta del SNS, llamada Valtermed, junto con otros 5 medicamentos de gran impacto que también están financiados mediante el modelo de pago por resultados. El objetivo de esta herramienta es determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de estos medicamentos (Torrente, 2019; MSCBS, 2019).

#### 4.7. Debilidades de los actuales CAR, y las posibles soluciones en los futuros diseños

La terapia de células CAR-T tiene ciertos inconvenientes y debilidades que son necesarios mejorar. Muchos de estos inconvenientes ya se han citado a lo largo del trabajo, algunos de ellos son: resistencia de la terapia por escape tumoral (Guedan et al., 2019; Cruz y García, 2019), la toxicidad en tejidos sanos por el efecto “on target/off tumor” (Zhang y Xu, 2017), los efectos secundarios como SLC o ICANS (Agustí et al., 2019), la barrera que representa el microambiente inmunosupresor tumoral y las dificultades de producción (Cruz y García, 2019; Guedan et al., 2019).

Con las dificultades de producción nos referimos que, debido al diseño convencional de las CAR-T, es necesario la producción y diseño de una nueva célula CAR-T siempre que se quiera cambiar de antígeno diana, con el proceso costoso que supone (Liu et al., 2019). Igualmente hay que tener en cuenta que, hasta ahora las terapias autorizadas y la mayoría de ensayos clínicos se realizan mediante células T autólogas (Zhao et al., 2018; Guedan et al., 2019). Este hecho hace que la terapia sea más costosa y el tiempo de elaboración sea mayor, por lo que no se tiene el tratamiento listo para administrar de forma inmediata (Zhao et al., 2018). A continuación, se nombrarán y explicarán algunos de los distintos nuevos diseños o estrategias creadas para mejorar todos estos inconvenientes.

Los “Dual CAR” se tratan de dos receptores quiméricos que se encuentran en la misma célula con especificidad para diferentes antígenos. De esta manera se intenta evitar la pérdida de expresión de antígeno. Otra forma de conseguir esto, es mediante los “Tandem CAR”, la diferencia es que estos poseen dos scFv diferentes en un mismo receptor CAR. Los scFV pueden estar dispuestos formando un bucle (“Looped Tandem CAR”). Estos tres diseños hacen que la célula T se active con la unión de un solo tipo de antígeno

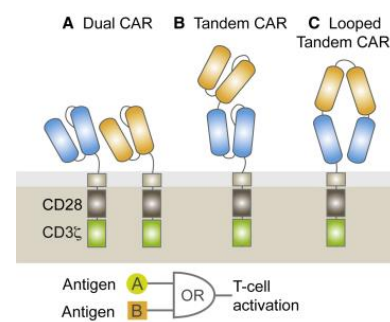


Figura 5. Dual CAR, Tandem CAR y Looped Tandem CAR. Tomado y modificado de Guedan et al., 2019).

(figura 5). Se ha observado que con esta estrategia la respuesta antitumoral es mayor que en el caso de una combinación de células CAR-T que se dirigen a diferentes antígenos (Guedan et al., 2019).

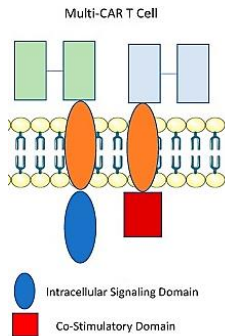


Figura 6. Multi CAR. Tomado y modificado de Heyman y Yang, 2019.

Para disminuir el efecto “on target/off tumor” se puede recurrir a un diseño en el cual sea necesario el reconocimiento de dos antígenos diferentes asociados a un tumor para que la célula T se active. “Combinatorial CAR” o también llamado “Multi CAR” se trata de dos CAR que presentan diferentes scFV, uno de ellos tiene el dominio CD3 $\zeta$  y el otro CAR tiene el dominio coestimulador, (figura 6) de tal forma que se requiere la unión de dos antígenos a los dos CAR para que se produzca una activación eficiente (Heyman y Yang, 2019; Guedan et al., 2019).

“SynNotch Receptor” es otro diseño en el cual también se precisa del reconocimiento de dos antígenos para la activación de la célula T, y así minimizar los efectos secundarios en tejidos sanos. En primer lugar, el receptor synNotch reconoce un antígeno tumoral, esto da lugar a la liberación del dominio de activación transcripcional, y este inducirá la expresión de un CAR que se unirá a otro antígeno tumoral, produciendo la activación de la célula T (figura 7) (Yu et al., 2019).

