

# Inmunidad a la CAR-Ta: una nueva herramienta contra el cáncer

CAR-Ta immunity: a new tool against cancer

Por Elizabeth Martínez Becerril y Antonio Sandoval Cabrera

**Resumen:** El diseño y modificación de células inmunitarias es una de las nuevas tecnologías con un futuro prometedor en el tratamiento del cáncer. Esta terapia consiste en modificar genéticamente a los linfocitos T propios para mejorar su actividad antitumoral. En este artículo se reseña el proceso para la generación de la terapia y se habla sobre el diseño de nuevos receptores para los linfocitos T.

**Palabras clave:** cáncer, linfocitos CAR-T, receptores de antígeno quimérico, inmunoterapia.

**Abstract:** The design and modification of immune cells is one of the new technologies with a promising future in cancer treatment. This therapy consists of genetically modifying one's own T lymphocytes to improve their antitumor activity. This article reviews the process for the generation of the therapy and discusses the design of new receptors for T lymphocytes.

**Keywords:** cancer, CAR-T lymphocytes, chimeric antigen receptors, immunotherapy.

**Los protocolos** de tratamiento contra el cáncer basados en quimioterapia y radioterapia han avanzado en los últimos años, no obstante, existen cánceres capaces de desarrollar resistencia. Como resultado, se han generado nuevas estrategias terapéuticas, entre las que destaca la inmunoterapia por ser una de las más prometedoras.

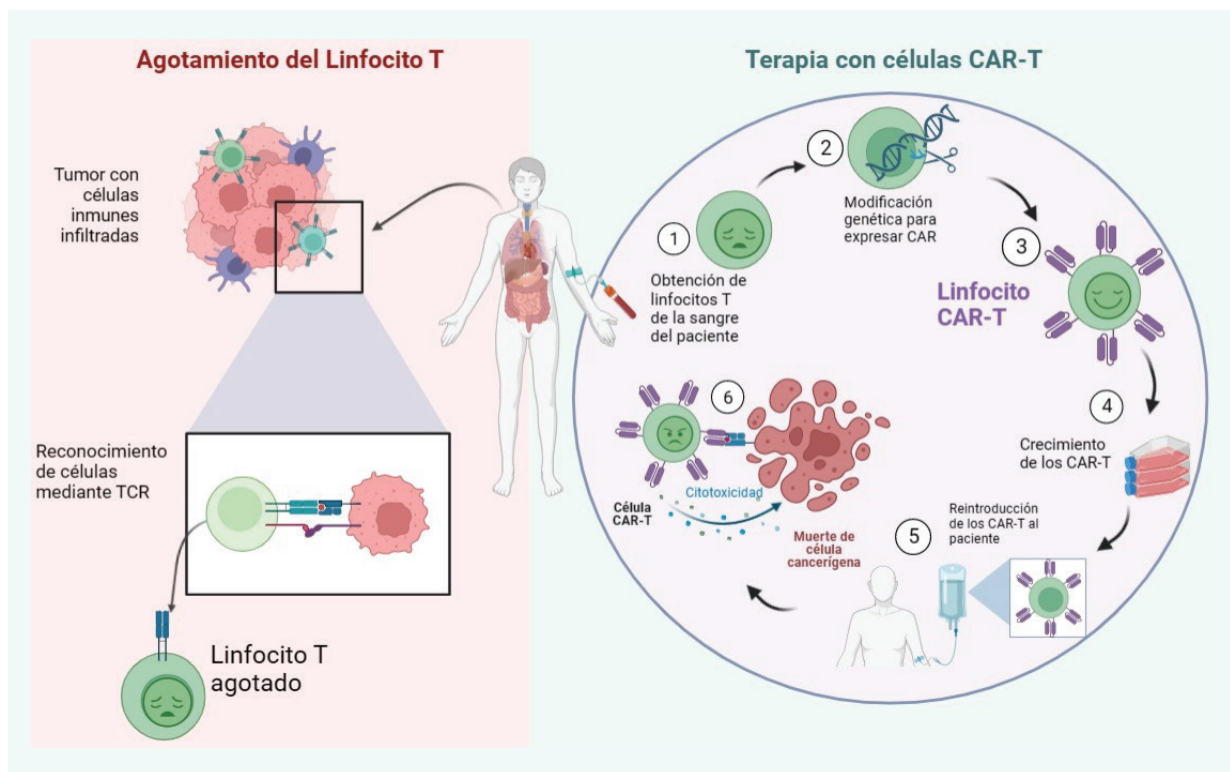
Los linfocitos T son células que integran el sistema inmunitario, las

cuales reconocen y atacan a las células anormales, ya sean infectadas o con características tumorales. En condiciones de homeostasis, regulan la proliferación de células tumorales mediante proteínas denominadas receptores de células T (TCR por sus siglas en inglés). Estos receptores reconocen proteínas en la superficie de las células anómalas (antígenos) y generan una respuesta tóxica (citotoxicidad), pero las células tumorales

pueden alterar la citotoxicidad de los linfocitos T y llevarlos a un estado de agotamiento a medida que la malignidad progresa (Zhang *et al.*, 2020). Para contrarrestar esto, se ha propuesto la inserción de un receptor de antígeno quimérico (CAR por sus siglas en inglés), diseñado para identificar y atacar células tumorales que antes no podían detectar (Fig. 1).



