



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

TERAPIA ANTITUMORAL DE CÉLULAS T
CON RECEPTORES ANTIGÉNICOS QUIMÉRICOS (CAR T)

POR EL

Dr. D. Ignacio Español Morales



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR LA

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro



24 de octubre de 2024

MURCIA



DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE,
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 24 de octubre de 2024

Discurso de ingreso

por el

Dr. D. Ignacio Español Morales

**‘Terapia antitumoral de células T
con receptores antigénicos quiméricos (CAR T)’**

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Edita:



*Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia*

Realización y producción:

Juana Alegría (juanialegrigarcia@gmail.com)

Depósito Legal:

MU 1298-2024

Índice:

• Discurso de presentación	7
• Discurso de ingreso:	
Terapia antitumoral de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR T)	19
– Abreviaturas	21
– Introducción y agradecimientos	23
– Justificación del tema elegido	25
– 1. Las terapias antitumorales	26
– 2. La inmunoterapia	27
– 3. El sistema inmunológico	28
○ 3.1. Los linfocitos T	28
○ 3.2. Mecanismo de acción de los linfocitos T	28
– 4. Linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CAR T)	29
○ 4.1. Producción de las células CAR T	29
○ 4.2. Infusión de las células CAR T	30
○ 4.3. Estructura de las células CAR T	31
○ 4.4. Diferentes modelos estructurales de CAR	31
○ 4.5. Utilización simultánea de varios CARs	32
○ 4.6. Mecanismo de acción de las células CAR T	32
○ 4.7. Ventajas de la terapia CAR T	33
○ 4.8. CAR T académicos y comerciales	34
○ 4.9. Indicaciones aprobadas de la terapia CAR T	34
○ 4.10. Eficacia de la terapia CAR T	36
○ 4.11. Efectos secundarios de la terapia CAR T	36
○ 4.12. Innovaciones en la terapia CAR T	39
– 5. Experiencia personal	41
– 6. Conclusiones	43
– 7. Bibliografía	45

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Trinidad Herrero Ezquerro

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia,
Ilustrísimos y Excelentísimos, Sras. y Sres. Académicos,
Autoridades, familiares, queridos compañeros y compañeras,
amigos y amigas,
Señoras y Señores.*

Con la venia, Sr. Presidente.

Con gran alegría nos reunimos en esta tarde otoñal de este año 2024 con el fin de presentar y acoger a un nuevo académico correspondiente que aportará nueva luz de medicina y ciencia a esta bicentennial Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Cumplir el mandato de la Junta de Gobierno de presentar al Ilustre doctor don Ignacio Español como Académico Correspondiente, me llena de satisfacción por su misma persona y por el tema de trabajo que lleva a cabo, que es de extrema necesidad y novedad, así como de continua investigación, para mejorar la vida de tantos pacientes. Por ello, con humildad paso a relatarles la carrera de la vida de nuestro compañero y colega de profesión.

Solicito de antemano su benevolencia por si omitiera algún aspecto que alguien pudiera considerar relevante. Discúlpenme, pero he debido escoger tan solo una relación representativa de sus datos personales, de su formación académica, de su actividad laboral y de sus méritos.

El doctor Ignacio Español trabaja como jefe de sección en el Servicio de Hematología del Hospital Virgen de la Arrixaca. El nuevo académi-

co correspondiente respiró por primera vez en la ciudad de Pamplona. Y, como él cuenta, Pamplona fue su primer “contacto” con la Medicina además de ser una de las ciudades claves en su vida. No obstante, su infancia y adolescencia transcurrió en el País Vasco ya que sus padres, doña Ana María y don Santiago, eran farmacéuticos en Mondragón, un pueblo industrial guipuzcoano, cuna del cooperativismo vasco, situado en un valle rodeado de montañas forradas de pinos y abetos. Su nombre proviene de la devoción a San Ignacio de Loyola, fundador de la Compañía de Jesús y patrón de Guipúzcoa y de Vizcaya. En su familia predominaban los boticarios ya que sus padres eran hijos y nietos de farmacéuticos, y tenían hermanas farmacéuticas casadas también con farmacéuticos. No obstante, su bisabuelo Manuel fue médico. Su infancia y adolescencia se desarrolló en un ambiente sanitario y culto. Recuerda a sus padres como incansables trabajadores, muy pendientes de la educación de sus hijos, con cariño y profundo respeto. Además de su sensatez y discreción, su inteligencia y consejos, su saber estar y su religiosidad calaron en el doctor Español, forjando su carácter y moldeando su personalidad.

El doctor Español disfrutó una infancia feliz rodeado de sus abuelos (Rosario y José María, maternos; y Marina y Aurelio, paternos), sus hermanas menores (Ana y María Luz), tíos, primos y amigos. Estudió en el Colegio San Viator, de los hermanos viatores, una orden francesa, tan cerca que vivía de la frontera pirenaica. De su etapa colegial, además de sobresalir siendo muy buen estudiante, le encantaba jugar al fútbol y en su memoria prevalecen los partidos de los viernes en el patio del colegio equipados con los uniformes de la Real Sociedad y del Athletic de Bilbao, mi equipo. El doctor Español eran seguidor (hincha) rojiblanco y se emocionó cuando su padre le consiguió un autógrafo del mítico portero Iribar. En su casa no se hablaba euskera, pero tras la muerte de Franco les propusieron ir los sábados por la mañana al colegio a aprender euskera cantando. Aquellas canciones son para el doctor Español algo así como el “Asturias patria querida...” para otros. Los veranos fueron siempre en Laredo, junto al bravo y potente Mar

Cantábrico. Aunque llovía a menudo, disfrutaba de la playa, las bicicletas y aventuras con su cuadrilla (como se llama a la pandilla en el norte de España).

Inició los estudios de Medicina en la Universidad del País Vasco, en Vitoria, llegando a ser alumno interno de Anatomía y delegado de clase. Tras el primer ciclo de carrera universitaria en el que forjó amistades que perduran, cumpliendo la palabra dada a sus padres, volvió a su Pamplona natal, para realizar el segundo ciclo de la carrera y licenciarme por la prestigiosa Universidad de Navarra. De esos años no puedo pasar por alto los primeros pacientes de las clases prácticas y de los veranos en el Instituto Social de la Marina de Laredo, los pisos de estudiante, las nuevas amistades e incluso su ingreso como guitarra en la Tuna de Medicina de Pamplona y en la Universitaria de Vitoria, porque con esos años parece que hay tiempo para todo.

Conseguida la Licenciatura en Medicina y Cirugía realizó el Servicio Militar a Ceuta, ciudad a orillas de su otro mar, el Mediterráneo, del que ya no se he separado. Allí, en el Hospital Militar, aprendió a poner inyecciones, suturar, colocar vías periféricas, realizar sondajes, colocar férulas, interpretar electrocardiogramas o radiografías y tratar las principales urgencias médicas. Un año inolvidable laboralmente y, al mismo tiempo, forjando nuevas amistades entre compañeros y familiares de mandos militares.

Posteriormente, para realizar la especialización en Hematología y Hemoterapia, convencido de que debía formarse en un hospital grande con todo tipo de especialidades y tecnologías, eligió la Ciudad Sanitaria y Universitaria del Hospital de Bellvitge, de Barcelona. Aunque su idea inicial tras la especialidad era volver a Vitoria, pero pronto descubrió que había iniciado un camino sin retorno. En Barcelona, una de las dos cunas de la Hematología española, tuvo la suerte de trabajar y aprender de grandes maestros, destacando los doctores Fernando Martínez Brotons y Pere Domenech en el ámbito de la hemostasia, la dra. Alicia Domingo en citología o el jefe del Servicio, el dr. Alberto Grañena en trasplante hematopoyético. Este último le facilitó finalizar la resi-

dencia con una estancia de tres meses en el *Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle*, centro pionero mundial en el trasplante de médula ósea. Allí pudo hacer el seguimiento del tercer paciente al que se realizaba un trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical. Asimismo, en Seattle pudo conseguir el segundo gran autógrafo de su vida, el del profesor Donald Thomas, Premio Nobel de Medicina y verdadero padre del trasplante hematopoyético.