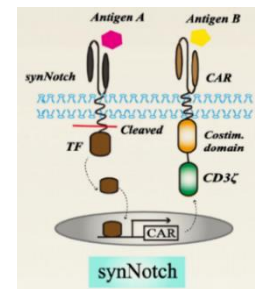


Figura 7. SynNotch receptor. Tomado y modificado de Yu et al.,

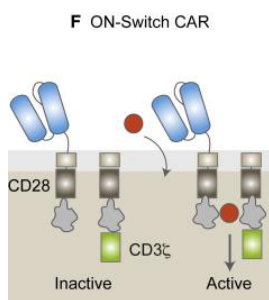


Figura 8. On-switch CAR. Tomado y modificado de Guedan et al., 2019

“On-switch CAR” permite el control de las células CAR-T, ya que para que estas funcionen es necesario la administración de una molécula exógena heterodimerizante, que une el fragmento de unión al antígeno, con el dominio de señalización intracelular, pues estos se encuentran separados (figura 8). Variando la concentración de esta molécula, que puede ser un análogo de la rapamicina AP21967 o un análogo del tacrolimus, se puede controlar la eficacia y reducir los efectos secundarios (Zhang y Xu, 2017; Guedan et al., 2019).

Otra forma de reducir el fenómeno “On target/of tumor” es a través de los iCAR. Este receptor se encuentra en la misma célula que el receptor CAR específico para un antígeno. El receptor iCAR, es un receptor inhibitorio, formado por un dominio de reconocimiento de antígeno expresado solo en tejido sano (este antígeno es difícil de encontrar), y un dominio inhibitorio que es CTLA-4 o PD-1 (figura 9). Este receptor al unirse a su antígeno inhibe, de forma reversible, la activación de la célula T, aunque el CAR haya sido activado (Guedan et al., 2019; Yu et al., 2019; Cruz y García, 2019).

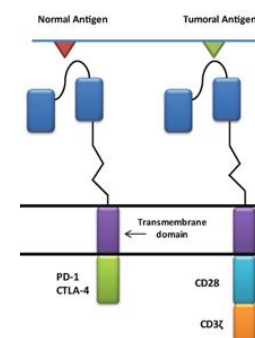


Figura 9. iCAR. Tomado y modificado de Cruz y García, 2019.

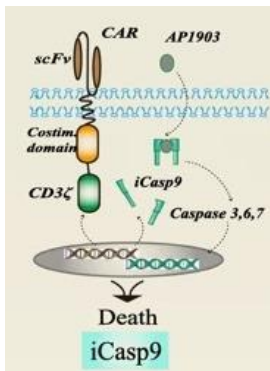


Figura 10. Células CAR-T con iCasp9. Tomado y modificado de Yu et al.,

Se pueden introducir genes suicidas a las células CAR-T, para que estas mueran cuando producen reacciones adversas, y así tener un mayor control sobre ellas (figura 10). Los genes inducibles de la caspasa 9 (iCasp 9) fusionada con la proteína de unión FK506 son un tipo de genes suicidas. Esta proteína de unión posee gran afinidad por una molécula exógena, AP1903. Cuando esta molécula se le administra al paciente, se forma la dimerización de la caspasa 9, se activa la cascada de caspasas y se produce la muerte por apoptosis. Este tipo de células CAR-T con iCasp 9 se han probado con éxito en pacientes con linfoma (Yu et al., 2019; Zhang y Xu, 2017).

Con la estructura de los CAR convencionales, no es posible que una célula CAR-T reconozca y se dirija a varios antígenos a la vez, es necesario la fabricación de distintas y nuevas células CAR-T, para que reconozcan diferentes antígenos, con el coste económico que ello supone, como ya se dijo anteriormente. Este problema se solventa, si el diseño del CAR es modular, es decir, si el CAR se encuentra separado y se divide en dos partes. Este diseño se denomina CAR universal (UniCAR) (Liu et al., 2019).

Una de las partes del UniCAR es el “signaling module” este consta de un resto extracelular, que se une a un epítipo específico, un dominio transmembrana y dominios de señalización intracelular. El “switch module”, la otra parte del CAR, está formado por una molécula biespecífica, que posee un dominio de unión que se une a un antígeno tumoral y un epítipo, el cual es reconocido por el resto extracelular del “signaling module” (figura 11) (Liu et al., 2019; Guedan et al., 2019).