Fig. 1. Sistema inmunitario modificado



Uno de los factores que hace al CAR una herramienta prometedora en el tratamiento del cáncer es su diseño modular, el cual permite adaptar el antígeno a las necesidades específicas del paciente como si se trataran de piezas intercambiables. El CAR está compuesto por cuatro áreas (Fig. 2) que trabajan en conjunto para reconocer y destruir las células tumorales: módulo de reconocimiento al antígeno tumoral: anti CD28 para neoplasias hematológicas, anti CD19 para leucemia o bien, anti CD137 para cáncer de pulmón; módulo flexible, tomado de inmunoglobulinas (Ig) (CH2, CH3), que favorece el reconocimiento antigénico; módulo de anclaje a la membrana

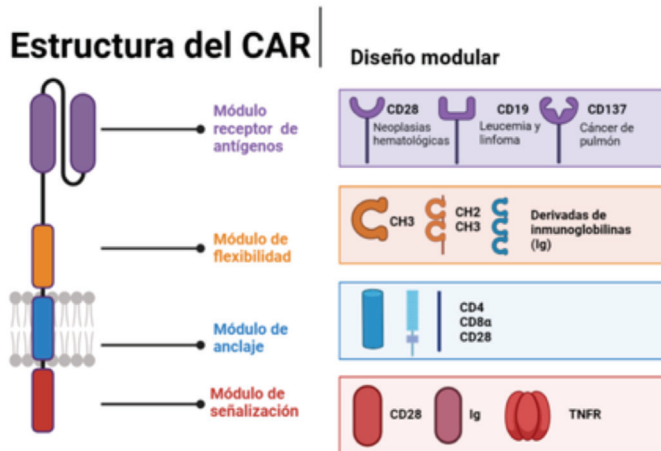
del linfocito que es tomado de CD4, CD8a o CD28, y módulo de la activación de los mecanismos citotóxicos intracelulares que se basan en CD28, Ig o TNFR (Guedan *et al.*, 2019).

Para realizar el tratamiento con CAR, los linfocitos T del paciente o de un donante compatible se extraen y

se modifican genéticamente en un laboratorio mediante la inserción del gen del receptor CAR. Esto convierte a estas células en linfocitos CAR-T, lo cuales se seleccionan y cultivan hasta alcanzar una cantidad suficiente, y luego se reintroducen en el paciente para restaurar su capacidad de reco-

EL RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR) ES UNA HERRAMIENTA PROMETEDORA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER; LOS LINFOCITOS T DEL PACIENTE O DE UN DONANTE COMPATIBLE SE EXTRAEN Y SE MODIFICAN GENÉTICAMENTE

Fig. 2. Estructura del CAR



# LA INMUNOTERAPIA CELULAR CON EL RECEPTOR CAR NO SE ENCUENTRA DISPONIBLE COMO UNA ESTRATEGIA DE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO, SINO DE CÁNCERES EN RECAÍDA O FUERA DE TRATAMIENTO CON LAS TERAPIAS CONVENCIONALES

Pese a que este enfoque terapéutico ha mostrado resultados prometedores en algunos tipos de cáncer, la inmunoterapia celular con CAR-T por el momento no se encuentra disponible como una estrategia de primera línea de tratamiento, sino de cánceres en recaída o fuera de tratamiento con las terapias convencionales (Albinger et al., 2021). Aún hay desafíos que deben ser superados antes de que pueda ser aplicado ampliamente en la práctica clínica. Entre estos retos se en-

cuentran la identificación de nuevos antígenos tumorales para extender la aplicación de la terapia, reducir costos de producción para hacerla más accesible a un mayor número de pacientes y mejorar la seguridad y eficacia de la terapia para minimizar los efectos secundarios. Aun así, se espera que, con investigaciones futuras, se logren avances significativos en este campo.

### Referencias

Albinger, Nawid, Jessica Hartmann y Evelyn Ullrich (2021). "Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany", en *Gene Therapy*, vol. 28, núm. 9, <<https://doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w>>.

Guedan, Sonia et al. (2019). "Engineering and Design of Chimeric Antigen Receptors", en *Molecular Therapy, Methods y Clinical Development*, vol. 12, <<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.12.009>>.

The American Cancer Society (2022). "CAR T-cell Therapy and Its Side Effects". <<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/car-t-cell1.html>>.

Zhang, Zhen et al. (2020). "T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer", en *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, <<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>>.



**Elizabeth Martínez Becerril** es estudiante de la Licenciatura en Biotecnología en la UAEMéx. Sus áreas de interés son diagnóstico molecular, bioinformática y nanotecnología. Ha desarrollado proyectos de divulgación y se encuentra realizando investigación en nanobiotecnología. [eli.martinezb30@gmail.com](mailto:eli.martinezb30@gmail.com)



**Antonio Sandoval Cabrera** es doctor en Ciencias con la especialidad de Genética y Biología Molecular por el CINVESTAV. Es profesor en la Facultad de Medicina de la UAEMéx y miembro del SNI nivel 1. Su área de investigación se enfoca en cáncer infantil. [sandoval.mx@gmail.com](mailto:sandoval.mx@gmail.com)

nocer y destruir las células tumorales. Cuando se logra una respuesta terapéutica exitosa, los linfocitos CAR-T pueden proliferar a largo plazo y eso los hace ser una terapia de una sola aplicación (The American Cancer Society, 2022).