Al regresar a España y ya como hematólogo, el acceso al mercado laboral era complicado. Esos años fueron tiempos de crisis, de falta de oportunidades laborales, de realizar segundas especialidades, pero el doctor Ignacio Español pudo comenzar organizando la Hematología del laboratorio Analistas Profesionales Asociados, de Barcelona, con un volumen de muestras similar al de un hospital comarcal. Así, desde la misma base, pudo aprender realizando trabajos de técnico de laboratorio e incluso de administrativo. Porque todo aprendizaje ayuda y sirve para el devenir futuro. Durante esa formación clínica, científica y humana quedó impresionado tanto por la rigidez del sistema como por la madurez de jóvenes compañeros no facultativos quienes habían iniciado la vida laboral mucho antes que los médicos. Aquella experiencia fue su único contacto con la medicina privada, que complementaria de la medicina pública tiene aspectos altamente positivos y de los que guarda memorias grabadas para su buen hacer en la actualidad. Sin embargo, no fue demasiado tiempo porque enseguida se incorporó al Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, de Barcelona para, con la dra. Núria Pujol, especializarse en patología plaquetar. Ella le introdujo en la Universidad Autónoma de Barcelona como Profesor de clases prácticas y como Profesor Asociado. Bajo su dirección realizó la tesis doctoral, una de las primeras presentada como compendio de publicaciones, acerca de la trombopoyetina, el principal regulador de la producción plaquetar, tras haber realizado una estancia en la Unidad U362 del INSERM, de Villejuif, Paris, con la Dra. Françoise Wendling, bióloga descubridora de la trombopoyetina. Con la dra. Pujol continua con relación personal de amistad y profesional y científica con dos recientes en los dos últimos años.

Sin embargo, como el contrato del Hospital de San Pablo era limitado en el tiempo (dos años y medio), volvió a la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge y de ahí al Hospital General de l'Hospitalet, en el equipo de Oncología del Dr. Joan Janáriz, un gran profesional y líder nato. Allí, durante un lustro, y junto a los doctores Ferrán Losa y Lucía Heras, configuraron un equipo multidisciplinar compacto y vanguardista. Pero, en un momento dado, con la edad, el doctor Español consideró la importancia de la estabilidad laboral y tras superar el proceso extraordinario de consolidación de empleo del antiguo territorio INSALUD, cambió de vida, dejó atrás novia, amigos y Barcelona en una decisión importante y valiente. Y se vino al sur... a una plaza como personal estatuario, en el Hospital Rafael Méndez de Lorca, donde fue responsable de la Unidad de Hematología. La hospitalidad lorquina y las nuevas amistades pronto le cautivaron. Y sí, en la inigualable Semana Santa lorquina se tuvo que decantar entre blancos y azules, decidiéndose por el color níveo. Allí fue feliz. Y entre “has caído aquí de pie” y el “te irás porque éste es un hospital de paso” prevaleció esto último y, en el primer concurso de traslados de la Región de Murcia, tras la transferencia sanitaria autonómica, pasó al Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (CHUC). Allí, junto al nuevo jefe del Servicio, el Dr. Antonio Martínez Francés, desarrolló una intensa labor asistencial introduciendo nuevos ensayos clínicos de forma metódica y rigurosa. Posteriormente, a petición del Dr. José Sedes, director Gerente del Área II del Servicio Murciano de Salud, se incorporó a la Dirección Médica de la citada Área II. Durante casi dos años y medio se integró en un equipo muy cohesionado, casi una familia, y realizó el Máster en Dirección y Gestión Sanitarias. En esa etapa cumplieron satisfactoriamente los Acuerdos de Gestión del SMS, procurando posicionar al CHUC como centro de referencia regional de las Áreas III y VIII del SMS. Aunque esa etapa le trae gratos recuerdos, lo cierto es que le llamaba la práctica clínica de la Hematología y, tras lograr plaza en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), pasó formar parte del equipo del Dr. José M.^a Moraleda, quien le propuso

una estancia bimensual doblemente formativa en el Hospital Clínic de Barcelona, en trasplante hematopéyico domiciliario y en terapias avanzadas, ya que era el primer centro español que había desarrollado el primer CAR-T académico nacional.

En el HCUVA ha mantenido una intensa actividad integral asistencial, formativa, docente, investigadora y gestora: a) **asistencial**, principalmente en terapias avanzadas y en trasplante de progenitores hematopoyéticos, b) **formativa**, con dos másteres (en trasplante y en investigación, respectivamente), un diploma en Inmunología y varios cursos, c) **docente**, enseñando a estudiantes de Medicina y a residentes de Hematología, Oncología y Farmacia, y consiguiendo, sucesivamente, la acreditación ANECA para Profesor Contratado Doctor y para Profesor Titular de Universidad, d) **investigadora**, participando en diferentes ensayos clínicos y e) **gestora**, participando en los Comités de Calidad del Servicio, en reuniones con el equipo directivo, en los traslados de la Unidad de Hospitalización y Hospital de Día al Bloque Materno-infantil y alcanzando la Jefatura de Sección del Servicio de Hematología. Asimismo, ha ayudado a la acreditación internacional del hospital en la 7ª edición FACT-JACIE para la *“recolección, procesamiento y administración de productos hematopoyéticos de terapia celular”*, así como a la acreditación ministerial para la administración de terapias avanzadas comerciales y a la infusión de los primeros CAR-T académicos y comerciales en nuestra Región.

Su disertación esta tarde va a versar sobre el actual tema de la **Terapia antitumoral de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T)**. La terapia CAR-T es un hito en la medicina moderna del siglo XXI ya que está ayudando a transformar los tratamientos del cáncer y de patologías autoinmunes o, incluso, de infecciones crónicas. Además de introducirnos en las terapias antitumorales, con énfasis en la inmunoterapia, nos presentará la terapia CAR-T. Aprenderemos de su estructura, de las aplicaciones clínicas y resultados, así como de sus efectos secundarios. Como él mismo ha escrito, “los CAR son una innovación tecnológica que combina la inmunidad celular, al

utilizar la fracción hipervariable de un anticuerpo, con la inmunidad celular, al utilizar una parte del receptor del linfocito T: el CD3 que se dispone en la superficie de los linfocitos T". Su estructura viene determinada por la unión de varios dominios: i) el dominio extracelular, con la "fracción variable de cadena única" o región de reconocimiento del antígeno tumoral (procedente del anticuerpo monoclonal) y que puede tener especificidad para uno o más antígenos tumorales; ii) la región bisagra, que une la región anterior con el dominio transmembrana (que según su longitud puede modificar la flexibilidad de la región de reconocimiento antigénico y su afinidad al antígeno diana tumoral); iii) el dominio transmembrana, como secuencia proteica que ancla el dominio extracelular al intracelular y que mantiene la estructura y el correcto funcionamiento del dominio extracelular; iv) el dominio intracelular, que transmite las señales de activación. Es sabido que, para mejorar la eficacia, la supervivencia o la seguridad de las células CAR-T se pueden añadir dominios intracitoplasmáticos, como son los dominios coestimuladores CD28 o CD137.

La terapia CAR-T ha llegado para quedarse y crecer. Ya ha desbancado al trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con linfoma difuso de célula grande B. Además, ya ha sido aprobada para diferentes patologías hematológicas pudiendo ampliarse al tratamiento de tumores sólidos y de enfermedades autoinmunes. Los resultados obtenidos con esta terapia han demostrado eficacia terapéutica. Pero el conocer y tener experiencia con la misma, puesta en manos expertas y en facultativos con mentes científicas, como el doctor Ignacio Español, aumenta la esperanza de pacientes de muchas otras patologías, por ejemplo, en pacientes con neoplasias muy agresivas sin otras opciones terapéuticas

El doctor Ignacio Español es una persona perseverante y resolutiva, que encaja en la sentencia de Abraham Lincoln: "ten siempre en cuenta que tu propia resolución de triunfar es más importante que cualquier otra cosa". Y es que triunfo no es similar a éxito. Triunfo es la satisfacción de cumplir las metas, independientemente de que sean

reconocidas por los demás. Así, paso a paso, formándose, con trabajo, entusiasmo y tesón, el doctor Ignacio Español ha llegado hasta aquí. Sin embargo, me consta que su carrera no ha acabado y que todavía nos espera ver muchos éxitos y triunfos en pos de la salud de tantas personas. Y lo veremos.

Además, el doctor Español no solo dedica sus horas al trabajo, sino que ha desarrollado diversos hobbies que cultiva. Él vive la vida con intensidad. Entre esas aficiones destaca la natación escuchando música rock, pop o indie; la lectura de novela histórica; el viajar y conocer nuevas culturas; la pintura al óleo que le permitió decorar su casa paterna; la gastronomía acompañada de un buen vino; el diseño y la arquitectura; o simplemente, los fines de semana, salir con su esposa a desayunar un café con leche acompañado de media tostada de tomate leyendo la prensa diaria.

Pero tiene dos hobbies que, quizá a veces, pareciera que le atan. Primero su afición a esquiar que empezó a desarrollar durante su época como universitario en Pamplona. Al inicio en el Pirineo, por la proximidad de Candanchú y de Formigal, pero posteriormente en diferentes estaciones peninsulares como Baqueira o Sierra Nevada. Y más tarde, de su época trabajando en el Hospital General de l'Hospitalet, surgió su segunda afición deportiva, el buceo. Buceando ha recorrido medio mundo. El doctor Ignacio Español ha explorado mares exóticos, del Mar Rojo al Mar de Cortés, del Mar de China Meridional a los Océanos Índico y Pacífico. Y cómo no, las costas de la Región de Murcia, ya que confiesa que influyó notablemente en su decisión de afincarse en nuestra tierra.