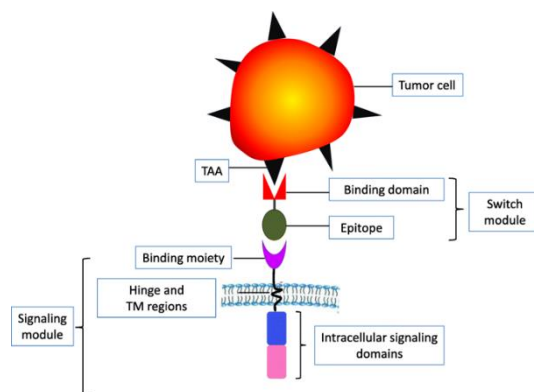


Figura 11. Esquema general del UniCAR. Tomado de Liu et al., 2019.

Por tanto, podemos decir que el “switch module” funciona como un interruptor que permite la sinapsis entre la célula CAR-T y las células cancerosas, y variando su concentración se puede controlar los efectos adversos. Además, pueden utilizarse a la vez distintos interruptores cuyo dominio de unión sea diferente, y así evitar el escape tumoral atacando a varios antígenos simultáneamente, sobre todo esto es importante en tumores sólidos debido a la heterogeneidad de los antígenos (Guedan et al., 2019; Liu et al., 2019; Heyman y Yang, 2019).

Existen diferentes modelos dentro del sistema UniCAR, en el párrafo anterior se describe este sistema de forma general y esquematizada (Liu et al., 2019). Algunas de las diferentes estrategias en el desarrollo de los sistemas UniCAR aparecieron después del estudio de los anticuerpos biespecíficos bsAb, en concreto de los BiTEs (“bispespecific T cell engager”). Estos anticuerpos se tratan de dos scFvs, uno de ellos se une al complejo CD3 de las células T y el otro al antígeno tumoral, propiciando así una unión entre la célula T y la célula cancerosa. En la investigación de los bsAb se diseñó un enfoque modular de estos, y después lo aplicaron a los CAR, llegando así a construir un sistema UniCAR (Bachmann, 2019).

Seguidamente se comentará cada uno de los sistemas UniCAR, se comenzará con el sistema BBIR CAR, seguido de Anti-FITC CAR, Anti-5B9 CAR y Anti-PNE CAR (estos 3 se podrían englobar dentro de un mismo grupo ya que los módulos que funcionan como interruptores se encuentran etiquetados con neopeptidos), y por último se explicará el diseño SUPRA CAR (Liu et al., 2019).

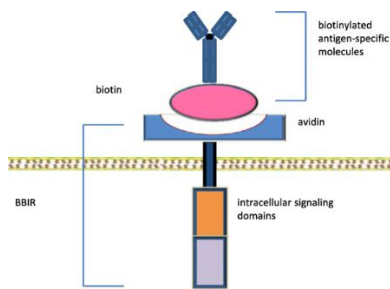


Figura 12. BBIR CAR. Tomado de Zhao et al., 2018.

BBIR CAR (“biotin-binding immune receptor”) posee un dominio extracelular de avidina, y un dominio de señalización intracelular. El “switch module” o interruptor, está formado por un anticuerpo, ligando, o scFV biotilado que se dirige a un antígeno tumoral (figura 12). Las células BBIR CAR-T se activan tras la unión de biotina a avidina (Liu et al., 2019; Zhao et al., 2018).

Anti-FITC CAR, Anti-5B9 CAR y Anti-PNE CAR, son UniCARs que están formados por un scFv dirigido a un neopeptido y dominios de señalización intracelular (figura 13). El interruptor está formado por el dominio de unión, que se dirige al antígeno tumoral, fusionado con un neopeptido. Los neopeptidos utilizados son isotiocianato de fluoresceína (FITC), 5B9 (un péptido no inmunogénico procedente de SSB) y PNE (péptido neopeptido) (Zhang y Xu, 2017; Liu et al., 2019; Yu et al., 2019).

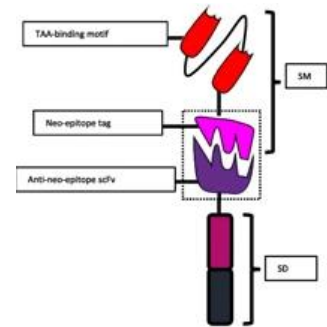


Figura 13. Estructura general del Anti-FITC CAR, Anti-5B9 CAR y Anti-PNE CAR. Tomado y modificado de Liu et al., 2019.