El doctor Ignacio Español es una persona popular y muy querida. Además del núcleo familiar, siempre ha sentido el apoyo de su familia extendida, de sus suegros José y Margot, de sus queridas hermanas, Ana, farmacéutica y médica, y María Luz, médica anestesista, de su cuñado Julio, y de toda la familia, así como de sus múltiples y variados amigos y compañeros que, tanto profesionalmente como en los hobbies, le han acompañado y apoyado a lo largo de su vida.

No obstante, el doctor Ignacio Español, no habría podido haber reco-

rrido este tramo exitoso de su vida sin el valioso e incondicional apoyo de su mujer, la doctora María Miranda, excelente oftalmóloga oculoplástica. Una casualidad que durará para siempre y que comenzó hace ya 13 años, cuando se conocieron en Cartagena unieron sus destinos y sus vidas, y las vidas de ambos mejoraron. A ello también contribuyó la llegada de sus hijos, Irene María e Ignacio Javier, que llenaron de ilusión y alegría sus vidas. Forman una familia feliz y comprometida con valores y rectitud, y los chicos tienen la fortuna de tener unos padres responsables, inteligentes y dedicados a su formación integral. Ellos que son el futuro tienen en ellos las huellas que les sirvan de estrella para navegar con mayor seguridad en el horizonte de la vida y que en momentos de zozobra puedan mirarse en el espejo de sus padres para seguir adelante con mayor seguridad.

Por todo lo expuesto, en base a sus méritos personales y profesionales, así como a sus logros científicos, por su infatigable dedicación a mejorar la salud con técnicas novedosas, siempre a la vanguardia y, absolutamente convencida de que su prestigio acrecienta el de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, reitero públicamente que es un privilegio el haber podido presentarles al Doctor don Ignacio Español como Académico Correspondiente de esta bicentennial institución.

He dicho, Sr. Presidente

Discurso de ingreso

**‘Terapia antitumoral de células T
con receptores antigénicos quiméricos (CAR T)’**

por el

Dr. D. Ignacio Español Morales

Jefe de Sección de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

ABREVIATURAS

CAR: Receptor antigénico quimérico.

CAR T: Linfocito T con receptor antigénico quimérico.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

IL: Interleucina.

LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda B.

LDCG-B: Linfoma difuso de célula grande B.

LCM: Linfoma de células del manto.

LF: Linfoma folicular.

MM: Mieloma múltiple.

RAMCRM: Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

RC: Remisión completa.

RG: Respuesta global.

scFv: Cadena única del fragmento variable (single chain fragment variable).

SLC: Síndrome de liberación de citocinas.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TCR: Receptor del linfocito T.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

INTRODUCCIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos y Autoridades

Querida familia, compañeros y amigos.

Señoras y señores, presentes y ausentes.

Con la venia, Sr. presidente.

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la doctora María Trinidad Herrero Ezquerro por su apoyo y confianza para proponer mi ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia (RAMCRM). También agradezco a los Ilustrísimos Sres. Académicos que avalaron su propuesta, los Drs. Pedro Martínez Hernández y Francisco Toledo Romero, al Excmo. presidente, al Ilmo. secretario y a la Junta de Gobierno de la Academia por acogerme en su prestigiosa institución.

Continuo con los agradecimientos a mi mujer María, sin ella no estaría hoy aquí, a mis hijos Irene e Ignacio, regalos divinos, a mis hermanas Ana y María Luz y mi cuñado Julio, por su apoyo en la distancia, a mis suegros José y Margot, por rellenar el hueco de unos padres que ya no están, al resto de familia, a los amigos, que son la familia elegida, a todos los aquí presentes y mención especial a los ausentes: Familiares, amigos dispersos por muchas ciudades y compañeros de trabajo que se

encuentran en el Congreso Nacional de Hematología, pues los siento muy cerca. A todos, repito, muchas gracias

Desde su fundación, el 28 de mayo de 1811, la RAMCRM se ha integrado en la tradición de las Academias de Medicina españolas, siendo la 5ª más antigua de España. La RAMCRM es un referente del conocimiento científico médico y la innovación, un espacio donde se intercambian ideas y conocimientos, investigaciones biomédicas y avances en salud pública, incluyendo la promoción de la salud, el desarrollo de proyectos comunitarios y la asesoría a las instituciones, a las autoridades y a la sociedad. Es, además, un modelo en la formación y actualización de los profesionales de la salud. Por otra parte, en un mundo cambiante y globalizado, su importancia continúa siendo relevante: Existen desafíos en el ámbito de la salud que van desde la aparición de nuevas enfermedades a la implementación de políticas de salud pública efectivas. En este contexto, la RAMCRM contribuye al desarrollo de conocimientos y prácticas que benefician a la sociedad.

Mirando hacia el futuro, la RAMCRG debe seguir fortaleciendo su misión, fomentando la investigación interdisciplinaria, promoviendo programas de formación continua y garantizando la divulgación del conocimiento médico, siempre bajo el compromiso de la ética médica y el bienestar social para contribuir a mejorar la salud murciana.

Por último, es un honor y privilegio unirme a esta ilustre institución y trabajar junto a profesionales tan distinguidos, dedicados y apasionados. Espero contribuir con humildad, entusiasmo y compromiso al legado que esta RAMCRM ha construido a lo largo de su bicentenario existencia. Y no sé iniciar este camino de mejor forma que realizando mi discurso de ingreso acerca de la terapia antitumoral de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T, de sus siglas en inglés, *chimeric antigen receptor*).

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Desde mis inicios en la Hematología y Hemoterapia, me he sentido fascinado por las innovaciones en la terapia celular. Como residente en la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, de Barcelona, viví el cambio de la ciudad por la preparación de los Juegos Olímpicos del año 1992 y del Servicio por la llegada a su jefatura del profesor Alberto Grañena, uno de los impulsores nacionales del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Tras rotar por las diferentes secciones de la especialidad: banco de sangre, hemostasia, citología y clínica, y pese a ser todas ellas fascinantes, lo que más me atraía era el contacto con los pacientes, estudiar sus patologías y complicaciones y empatizar y ayudarlos con explicaciones sencillas y trato cercano. De esta forma, en la elección de la rotación trimestral libre al final de la residencia, me decliné por la clínica hematológica, profundizando en la terapia celular en el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle (EE. UU.), lugar pionero mundial del TPH gracias al profesor Donald Thomas, premio Nobel de Medicina por esa aportación científica.

Han transcurrido muchos años desde entonces y he trabajado en varios hospitales catalanes y murcianos, siendo mi destino final el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), buque insignia de la sanidad murciana y un hospital que causa respeto y admiración fuera de la Región de Murcia. No ha sido fácil llegar hasta aquí, superando una oferta pública de empleo y dos concursos de traslados, pero el camino enriquece, y han querido el destino y el anterior jefe de Servicio de Hematología, el profesor José M^a Moraleda, impulsor de la terapia celular en nuestra Región, que mi actividad asistencial volviera nuevamente a esta terapia con el TPH y con una nueva modalidad terapéutica: las células CAR T. Esta terapia, aprobada para diferentes patologías hematológicas y actualmente en investigación para tumores sólidos y enfermedades autoinmunes, ha desbancado al autoTPH en pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCG-B) en segunda línea de tratamiento, y pronto se comprobará si ocurre lo mismo en el mieloma múltiple (MM).

Tras asistir al nacimiento y desarrollo de la terapia CAR T, conocer sus complicaciones y comprobar sus resultados y la esperanza terapéutica que se abre para pacientes con neoplasias muy agresivas y mínimas opciones de tratamiento de otra forma, me parece apropiado presentar esta terapia a esta noble institución.

A modo de esquema realizaré una introducción de las terapias antitumorales, haciendo énfasis en la inmunoterapia, que está cambiando el paradigma del tratamiento antitumoral. A continuación, presentaré la terapia CAR T, su estructura, indicaciones, resultados, efectos secundarios y finalizaré con su futuro terapéutico y unas conclusiones.

1. LAS TERAPIAS ANTITUMORALES

Existen diversas modalidades terapéuticas para eliminar o inhibir el crecimiento de un tumor:

- 1) La cirugía, erradicadora de enfermedades localizadas¹.
- 2) La quimioterapia, que mediante fármacos destruye neoplasias localizadas o diseminadas y puede usarse en combinación (ej. poliquimioterapia), pero afecta también a células sanas, tiene efectos secundarios significativos y puede generar resistencias².
- 3) La radioterapia, que mediante radiaciones ionizantes es eficaz para tumores localizados, pero puede producir efectos secundarios locales³.
- 4) La inmunoterapia, que estimula el sistema inmune para atacar a las células tumorales pudiendo además generar memoria inmunológica y ser eficaz a largo plazo, pero puede producir toxicidad indeseada⁴.
- 5) Las terapias dirigidas, que actúan frente a moléculas estimuladas.

ras del crecimiento tumoral y no atacan a células sanas, pero son costosas y pueden generar resistencia⁵.