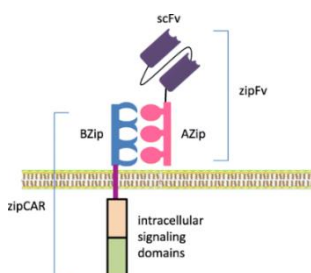


Figura 14. SUPRA CAR. Tomado de Zhao et al., 2018.

SUPRA CAR es un sistema CAR dividido, universal y programable (“split, universal and programmable”, SUPRA). Este diseño está formado por una estructura llamada zipCAR y otra estructura denominada zipFv, que funciona como el interruptor (figura 14). ZipFv dispone de un scFV, que se dirige al antígeno tumoral, unido a una cremallera de leucina. ZipCAR tiene los dominios intracelulares

y otra cremallera de leucina, que es afín a la del zipFv. Cuando estas se unen, se activa la célula CAR-T. La mayor o menor afinidad de estas cremalleras hace que la activación sea más o menos intensa (Guedan et al., 2019; Liu et al., 2019; Zhao et al., 2018).

Otro desafío que existe en esta inmunoterapia, son las células CAR-T alogénicas listas para administrar. Estas células T universales serían interesantes para aquellos casos en los que no es posible conseguir un número suficiente de células T (ej. bebés o pacientes con bajos niveles de linfocitos) (Zhao et al., 2018; June et al., 2018). Las células CAR-T alogénicas pueden producir la enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), pero si se elimina el gen de TCR y del HLA (antígenos leucocitarios humanos) clase I, no se produciría esta reacción. La alteración de estos genes es posible mediante herramientas de edición del genoma como la nucleasa dedos de zinc (ZFN), nucleasa de actividad similar a activador de transcripción (TALEN), endonucleasas homing, meganucleasas, y el sistema CRISPR-Cas9 (Zhao et al., 2018; Cruz y García, 2019).

#### 4.8. Regulación de la terapia CAR-T. Situación actual en España.

En Europa las células CAR-T se consideran medicamentos de terapia avanzada y deben ser evaluadas dentro de esta categoría. El Comité de Terapias Avanzadas (CAT), fue creado por la EMA en 2009, según lo establecido en el Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. El CAT es quien elabora un proyecto de dictamen sobre calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos de terapia avanzada, para su aprobación por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) (Chominenne et al., 2019).

La EMA es la responsable de autorizar los CAR-T industriales mediante el procedimiento centralizado. En el Reglamento (CE) Nº 1394/2007 se recoge la cláusula de exención hospitalaria, por la cual se permite que en caso de que los medicamentos de terapia avanzada se preparen ocasionalmente en un hospital concreto para un único paciente, siguiendo las normas y utilizándose en un Estado miembro, no sea necesario que dicho medicamento se apruebe siguiendo el procedimiento centralizado, sino que la aprobación de estos le atañe a las autoridades nacionales competentes (ej. la AEMPS, en España) (MSCBS, 2018).

La normativa donde se contempla la trazabilidad, farmacovigilancia, y los requisitos que deben tener estos medicamentos de terapia avanzada no industriales para ser aprobados por la AEMPS se establecen en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. En el caso de estos medicamentos industriales, la aprobación de ellos en España se regula mediante el Real Decreto 1345/2007. Para la fabricación de las CAR-T es necesario la obtención y manipulación de



las células T humanas, por lo que otra disposición legal a tener en cuenta en las terapias CAR-T, es el Real Decreto Ley 9/2014 (MSCBS, 2018).

Esta terapia debe llevarse a cabo en centros cualificados, debe ser indicado y supervisado por un médico experto en cánceres hematológicos y formado para la administración de estas terapias. Es necesario realizar un plan de gestión de riesgos para controlar las reacciones adversas, una medida tomada es la obligación de registrar a los pacientes que han recibido células CAR-T comercializadas en la base de datos de la EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation, con el objetivo de estudiar su seguridad y eficacia (Alonso et al, 2019; Chomienne et al., 2019).