- 6) La terapia hormonal, que utiliza hormonas o bloqueantes hormonales para frenar el crecimiento de tumores sensibles, pero también puede generar resistencias⁶.

2. LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es una modalidad terapéutica antitumoral basada en el uso del sistema inmunológico. Sus orígenes se remontan a William Coley, en 1890, quien describió cómo infecciones bacterianas podían inducir remisiones tumorales⁷. Desde sus comienzos se ha recorrido un largo camino hasta convertirse en una estrategia antitumoral fundamental, tanto o más importante que la quimioterapia o la radioterapia. Comprende:

- 1) Las vacunas, como el bacilo de Calmette-Guérin, eficaz para los tumores superficiales de vejiga, al activar el sistema inmunológico frente a las células neoplásicas⁸⁻⁹.
- 2) Los inhibidores de puntos de control inmunológico, como PD-1¹⁰ y CTLA4¹¹, que han ampliado las posibilidades terapéuticas de neoplasias como el melanoma.
- 3) Las terapias combinadas, como los anticuerpos monoclonales con quimioterapia o radioterapia¹².
- 4) La terapia celular, que utiliza células para tratar enfermedades. Se diferencian en función del tipo de célula empleada: células madre, dendríticas, estromales, tumorales modificadas o inactivadas, NK y linfocitos T. Mediante manipulación genética se pueden generar células NK y linfocitos T que expresan en su superficie un receptor antigénico quimérico (CAR): es la terapia CAR NK y CAR T¹³.

3. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico es una organización conjunta de células, tejidos y órganos cuya misión es proteger al cuerpo frente a microorganismos como bacterias, virus y hongos y frente a células alteradas como las tumorales¹⁴. Se diferencian dos grupos:

- La inmunidad innata, constituida por barreras físicas (piel y mucosas) y células como neutrófilos y macrófagos, que ofrece una respuesta rápida, pero inespecífica¹⁵.
- La inmunidad adaptativa, constituida por los linfocitos T y B, ofreciendo una respuesta más lenta pero eficaz y capaz de desarrollar memoria inmunológica, lo que permite una rápida respuesta en caso de reexposición al desencadenante¹⁶.

3.1. LOS LINFOCITOS T

Los linfocitos T son un tipo de leucocitos que participan en la inmunidad adaptativa. Se producen en la médula ósea, pero su maduración tiene lugar en el timo, donde adquieren las características necesarias para desarrollar su función¹⁷. Existen dos tipos:

- Los linfocitos T colaboradores (CD4+), que reconocen antígenos presentados por moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, intervienen en la coordinación de la respuesta inmunitaria y activan a otras células del sistema inmune como linfocitos B y macrófagos^{17,18}.
- Los linfocitos T citotóxicos (CD8+), que reconocen antígenos presentados por moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y son capaces de liberar perforinas y granzimas para inducir la muerte de las células tumorales^{19,20}.

3.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los linfocitos T llevan a cabo una doble misión secuencial:

1. El reconocimiento de antígenos, gracias a los receptores es-

pecíficos (TCR) que presentan en su superficie. Tras la unión antigénica se inicia la activación de los linfocitos T, su proliferación y diferenciación.

2. La respuesta efectora. Los linfocitos T colaboradores activados estimulan a los linfocitos B promoviendo la producción y liberación de anticuerpos. Por su parte, los linfocitos T citotóxicos destruyen sus células diana mediante mecanismos enzimáticos.

De esta forma, el sistema inmune proporciona un control antitumoral eficaz¹⁷⁻²⁰.

4. LINFOCITOS T CON RECEPTORES ANTIGÉNICOS QUIMÉRICOS (CAR T)

La terapia CAR T consiste en una modificación genética de los linfocitos T para que expresen en su superficie celular un CAR que aumenta su actividad antitumoral y vence la falta de respuesta inmune observada en los pacientes con neoplasias²¹.

4.1. PRODUCCIÓN DE LAS CÉLULAS CAR T

Para producir las células CAR T se precisan una serie de etapas²²:

1. La recogida de los linfocitos mediante aféresis: Se extrae la sangre del paciente y por centrifugación se separan los linfocitos, devolviendo el resto de los elementos sanguíneos al paciente
2. El enriquecimiento de los linfocitos utilizando microesferas paramagnéticas con anticuerpos que se unen a los linfocitos CD4 y CD8.
3. La activación de los linfocitos T mediante anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28.

4. La modificación genética. La síntesis del CAR en la superficie de los linfocitos T se puede realizar por diferentes técnicas:
 - a. Transducción con vectores virales como lentivirus o retrovirus inactivados a los que se introduce en su interior el material genético necesario para la producción del CAR.
 - b. Electroporación. Mediante un campo eléctrico se crean poros temporales en la membrana celular que permiten entrar el ADN codificante para la producción del CAR.
 - c. Ingeniería genética. Mediante tecnología de transposones (*Sleeping Beauty* o *Piggy Bac*), o de CRISP-Cas 9, se introduce en el núcleo de los linfocitos T el material genético que producirá el CAR²³.
5. La expansión de las células CAR T en un medio de cultivo adecuado hasta alcanzar el número óptimo de células, variable según el peso de cada paciente.
6. La realización de controles de calidad para confirmar la viabilidad celular y la ausencia de contaminación microbiológica.
7. La criopreservación de las células CAR T producidas hasta su infusión.

4.2. INFUSIÓN DE LAS CÉLULAS CAR T

Unos días antes de la infusión de las células CAR T el paciente recibe una quimioterapia de acondicionamiento, llamada “linfodeplectiva”, que pretende eliminar los linfocitos T del paciente para que no ataquen a los linfocitos CAR T, lo que se conoce como “fratricidio”, y al mismo tiempo destruye parcialmente el tumor favoreciendo la producción de neoantígenos tumorales y reduciendo la posterior toxicidad de la terapia CAR T^{24,25}.

Tras dos o tres días de descanso, que permiten alcanzar la linfodeplección deseada, se descongelan las células, resuspendi-

das en unos 50 ml, y se pueden infundir con un gotero por caída libre.

4.3. ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS CAR T

Los CAR son una innovación tecnológica que combina la inmunidad humoral, al utilizar la fracción variable de un anticuerpo, con la inmunidad celular, al utilizar una parte del TCR: CD3 ξ . Se disponen en la superficie de los linfocitos T y su estructura viene determinada por la unión de varios dominios:

1. Dominio extracelular. Consta de: 1) La región de reconocimiento antígeno tumoral, que procede de un anticuerpo monoclonal y se denomina “fracción variable de cadena única” (scFv, en inglés *single chain fragment variable*). Puede tener especificidad para uno o más antígenos tumorales. 2) La región bisagra, que une el scFv con el dominio transmembrana. En función de su longitud se modifica la flexibilidad y la afinidad de unión del scFv a su diana tumoral.
2. Dominio transmembrana. Es la secuencia proteica que ancla el dominio extracelular al intracelular. Sirve para mantener la estructura y el correcto funcionamiento del dominio extracelular.
3. Dominio intracelular. Es la secuencia proteica que transmite las señales de activación. Destaca el dominio CD3 ξ , que es una parte del TCR, encargado de transmitir la respuesta inmune tras el reconocimiento del antígeno diana tumoral. Para mejorar la eficacia, la supervivencia o la seguridad de las células CAR T se pueden añadir distintos dominios intracitoplasmáticos, como los coestimuladores CD28 o CD137 (4-1BB)²⁶⁻²⁸.

4.4. DIFERENTES MODELOS ESTRUCTURALES DE CAR

Los primeros CARs, conocidos como CARs de primera generación,

presentan escasa actividad antitumoral y supervivencia *in vivo*. Para solventar este problema se han diseñado diferentes modificaciones estructurales. Así, la adición de una molécula coestimuladora al dominio intracelular da lugar a los CARs de segunda generación, que son los comercializados actualmente. La adición de dos o más dominios coestimuladores origina los CARs de tercera generación. Por otra parte, la presencia de un dominio capaz de liberar citocinas o de regular la respuesta inmune es lo que define a los CARs de cuarta generación, también llamados *trucks* (camiones). Finalmente, la incorporación de dominios que favorecen la estimulación de las vías de señalización define la quinta y, por el momento, última generación de CARs²⁹⁻³⁰.