El procedimiento necesario para llevar a cabo la terapia CAR-T, es muy parecido al proceso requerido para los alo-TPH, en concreto los complejos. Para poner en marcha esta inmunoterapia es necesario una unidad multidisciplinar, un equipo sanitario cualificado y entrenado en terapia celular. Este equipo consta de hematólogos, oncólogos, pediatras, neurólogos, inmunólogos, enfermeros y personal de la UCI que sepan reconocer y manejar las reacciones adversas. Para dirigir todo este equipo y asegurarse del cumplimiento de los protocolos establecidos cada centro debe elegir un coordinador (Chomienne et al., 2019; MSCBS, 2019; Sánchez et al., 2019).

En España se ha elaborado un Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR, el cual “tiene como objetivo organizar de forma planificada, equitativa, segura y eficiente la utilización de los medicamentos CAR...en el SNS así como impulsar la investigación pública y la fabricación propia y pública de estos medicamentos en el ámbito académico” (MSCBS, 2018). También se han redactado protocolos farmacoclinicos de esta terapia, protocolos para el manejo de las reacciones adversas, procedimientos para la obtención de muestras para la fabricación del medicamento, y criterios para la designación de centros (MSCBS, 2019).

Los centros designados se evalúan atendiendo a 9 criterios para LBDCG y 10 criterios para LLA. Para la selección de los centros se valora la experiencia específica (con CAR-T, trasplantes de médula ósea complejos, aféresis, procesamiento celular), la calidad (acreditación JACIE, CSUR (centro, servicio y unidad de referencia) en trasplante de médula ósea infantil para la LLA), la coordinación entre profesionales (tener una unidad multidisciplinar y comité clínico), la investigación pública (con células inmunoefectoras), y fabricación propia y pública (certificado de normas de correcta fabricación de la AEMPS) (MSCBS, 2019). Los centros asignados de España se pueden ver en la página web del ministerio de sanidad, en terapias avanzadas (MSCBS, 2019).

Los medicamentos CAR-T “in house” o académicos son los CAR-T no industriales que en España son aprobados por la AEMPS mediante la cláusula de exención hospitalaria anteriormente citada (MSCBS, 2018). Se ha discutido sobre la comercialización de estos CAR-T académicos, creyendo los expertos que no es posible, debido a la falta de infraestructura que permita una producción a gran escala. Sin embargo, los CAR-T académicos permiten seguir investigando y mejorando estos fármacos, de tal forma que se mejoraría las negociaciones con la industria pudiendo cooperar desde el inicio en la toma de decisiones de las distintas fases y ensayos necesarios (Arganda, 2019). El Hospital Clínic de Barcelona, es el centro más avanzado en este ámbito, se cree que será el primero en recibir la aprobación para su CAR-T académica (ARI0001), indicada para la LLA (Recarte, 2019).

## 5. CONCLUSIONES:

Del presente trabajo podemos extraer las siguientes conclusiones:

- 1) Las terapias CAR-T son un tipo de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer, que en los últimos años ha avanzado de manera rápida y con prometedores resultados, sobre todo para neoplasias hematológicas.
- 2) La FDA, EMA, y la AEMPS, ya han aprobado el uso de dos CAR-T de los laboratorios Gilead y Novartis para el tratamiento de algunos tipos de linfomas no Hodgkin R/R, y LLA-B R/R en niños y adultos jóvenes.
- 3) Al ser terapias celulares, en las que es necesario la extracción de los linfocitos T por aféresis y su posterior manipulación genética, los costes son muy elevados. Además, el proceso de fabricación es relativamente lento. Todo ello hace que esta terapia no sea fácilmente accesible para los pacientes.
- 4) Las CAR-T provocan efectos adversos, que pueden ser graves y llevar a la muerte como se han descrito en ciertos casos. Los más importantes son el SLC y el ICANS. Por lo que es necesario protocolos para poder manejar eficazmente estos efectos.
- 5) En el caso de los tumores sólidos no se ha observado los mismos resultados que en las neoplasias hematológicas, al ser estos más complejos. Se requiere más investigación y ensayos clínicos en este tipo de tumores para alcanzar los resultados obtenidos en los cánceres hematológicos.
- 6) También es necesario continuar con ensayos clínicos para mejorar la eficacia y la seguridad de las CAR-T, para ello se están probando nuevos diseños en los que se puede controlar mejor la actividad de estas.

- 7) Se cree que pronto saldrán nuevas aprobaciones, de nuevos medicamentos CAR-T, destinados para pacientes con MM R/R y linfomas no Hodkin R/R.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

Abken H, Wels WS, Kühlcke K. The Express Drivers: Chimeric Antigen Receptor-Redirected T Cells Make It to the Clinic. En: Britten CM, Kreiter S, Diken M, Rammensee HG. Cancer Immunotherapy Meets oncology. Ed. Springer, 2014. p. 127-135

ACS. ¿Qué es el cáncer? 2016 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>

ACS. Cancer Prevention & Early Detection, Facts & Figures 2019-2020. 2019 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-prevention-and-early-detection-facts-and-figures/cancer-prevention-and-early-detection-facts-and-figures-2019-2020.pdf>

ACS. Cómo se usa la cirugía contra el cáncer. 2016 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/cirugia/como-se-usa-la-cirugia-contra-el-cancer.html>

ACS. Conceptos básicos de la radioterapia. 2016 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/conceptos-basicos.html>

ACS. Global Cancer, Facts & Figures 4<sup>th</sup> Edition. 2018 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>

ACS. Monoclonal antibodies to treat cancer. 2016 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>

ACS. Non-specific cancer immunotherapies. 2016 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/nonspecific-immunotherapies.html>

ACS. Signos y síntomas del cáncer. 2014 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/senales-y-sintomas-del-cancer.html>

AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. 2018 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/junio/docs/boletin-mensual-MUH\\_junio-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/junio/docs/boletin-mensual-MUH_junio-2018.pdf)

Agustí MA, Alcaraz M, Bello JL, Calvo G, Camarero J, Duarte RF, et al. Protocolo clínico para el manejo de los efectos adversos graves en pacientes tratados con CAR-T 19. 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508\\_Protocolo\\_manejo\\_efectos\\_adversos\\_CAR\\_T.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190508_Protocolo_manejo_efectos_adversos_CAR_T.pdf)

Alberts, Bray, Hopkin, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter. Introducción a la Biología Celular. 3ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2011.

Alonso JM, Calleja MA, Carreras MJ, Cordero AM, García J, Lizeaga G, et al. Procedimiento de gestión de medicamentos CAR-T. 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car\\_T/dossier\\_CAR\\_T\\_VF.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_T_VF.pdf)

ASCO. Clinical Cancer Advances. 2019 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/research-and-progress/documents/2019-CCA-full-Report.pdf>

Arganda C. CART académicos: más útiles para cambiar la relación con la industria que para competir en el mercado. 2019 [en línea]. [Consultado en ene. 2020]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2019/07/07/cart-academicos-mas-utiles-para-cambiar-la-relacion-con-la-industria-que-para-competir-en-el-mercado>

Bachmann M. The UniCAR system: A modular CAR T cell approach to improve the safety of CAR T cells. Immunol Lett. 2019; 211:13–22

Barrera L, Borbolla JR, Arrieta OG. Inmunoterapia en cáncer. En: Tripp NG. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica, y radioterapia. Ed. El Manual Moderno, 2016. p. 185-199

Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells. Vol. 20, Int J Mol Sci. 2019; 20(6):1283.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6):394–424.

Bonini C, Mondino A. Adoptive T-cell therapy for cancer: The era of engineered T cells. Eur J Immunol. 2015; 45(9):2457–69.

Buechner J, Kersten MJ, Fuchs M, Salmon F, Jäger U. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. Practical Considerations for Implementation in Europe. Hemasphere. 2018; 2(1):e18

Cavallo J. Weighing the Cost and Value of CAR T-Cell Therapy. 2018 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <https://www.ascopost.com/issues/may-25-2018/weighing-the-cost-and-value-of-car-t-cell-therapy/>

Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: The fourth generation of CARs. Expert Opin Biol Ther. 2015; 15(8):1145–54.

Chomienne C, Sierra J, Einsele H, Jäger U. EHA Guidance Document The process of CAR-T cell therapy in Europe. Hemasphere. 2019; 3(4): e280

Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2016;101(10):894–901

Cradick T.J. Cellular Therapies: Gene Editing and Next-Gen CAR T Cells. En: Rennert P. Novel Immunotherapeutic Approaches to the Treatment of Cancer. Ed. Springer, 2016. p. 203-247