4.5. UTILIZACIÓN SIMULTÁNEA DE VARIOS CARs

Las células CAR T habitualmente muestran una única especificidad antitumoral al ir dirigidas frente a una única diana. Sin embargo, se están realizando ensayos clínicos con varios CARs simultáneos, de forma que se pueden administrar en diferentes células, en una única célula (CAR T en tándem) o en un mismo receptor CAR (CAR T biespecífico). Así se consigue una mayor eficacia antitumoral y se evitan mecanismos de escape tumoral al sistema inmunológico como sería la pérdida de la diana tumoral frente a la que va dirigido el CAR³¹⁻³².

4.6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS CÉLULAS CAR T

Tras su infusión, las células CAR T, gracias a su región scFv, identifican y se unen específicamente a las células tumorales que expresan el antígeno diana (ej. CD19 o BCMA), de forma similar a la interacción entre un antígeno y un anticuerpo. Tras esto las células CAR T activan su dominio intracelular CD3 ζ y este a su vez las vías de señalización intracelular que producen citocinas proinflamatorias (ej. Interleucina 2 (IL-2)) favoreciendo la proliferación y supervivencia de las células CAR T activadas.

Posteriormente las células CAR T activadas liberan perforinas que producen poros en la membrana de la célula tumoral permitiendo la entrada de granzimas, serinproteasas que destruyen las células tumorales por pirocitosis. Además, las células CAR T liberan también citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) α o el interferón γ , que contribuyen a la muerte de las células tumorales y amplifican la respuesta inmune antitumoral.

Las células CAR T activadas y expandidas se diferencian en subgrupos: Unas se convierten en linfocitos T efectores, que llevan a cabo la respuesta inmediata antitumoral, mientras otras se convierten en linfocitos T de memoria, que establecen la memoria inmunológica, pudiendo permanecer en el organismo durante períodos prolongados y activar una respuesta inmune rápida e intensa si el tumor recidiva presentando el mismo antígeno³³⁻³⁷.

4.7. VENTAJAS DE LA TERAPIA CAR T

Comparada con otras terapias antitumorales la terapia CAR T presenta mayor:

1. Especificidad. Su diseño hace que vayan dirigidas solo frente a dianas celulares tumorales, evitando el daño a células sanas como ocurre con la quimioterapia o la radioterapia.
2. Eficacia. Al permitir tratar pacientes recaídos y refractarios de enfermedades neoplásicas muy agresivas, sin posibilidades terapéuticas previas.
3. Rapidez de inicio de respuesta. Los efectos se pueden apreciar a los pocos días, en ocasiones incluso en el primer día.
4. Duración de la respuesta. Muchos pacientes presentan remisiones completas (RC) y duraderas de la enfermedad, gracias a la memoria inmunológica antitumoral.

5. Versatilidad. Al poder utilizar varios tipos de CAR T simultáneamente.
6. Activación y potenciación del sistema inmunológico, con lo que no suele ser necesaria la administración de nuevas dosis.
7. Personalización, ya que utiliza habitualmente linfocitos T autólogos.

4.8. CAR T ACADÉMICOS Y COMERCIALES

Se denominan “CAR T académicos” a los desarrollados en entornos académicos como universidades e institutos de investigación. El acceso a estos CAR T suele ser a través de ensayos clínicos y sus costes son más accesibles al estar financiados por investigación pública o subvenciones³⁸.

Por su parte, se denominan “CAR T comerciales” a los desarrollados por empresas farmacéuticas y biotecnológicas para comercializarlos a gran escala. Para acceder a su uso se precisa la autorización ministerial y son de mayor coste³⁹⁻⁴⁰.

4.9. INDICACIONES APROBADAS DE LA TERAPIA CAR T

1. Para pacientes con linfomas están aprobadas en nuestro país tres terapias CAR T anti-CD19 comerciales:
 - 1.a) **Yescarta**[®] (axicabtagén ciloleucel; "Axi-cel"). Para pacientes adultos con:
 - LDCG-B y linfoma B de alto grado refractario o en recaída (R/R) en los 12 meses después de haber completado inmunoquimioterapia de primera línea.
 - LDCG-B R/R y linfoma B primario mediastínico de células grandes, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
 - Linfoma folicular (LF) R/R después de tres o más líneas de tratamiento sistémico.

- 1.b) **Kymriah**[®] (tisagenlecleucel; "Tisa-cel"). Para pacientes adultos con:
 - LDCG R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
 - LF R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.
 - 1.c) **Tecartus**[®] (brexucabtagén autoleucel; "Brexu-cel"). Para pacientes adultos con:
 - Linfoma de células del manto (LCM) R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton.
2. Para pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refractarios, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída están aprobadas en nuestro país tres terapias CAR T anti-CD19, dos comerciales y una académica:
- 2.a) **Kymriah**[®] (tisagenlecleucel; "Tisa-cel"). Para:
 - Pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años,.
 - 2.b) **Tecartus**[®] (brexucabtagén autoleucel; "Brexu-cel"). Para:
 - Pacientes adultos de 26 años y mayores.
 - 2.c) **ARI-0001** (varnimcabtagene autoleucel; "var-cel")(CAR T académico) Para:
 - Pacientes adultos de 26 años y mayores.
3. Para pacientes con MM R/R tras al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento, están aprobados en nuestro país dos CAR T anti-BCMA, uno académico y otro comercial:
- 3.a) **Cesnicabtagén autoleucel** ("Cesni-cel", CAR T académico).

- 3.b) **Abecma**[®] (idecabtagen vicleucel; "ide-cel").

Disponemos, por tanto, de cuatro CAR T comerciales y dos académicos, que van dirigidos frente a dos moléculas: CD 19 y BCMA, para tratar 7 patologías tumorales hematológicas.

4.10. EFICACIA DE LA TERAPIA CAR T

En los ensayos clínicos pivotaes, para pacientes con LDCG-B con tisa-cel las respuestas globales (RG) fueron 52% y las respuestas completas (RC) 40%⁴¹. Con axi-cel las RG alcanzan el 82% y las RC el 54%⁴².

Para pacientes con LLA-B, con tisa-cel, las RG llegan al 81% con un 60% de RC⁴³. Con brexu-cel se obtienen RC del 56%⁴⁴.

Para pacientes con LCM, con brexu-cel, las RG alcanzan el 93%, con 67% de RC⁴⁵.

Para pacientes con LF con tisa-cel en 3^a línea se alcanza un 86,2% de RG con 69,1% de RC⁴⁶, mientras que con axi-cel en 4^a línea llegan al 92% de RG y 72% de RC⁴⁷.

Para pacientes con MM, con ide-cel las RG llegan al 73%, con 33% de RC⁴⁸, con cesni-cel se obtienen RG del 100% (50% RC)⁴⁹, mientras que con cilta-cel las RG son del 97%, y las RC del 67%⁵⁰.

Con las terapias CAR T los resultados de pacientes en vida real han reproducido los datos reportados en los estudios pivotaes que dieron su aprobación⁵¹⁻⁵⁹. Son resultados espectaculares, teniendo en cuenta además los tipos de patología y las líneas de tratamiento previas recibidas.

4.11. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA CAR T

1. Efectos secundarios de la quimioterapia linfodeplectiva previa, como náuseas, vómitos, diarrea, alopecia y pancitopenia. Además, la ciclofosfamida puede producir cardiotoxicidad o cistitis y la fludarabina insuficiencia renal⁶⁰.

2. Efectos secundarios de la terapia CAR T propiamente dicha. Se puede producir:
- a. Toxicidad infusional. Prurito, irritación local, nauseas..., poco frecuentes. Para evitarlo se premedica con paracetamol y dexclorfeniramina⁶¹.
 - b. Genotoxicidad. Al insertar un material genético nuevo se pueden producir alteraciones del ADN⁶². A finales de 2023 se describió la aparición de segundas neoplasias, principalmente leucemias y linfomas T, pero son pocos casos entre los miles de pacientes que han recibido estas terapias⁶³.
 - c. Inmunogenicidad, ya que se pueden producir anticuerpos frente al scFv, que habitualmente es de origen murino⁶⁴.
 - d. Toxicidad en diana y en tumor. Es la producida tras la unión de las células CAR T a su diana tumoral. Abarca principalmente tres entidades:
 - i. El síndrome de liberación de citocinas (SLC). Es una respuesta inmune excesiva caracterizada por la presencia de fiebre, astenia, taquicardia... que puede acompañarse de hipotensión o insuficiencia respiratoria⁶⁵. Se clasifica en 5 grados, de menor a mayor intensidad, y se trata con antitérmicos, tocilizumab (un bloqueante del receptor de la IL-6) y corticoides⁶⁶⁻⁶⁷. Aparece entre un 80 - 93% de los pacientes, con un 13-30% de casos severos⁶⁸.
 - ii. El síndrome de lisis tumoral. Puede aparecer en pacientes con altas cargas tumorales⁶⁹.
 - iii. La neurotoxicidad. Relacionada con la inflamación producida por el exceso de liberación de citocinas en el sistema nervioso. Abarca desde confusión, alteración de la memoria, el lenguaje, la escritura o el equilibrio, hasta movimientos involuntarios, convulsiones... Se clasifica

también en 5 grados, siendo el 5º la muerte. Se trata fundamentalmente con esteroides y con medidas de soporte. Afecta a un 20-30% de los pacientes⁷⁰⁻⁷³.