- Cruz JJ, González R. Biología celular y molecular del cáncer. En: Cruz JJ, Rodríguez C.A, del Barco E, Fonseca E (editores). Oncología Clínica. 6ª ed. Elsevier; 2017. p. 5-11.
- Cruz-Ramos M, García-Foncillas J. CAR-T cell and Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1168:131–45.
- Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med*. 2018. 50 (12):165
- Falzone L, Marconi A, Loreto C, Franco S, Spandidos DA, Libra M. Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers (Review). *Mol Med Rep*. 2016 Nov;14(5):4467–4474.
- EMA. Kymriah: EPAR-Product information. 2018 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf)
- EMA. Yescarta: EPAR-Product information. 2018 [en línea]. [Consultado dic. 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf)
- FDA. Provenge (sipuleucel-T). 2019 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t>
- Fedewa SA, Sauer AG, Siegel RL, Jemal A. Prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015. 24(4):637–52
- Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016; 139(11):2436–46.
- Frey N. The what, when and how of CAR T cell therapy for ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(3):275-281
- Granados M, Alcalá F, Beltrán A. Principios del tratamiento quirúrgico. En: Tripp NG. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica, y radioterapia. Editorial El Manual Moderno, 2016. p. 138-151
- Granados M, Arrieta OG, de la Garza JG. Factores de riesgo y causas del cáncer. En: Tripp NG. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Editorial El Manual Moderno, 2016. p. 18-31.
- Guedan S, Calderon H, Posey AD, Maus M V. Engineering and Design of Chimeric Antigen Receptors. *Mol Ther Methods Clin Dev*. Cell Press. 2019; 12:145–56
- Guerrera O, Cruz P, Feliu J. Una visión actual del cáncer. En: Gómez C. Alimentación, nutrición y cáncer: prevención y tratamiento. UNED; 2016. p. 104-123.
- Heyman B, Yang Y. Chimeric antigen receptor T cell therapy for solid tumors: Current status, obstacles and future strategies. *Cancers*. 2019; 11(2):191
- Hinojosa J, Balam JA. Principios de la terapia con radiación. En: Tripp NG. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica, y radioterapia. Ed. El Manual Moderno, 2016. p. 152-168.

Huggenberger IK, Andersen JS. Predictive value of the official cancer alarm symptoms in general practice--a systematic review. *Dan Med J*. 2015; 62(5).

IARC. International Childhood Cancer Day: Much remains to be done to fight childhood cancer. 2016 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr241\\_E.pdf](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr241_E.pdf)

IARC. Latest data show a global increase of 13% in childhood cancer incidence over two decades. 2017 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/news-events/latest-data-show-a-global-increase-of-13-in-childhood-cancer-incidence-over-two-decades/>

IARC. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. 2018 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263\\_E.pdf](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf)

Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(6):370-83.

June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382):1361-1365

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J of Med*. 2018; 379(1):64-73.

Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyrtzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2017; 48:140-6.

Kumar V, Abbas AK y Aster JC. Neoplasias. *Robbins Patología humana*. Elsevier; 2018. p. 189-241.

Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017; 4:92-101

Liu D, Zhao J, Song Y. Engineering switchable and programmable universal CARs for CAR T therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):69

LLS. Facts About Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. 2018 [en línea]. [Consultado dic. 2019]. Disponible en:

[https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP1\\_CART\\_Factsheet\\_June2018\\_FINAL.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP1_CART_Factsheet_June2018_FINAL.pdf)

Lodish, Berk, Kaiser, Krieger, Bretscher, Ploegh, Amon, Scott. *Biología Celular y Molecular*. 7ª ed. Ed. Médica Panamericana; 2016.

López-Vega JM, Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 6ªed. Elsevier; 2014. p. 905-941.

Ma S, Li X, Wang X, Cheng L, Li Z, Zhang C, et al. Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors. *Int J Bio Sci*. 2019; 15(12):2548-2560

Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4017-23.

Maus M V., Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood*. 2014;123(17):2625–35

MSCBS. Carcedo: "España ha sido pionero en Europa en incluir los medicamentos CAR-T en la prestación farmacéutica". 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=4582>

MSCBS. Carcedo: "Valtermed permitirá generar información para la toma de decisiones sobre la mejor opción terapéutica para los pacientes". 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=4697>

MSCBS. Expertos, CC.AA. y pacientes fijan los criterios de derivación y designación de centros en la terapia celular CAR-T. 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4523>

MSCBS. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. 2018 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_1511\\_2018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_1511_2018.pdf)

MSCBS. Terapias avanzadas. 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias\\_Avanzadas.htm](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm)

McGuirk J, Waller EK, Qayed M, Abhyankar S, Ericson S, Hollman P, et al. *Cytotherapy*. 2017; 19(19):1015-1024

Moreno S. Terapias avanzadas. *Diario Médico*. 2019; :25-26

NCI. ¿Qué es el cáncer? 2015 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

NCI. Alcohol. 2015 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/alcohol>

NCI. Gérmenes infecciosos. 2017 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos>

NCI. Inmunoterapia para el cáncer. 2018 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

NCI. Síntomas. 2019 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/sintomas>

NCI. Terapia dirigida para tratar el cáncer. 2018 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>

NCI. Terapia hormonal para tratar el cáncer. 2015 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>

NCI. Trasplantes de células madre en el tratamiento del cáncer. 2015 [en línea]. [Consultado nov. 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/trasplante-de-celulas-madre>

NIH. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001). 2019 [en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044?cond=NCT02631044&draw=2&rank=1>

OMS. Cáncer. 2018 [en línea]. [Consultado en nov. en 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Podolskiy DI, Gladyshev VN. Intrinsic Versus Extrinsic Cancer Risk Factors and Aging. *Trends Mol Med*. 2016; 22(10):833–4.

Provencio M. Linfoma no Hodgkin. 2017 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin>

Puente y Velasco. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? 2017 [en línea]. [Consultado en nov. de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1>

Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl Med*. 2019; 308(12):1726-1737

Ramudo M. Terapias avanzadas. *Diario Médico*. 2019; :25-26

Recarte J. El 'ok' a la primera CART pública, previsto para los primeros meses de 2020. 2019 [en línea]. [Consultado en ene. 2020]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/hematologia-y-hemoterapia/el-ok-a-la-primera-cart-publica-previsto-para-los-primeros-meses-de-2020-2063>

Rodríguez CA. Inmunoterapias y terapias biológicas. En: Cruz JJ, Rodríguez C.A, del Barco E, Fonseca E, editores. *Oncología Clínica*. 6ªed. Elsevier; 2017. p. 61-70.

Rosa F. “Hemos co-creado un modelo con el Ministerio para introducir el CAR-T” 2019[en línea]. [Consultado en dic. 2019]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2019/04/23/hemos-co-creado-un-modelo-con-el-ministerio-para-introducir-el-car-t>

Rueda A. Linfoma de Hodgkin. 2017 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin>

Salemi R, Marconi A, Di Salvatore V, Franco S, Rapisarda V, Libra M. Epigenetic alterations and occupational exposure to benzene, fibers, and heavy metals associated with tumor development (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 15(5):3366–3371.

Sánchez M, Yáñez L, Urbano A, Perales MA. CAR T cells: The future is already present. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(7):281-286

Santomasso B, Bachier C, Westin J, Rezvani K, Shpall EJ. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39:433-444.

Schepisi G, Cursano MC, Casadei C, Menna C, Altavilla A, Lolli C, et al. CAR-T cell therapy: A potential new strategy against prostate cancer. *J Immunother Cancer*. 2019; 7:258

Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European code against cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39:S1–10.



- SEOM. Las cifras de cáncer en España 2019. 2019 [en línea]. [Consultado en nov. 2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- Shephard EA, Hamilton W, Neal RD, Rose PW, Walter FM. Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: Large primary care case-control studies using electronic records. *Br J Gen Pract.* 2016; 66(644):182–8.
- Shum T, Omer B, Tashiro H, Kruse RL, Wagner DL, Parikh K, et al. Constitutive signaling from an engineered IL7 receptor promotes durable tumor elimination by tumor-redirectioned T cells. *Cancer Discov.* 2017;7(11):1238–47
- Silbert S, Yanik GA, Shuman AG. How Should We Determine the Value of CAR T-Cell Therapy? *AMA J Ethics.* 2019; 21(10):E844-851
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):719–31
- Torrente C. Arranca “Valtermed” con gran expectación y algunas incógnitas. [en línea]. [Consultado dic. 2019]. Disponible en: <https://www.correofarmaceutico.com/politica-sanitaria/arranca-valtermed-con-gran-expectacion-y-algunas-incognitas.html>
- Van Der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14(7):499–509
- Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016; 35:298–308.
- Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol.* 2018; 53:164-181
- Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016; 3:16015
- Wei J, Han X, Bo J, Han W. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1):62
- Yeku O, Li X, Brentjens RJ. Adoptive T-Cell Therapy for Solid Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37:193–204
- Yu S, Yi M, Qin S, Wu K. Next generation chimeric antigen receptor T cells: safety strategies to overcome toxicity. *Mol Cancer.* 2019; 18(1):125
- Zhang E, Xu H. A new insight in chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2017; 10:1.
- Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1):132