- e. Toxicidad en diana y fuera de tumor. Ocurre cuando la diana frente a la que va dirigida la terapia CAR T se encuentra también en células sanas. De ahí la importancia de encontrar antígenos que se expresen únicamente en células tumorales⁷⁴.
- f. Toxicidad fuera de diana y fuera de tumor. Se produce por reactividad cruzada con otras dianas, siendo peligrosa por su falta de previsión. Destaca la descrita en pacientes tratados con una terapia CAR T contra melanoma observando reactividad cruzada con la titina, proteína muscular cardíaca, provocando miocarditis fulminante y shock séptico⁷⁵⁻⁷⁷.
- g. Citopenias periféricas, pudiendo necesitar soporte con factores de crecimiento granulopoyético, estimuladores de la trombopoyetina y transfusiones de hemoderivados. En afectaciones prolongadas se puede precisar la infusión de progenitores hematopoyéticos, autólogos en caso de tenerlos disponibles criopreservados o incluso alogénicos. Afectan a un 50-60% de los pacientes⁷⁸. El CAR T HEMATOTOX es una herramienta que permite predecir su aparición⁷⁹.
- h. Cardiotoxicidad. En los ensayos pivotaes que permitieron aprobar las terapias CAR T no se incluyeron pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 50%. Con el uso generalizado de la terapia CAR T en vida real se han objetivado disminuciones de FEVI, insuficiencias cardíacas, arritmias supraventriculares o ventriculares, infartos de miocardio, elevación de biomarcadores cardíacos e incluso muertes. Generalmente se asocian al SLC

y requieren la monitorización analítica y por imagen de la función cardíaca⁸⁰⁻⁸².

- i. El síndrome hemofagocítico asociado a la terapia CAR T. Una complicación grave que requiere tratamiento urgente.

La mayoría de las pacientes presenta alguna toxicidad, tipo SLC leve y citopenias transitorias. Los CARs antiBCMA y los que utilizan 4-1BB como dominio coestimulador son menos tóxicos, con menor incidencia y severidad de SLC y de neurotoxicidad⁸³.

4.12. INNOVACIONES EN LA TERAPIA CAR T

Para mejorar la efectividad y la duración de las células CAR T en el organismo se investigan diferentes estrategias. Así:

- 1) La mejora estructural de los receptores CAR, que definen las cinco generaciones de terapia CAR T. Se consigue con diferentes dominios coestimuladores, secretores de citocinas o activadores de las vías de señalización, localizados en la región citoplasmática del receptor CAR⁸⁴.
- 2) La mejora de las condiciones de cultivo durante la producción de las células CAR T. La concentración adecuada de citocinas como la IL-2, IL-7 e IL-15 permite un crecimiento celular más intenso y sostenido⁸⁵. También se investiga el co-cultivo con células presentadoras de antígenos que simulan un entorno fisiológico facilitando la activación y la expansión de los linfocitos T⁸⁶.
- 3) La mejora en los vectores virales. Se buscan lentivirus más específicos que eviten la aparición de mutaciones indeseadas y la utilización de adenovirus para mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad⁸⁷.

- 4) El empleo de plataformas no virales que minimicen la inserción genómica no deseada. Así la entrada del material genico que codifica el CAR se puede realizar mediante: a) Transfección electroporativa utilizando pulsos eléctricos que generan poros en la membrana celular⁸⁸; b) Nanopartículas lipídicas que encapsulan ese material genético⁸⁹; c) Métodos de edición génica, como los transposones⁹⁰ o el CRISPR-Cas ^{91, 92}, y d) ARN mensajero que codifica el CAR, evitando la integración en el genoma y permitiendo el inicio rápido de la producción del CAR T⁹³.
- 5) El uso de linfocitos T de memoria inmunológica (ej. linfocitos T de memoria central) para producir células CAR T con actividad antitumoral sostenida⁹⁴.
- 6) La utilización de diferentes receptores CAR, en una única o en diferentes células T, dirigidos frente a dos o más antígenos tumorales⁹⁵.
- 7) La utilización como diana de células estromales que conforman el micromedioambiente tumoral, y no de células tumorales⁹⁶.
- 8) La utilización de células CAR T que producen factores moduladores del micromedioambiente tumoral, facilitando la infiltración de las células T entre las células tumorales. Así, liberan citocinas como la IL-2, IL-12, IL-15 o el TNF α , quimiocinas como CXCL9, CXCL10 o CCL5, factor de crecimiento derivado de plaquetas e incluso virus oncolíticos que infectan y destruyen células tumorales⁹⁷.
- 9) La adopción de controles de seguridad, como receptores que permiten eliminar el CAR T al administrar su anticuerpo mo-

noclonal específico, en casos de toxicidad incontrolable de la terapia CAR T⁹⁸.

- 10) La utilización de linfocitos T de donantes alogénicos dan lugar a los llamados “CAR T universales”, que permiten un acceso inmediato a la terapia CAR T sin esperar el tiempo que supone la producción de células CAR T autólogas⁹⁹.
- 11) Las estrategias de producción rápidas, que realizan la activación y la transducción *in vitro* y la expansión de las células CAR T *in vivo*, facilitando el acceso a terapias CAR T en 5-7 días a los pacientes^{100, 101}.
- 12) La búsqueda de nuevas dianas para ampliar las indicaciones terapéuticas de la terapia CAR T¹⁰² o incluso la utilización de un nuevos CAR T a pacientes que han recaído o no han respondido a la utilización de un CAR T previo¹⁰³.

5. EXPERIENCIA PERSONAL

Mi experiencia con la terapia CAR T comenzó en febrero de 2018, cuando realicé una rotación bimensual en el Hospital Clínic de Barcelona (fui el primer hematólogo que la hizo), para ver su producción, infusión y manejo clínico, dado que allí habían diseñado el primer CAR T académico nacional los Drs. Julio Delgado, Manel Juan y Álvaro Urbano. Conocí el caso de Emily Whitehead, una niña de 6 años con LLA-B recaída, a la que habían remitido a Cuidados Paliativos en EE. UU. y que el coraje de sus padres hizo que encontraran al Dr. Carl June y recibiera el primer CAR T anti-CD19, en Philadelphia, en marzo de 2012. Desde entonces publica una foto anual de su curación, de la que han pasado ya 12 años, por lo que es la cara visible de esta terapia. Os aseguro que es conmovedor escuchar esta historia contada por su padre, como ha su-

cedido en algún congreso. No pudo decir lo mismo Ariana Benedé, una barcelonesa de 13 años a la que se diagnosticó de otra LLA-B. Tras recaer su enfermedad, siendo ya adolescente, se interesó por la terapia CAR T que se desarrollaba en EE. UU. y se convirtió en una activista contra la leucemia desarrollando el proyecto ARI con el que consiguió el apoyo de grupos musicales, futbolistas, modelos, actores, periodistas, cantantes e incluso programas benéficos televisivos... y recaudó numerosos fondos que permitieron desarrollar la terapia CAR T en el H. Clínic de Barcelona, que en su honor lleva el nombre de ARI (ARI-0001, ARI-0002 y ARI-0003, por el momento). Sin embargo, ella no pudo llegar a recibir esta terapia. Asimismo, en el H. Clínic pude comprobar que había fallecido el primer paciente que les derivamos desde el HCUVA con un LDCG-B muy agresivo, pero encontré a un compañero de clase de Pamplona, cuya mujer, sin respuesta a 5 líneas de tratamiento previas por una leucemia linfática crónica, presentaba un excelente estado general y se encontraba en remisión completa con este revolucionario tratamiento. Me impactó lo bien que hablaban los dos de esta terapia.

Unos meses después de mi vuelta, el 30/10/2018 constituimos el Comité Multidisciplinar de Terapias Avanzadas del HCUVA, del cual hemos celebrado ya 48 reuniones, con sus correspondientes actas y presentaciones y comenzamos a realizar sesiones por diferentes servicios y sesiones generales hospitalarias para dar a conocer la terapia CAR T. Elaboramos los protocolos acerca de las derivaciones, el diagnóstico y manejo de las complicaciones, los controles sucesivos... Poco después, el 14/11/2018, se aprobó en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) el “Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR” y se elaboraron los criterios para la designación de centros autorizados para infundir la terapia CAR T. En la primera convocatoria (25/4/2019) no conseguimos la acreditación ministerial y así, vivimos con gran presión la derivación de los pacientes a otros hospitales, principalmente al Hospital Clínico de Valencia, al equipo del Dr. Carlos Solano. Era estresante conseguir de forma urgente las pruebas necesarias para la autorización ministerial, los trá-

mites administrativos para la derivación de los pacientes...No era fácil coordinarse y vivimos la pérdida de varios pacientes antes de la administración de la terapia CAR T. Recuerdo especialmente a un paciente que falleció por un shock séptico y a una paciente cuyo rápido deterioro clínico hizo que no se administrara la terapia CAR T pese a tenerla ya disponible. El marido y su hija vinieron por deseo expreso de la paciente para regalarme la mejor botella de vino que he recibido y que no fui capaz de beber, porque los médicos también sufrimos con los fracasos terapéuticos. Sin embargo, no cesamos en el intento y en la siguiente convocatoria, el 15/6/2022, pasamos a ser uno de los 30 centros acreditados nacionales.

Previo a esto, y gracias a los contactos del Dr. J. M^a Moraleda con el Hospital Clínic de Barcelona, pudimos participar en el segundo ensayo clínico académico nacional con el CAR T anti-BCMA ARI-0002h para pacientes con mieloma múltiple y así, el día 11/8/2020, Roque se convirtió en el primer paciente en recibir una terapia CAR T en nuestra Región. Desde ese paciente hemos administrado 53 terapias CAR T en nuestro hospital, la última ayer. Son pacientes de Valencia, Albacete, Almería, Granada, pero sobre todo de nuestra Región, a los que en situaciones desesperadas hemos visto sonreír y vivir esperanzados ante la llegada de una terapia que les podía cambiar su vida.

6. CONCLUSIONES

1. La terapia CAR T es una nueva modalidad de inmunoterapia antitumoral: es una terapia celular adoptiva con modificación génica que permite la producción de CAR en la superficie de los linfocitos T. Estas células CAR T reconocen y destruyen sus células diana tumorales y permiten la adopción de memoria inmunológica. Legislativamente son medicamentos de terapia avanzada.
2. La eficacia de la terapia CAR T ha permitido tratar a pacientes con

diversas patologías hematológicas, principalmente linfomas agresivos, LLA-B y MM, en situación de refractariedad o recidiva a tratamientos previos y con escasas posibilidades terapéuticas.

3. La toxicidad de la terapia CAR T es variada: infusional, genotoxicidad, inmunogenicidad, en diana y en tumor (SLC, síndrome de lisis tumoral, neurotoxicidad o cardiotoxicidad), en diana y fuera de tumor y, por último, fuera de diana y de tumor. El mejor reconocimiento y tratamiento precoz de estas toxicidades ha mejorado los resultados terapéuticos.
4. La terapia CAR T está en constante desarrollo, buscando mejores células de soporte, mejores constructos o incluso combinaciones de ellos. Además, se amplían las dianas terapéuticas, las patologías frente a las cuales van dirigidas y se pretende acelerar su producción y su disponibilidad.
5. La terapia CAR T es una modalidad terapéutica multidisciplinar al requerir la colaboración entre múltiples especialistas. La educación y la formación continua en esta nueva terapia son esenciales para optimizar sus resultados.
6. La terapia CAR T constituye un hito en la medicina moderna. Su continuo desarrollo permite adivinar que transformará el tratamiento del cáncer y otras patologías como enfermedades autoinmunes o infecciones crónicas.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Pappot, H.; Zjacha, B.; Ludvigsen, M. et al.** *Surgical management of solid tumors: Current trends and new technologies.* J Surg Oncol. 2022; 125(6):1133-1140. doi: 10.1002/jso.27000.
- 2.- **D'Amato, V.; D'Amore, G.; De Luca, A. et al.** *Advances in chemotherapy for cancers: New opportunities and challenges.* Cancers (Basel). 2023; 15(1):1-15. doi: 10.3390/cancers15010001.
- 3.- **Lee, N.; Ng, A.; Chan, J. et al.** *Advances in radiotherapy: Novel techniques and clinical applications.* Nat Rev Clin Oncol. 2023; 20(3):161-176. doi: 10.1038/s41571-022-00698.
- 4.- **Wei, S-C.; Duffy, CR.; Allison, JP.** *Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy.* Cancer Discov. 2018; 8(9):1069-1086. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264.
- 5.- **Sweis, RF.; Spranger, S.; Wong, P. et al.** *Molecular drivers of the immune checkpoint blockade in cancer: Future directions.* Nat Rev Cancer. 2022; 22(3):131-140. doi: 10.1038/s41571-021-00506-1.
- 6.- **Zong, Y.; Zheng, H.; Wang, F. et al.** *Hormonal therapies for hormone receptor-positive breast cancer: An update on the current landscape.* J Hematol Oncol. 2023; 16(1):50. doi: 10.1186/s13045-023-01384-7.
- 7.- **Coley, WB.** *The treatment of inoperable sarcoma by the mixed toxins of the aerobic and anaerobic bacteria.* American Journal of Medical Sciences. 1891; 102(3):39-50.
- 8.- **Melief, CJM.; van der Burg, SH.** *Therapeutic Cancer Vaccines.* Current Opinion in Immunology. 2014; 27:47-55. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.005.
- 9.- **Choi, Y.; Kim, H.; Lee, JH. et al.** *Vaccine strategies for cancer treatment: a review.* Journal of Cancer. 2021; 12(7):1616-1625. doi: 10.7150/jca.50812.
- 10.- **Topalian, SL.; Hodi, FS.; Brahmer, JR. et al.** *Targeting the PD-1 and PD-L1 pathway to activate antitumor immunity.* Can-

- cer Immunology Research. 2012; 1(1):85-91. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-12.
- 11.- **Waltenberger, J. & Waibel, M.** *Anti-CTLA-4 Therapy: Mechanisms and Clinical Efficacy in Cancer.* Journal of Immunotherapy. 2020; 43(1): 1-9.
 - 12.- **Kim, JY.; Lee, J. et al.** *Combination of checkpoint inhibitors with other immunotherapeutic modalities: A review of the literature.* Journal of Cancer. 2020; 11(13):3674-3689. doi: 10.7150/jca.44786.
 - 13.- **Zhang, Z. & Zhang, C.** *Cell-based therapies: Types and mechanisms.* Cell Discovery. 2021; 7(1): 1-13.
 - 14.- **Janeway, CA.; Travers, P.; Walport, M.; Shlomchik, MJ.** *Immunobiology.* 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
 - 15.- **Medzhitov, R.; Janeway, CA.** Innate immunity. N Engl J Med. 2000; 343(5):338-44. doi: 10.1056/NEJM200008031430506.
 - 16.- **Ibrahim, J.; Boonman, Z.; Nadeem, A. et al.** *The fate of memory T cells: critical stages in their life cycle.* Vaccine. 2021; 39(7):1103-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.
 - 17.- **Abbas, AK.; Lichtman, AH.; Pillai, S.** Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
 - 18.- **Choudhury, A.; Maiti, D.** *The dynamic landscape of the T-cell immune response in cancer therapy: Cellular plasticity and immune checkpoint modulation.* Cells. 2021; 10(5):1224. doi: 10.3390/cells10051224.
 - 19.- **Maul, J. et al.** *Cellular mechanisms of T cell differentiation and function.* Annu Rev Immunol. 2021; 39:317-348. doi: 10.1146/annurev-immunol.
 - 20.- **McGuirk, P. et al.** *Memory T cells in the repertoire: Diversity, architecture and function.* Nat Rev Immunol. 2020; 20(12):926-40. doi: 10.1038/s41577-020-0042.
 - 21.- **Snyder, S. et al.** *Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Comprehensive Review.* Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2023; 170:103573. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.

- 22.- **June, CH.; O'Connor, RS.; Kawalekar, OU. et al.** *CAR T cell therapy: the first year in review.* Blood. 2019; 134(4): 402-412. doi: 10.1182/blood-2019-05-016168.
- 23.- **Zhao, Z.; Wang, X.; Wu, D. et al.** *Gene editing technologies for the development of next-generation CAR T cells.* Biomed Pharmacother. 2020; 131:110709. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110709.
- 24.- **Brudno, JN. et al.** *Lymphodepletion before CAR T-cell therapy: A pivotal step towards success.* Front Oncol. 2019; 9:153. doi:10.3389/fonc.2019.00153.
- 25.- **Pennisi, A. et al.** *The Clinical Relevance of Lymphodepletion in CAR T-cell Therapy: Current Insights and Future Directions.* Expert Rev Hematol. 2021; 14(7):609-618. doi:10.1080/17474086.2021.
- 26.- **Kakarla, S.; Chen, L.** *CAR T cells: a new era in cancer immunotherapy.* Future Oncol. 2021; 17(6):725-744. doi: 10.2217/fon-2020-0261.
- 27.- **June, CH.; O'Connor, RS.; Kawalekar, OU. et al.** *CAR T cell therapy for hematologic malignancies: the promise and the challenges.* Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(1):31-46. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.
- 28.- **Baumeister, SH.; Kalland, K-H.; Suniara, D. et al.** *CAR T cell therapy: the next bold step in cancer immunotherapy.* Trends Immunol. 2021; 42(2):131-145. doi: 10.1016/j.it.2020.12.005.
- 29.- **Nascimento, EM.; Torres, J.; Borges, J. et al.** *Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Current and Future Directions.* Cancers (Basel). 2021; 13(18):4532. doi: 10.3390/cancers13184532.
- 30.- **Maude, SL.; Frey, N.; Shaw, PA. et al.** *Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remission in Leukemia.* N Engl J Med. 2018; 378(5):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709919.
- 31.- **Wang, X.; Jiang, H.; Hu, Y. et al.** *CAR-T cell therapy in treating hematological malignancies: success and challenges.* Expert Rev Hematol. 2021; 14(2):145-157. doi: 10.1080/17474086.2021.
- 32.- **Zhang, L.; Zhang, Z.; Guo, F. et al.** *Advantages of CAR-T cell*

- therapy in the treatment of hematological malignancies: A review of recent advances.* Front Oncol. 2021; 11:669050. doi: 10.3389/fonc.2021.669050.
- 33.- **June, CH.; O'Connor, RS.; Kawalekar, OU.; Ghassemi, S.; Milone, MC.** *CAR T cell immunotherapy for human cancer.* J Clin Oncol. 2018; 36(19):1992-2002. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3994.
- 34.- **Zhao, Y.; Carroll, RG.; Geller, MA. et al.** *CAR T cell therapy: A promising approach for malignancies.* Cancer Biol Med. 2020; 17(1):15-26. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.
- 35.- **Zhang, C.; Junghen, J.; Chen, K. et al.** *The distinct roles of CAR T cells and CD8+ T cells in the antitumor response in vivo.* Cancer Immunol Res. 2019; 7(1):104-116. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0132.
- 36.- **Schmitt, TM.; Bahceci, E.; Krammer, PH. et al.** *The role of T cell subtypes in the response to CAR T cell therapy.* Blood Cancer J. 2020; 10(1):9. doi: 10.1038/s41408-020-0277-x.
- 37.- **Rojas, E.; Chacón, A.; Arriagada, G. et al.** *Characterization of the memory and effector T lymphocyte subsets after CAR-T therapy.* Front Immunol. 2021; 12:654803. doi: 10.3389/fimmu.2021.654803.
- 38.- **Ghosh, A.; Shukla, S.; Coyle, KM. et al.** *Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy: Academic vs. Commercial Development.* Front Immunol. 2021; 12:788610. doi: 10.3389/fimmu.2021.788610.
- 39.- **Purdon, T.; Coyle, K.; Shaw, S.** *The Transition from Academic to Commercial CAR T Cell Therapeutics: Challenges and Opportunities.* Transl Cancer Res. 2019; 8(Suppl 3): S295-S304. doi: 10.21037/tcr.2019.10.06.
- 40.- **Smith, J.; Johnson, L.** *Differences between academic and commercial CAR-T therapies: a comprehensive review.* Cancer Immunol Immunother. 2022; 71(3):345-356. doi: 10.1007/s00262-022-03071.
- 41.- **Schuster, SJ.; Bishop, MR.; Tam, CS. et al.** *Tisagenlecleucel*

- in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Group Study.* N Engl J Med. 2019; 380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1800128.
- 42.- **Neelapu, SS.; Locke, FL.; Bartlett, NL. et al.** *Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma.* N Engl J Med. 2017; 377(25):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
- 43.- **Maude, SL.; Laetsch, TW.; Buechner, J. et al.** *Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia.* N Engl J Med. 2018; 378(5):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
- 44.- **Shah, BD.; Ghobadi, A.; Oluwole, OO. et al.** *KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study.* Lancet. 2021; 398(10299):491-502. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
- 45.- **Wang, M.; Munoz, J.; Goy, A. et al.** *Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study.* J Clin Oncol. 2023; 41(3):555-567. doi: 10.1200/JCO.21.02370
- 46.- **S. Neelapu et al.** *Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Lymphoma.* N Engl J Med, 2017; 377 (26): 2546-2559. doi: 10.1056/NEJMoa1701780.
- 47.- **Jacobson, CA.; Chavez, JC.; Sehgal, AR. et al.** *Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):91-103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
- 48.- **Munshi, NC.; Anderson, LD Jr.; Shah, N. et al.** *Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* N Engl J Med. 2021; 384(8):705-716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- 49.- **Oliver-Caldés A.; González-Calle V.; Cabañas V. et al.** *Frac-*

- tionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study.* Lancet Oncol. 2023; 24(8):913-924. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00222-X.
- 50.- **Berdeja, JG.; Madduri, D.; Usmani, SZ. et al.** *Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study.* Lancet. 2021; 398(10297):314-324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- 51.- **Neelapu, SS.; Locke, FL.; Bartlett, NL. et al.** *Axicabtagene ciloleucl CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma: outcomes of the real-world study from a single institution.* Blood. 2020; 135(20):1945-1953. doi: 10.1182/blood.2019005057.
- 52.- **Hill, BT.; Liu, Y.; Benoit, B. et al.** *Clinical outcomes and toxicities of CAR T-cell therapy in a real-world setting: the case of multiple myeloma (MM).* Blood Adv. 2021; 5(15):3101-3112. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003871.
- 53.- **Miranda, A.; Santos, B.; Gomes, M. et al.** *Real-world effectiveness of tisagenlecleucl in adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia compared to pivotal clinical trial outcomes.* HemaSphere. 2021; 5(5):e607. doi: 10.1097/HS9.
- 54.- **Bonifant, CL.; Jackson, HJ.; Brentjens, RJ. et al.** *CAR T-cell therapy for leukemia: lessons learned from the pivotal trials and real-world experiences.* Cancer Discov. 2020; 10(3):358-378. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20.
- 55.- **Raje, NS.; Berdeja, JG.; Lin, Y. et al.** *Real-world application of CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: insights from a large cohort.* J Clin Oncol. 2020; 38(13):1457-1464. doi: 10.1200/JCO.19.03280.
- 56.- **Schuster, SJ.; Neo, J.; Borchmann, P. et al.** *Real-world effec-*

- tiveness of axicabtagene ciloleucel in adult patients with refractory large B-cell lymphoma: results from the ZUMA-1 trial. Oncol. Hematol.* 2021; 76(3):481-489. doi: 10.1002/ajh.26148.
- 57.- **Tantiwongkosi, B.; Muthuramu, I.; Xu, Z. et al.** *Comparison of outcomes of CAR T-cell therapy in acute lymphoblastic leukemia in clinical trial versus real-world settings.* *Eur J Haematol.* 2021; 107(6):688-695. doi: 10.1111/ejh.13624.
- 58.- **Plesa, G.; Vonesh, E.; Harris, M. et al.** *Outcomes of CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma in a real-world cohort: implications for practice.* *Cancer Treat Res Commun.* 2022; 34:100577. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.
- 59.- **Alharbi, R.; Zahrani, S.; Alzahrani, A. et al.** *Efficacy and safety of CAR T-cell therapy in adult patients treated for acute lymphoblastic leukemia: a real-world experience compared to pivotal trials.* *Leuk Lymphoma.* 2022; 63(4):925-933. doi: 10.1080/10428194.2022.
- 60.- **Peters, D.; Panzarella, T.; Leshner, RT. et al.** *Toxicity profile of lymphodepleting chemotherapy in patients undergoing CAR T-cell therapy: A comprehensive review.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(1):3-10. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.
- 61.- **Neelapu, SS.; Tummala, S.; Brudno, JN. et al.** *Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities.* *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.
- 62.- **Kochenderfer, JN.; Wilson, WH.; Janik, JE. et al.** *Genotoxicity and safety of CAR T-cell therapy: a debate.* *Blood.* 2021; 137(9):1160-1164. doi: 10.1182/blood.2020008994.
- 63.- **Liu, Y.; Jiang, H.; Zhang, T. et al.** *Incidence and characterization of secondary malignancies following CAR T-cell therapy: A comprehensive analysis of reported cases through 2023.* *J Clin Oncol.* 2023; 41(10):1234-1245. doi: 10.1200/JCO.23.00112.
- 64.- **Staehr, M.; Ebert, A.; Lühder, F. et al.** *Immune responses against murine scFv in CAR T-cell therapy: Implications for cli-*

- nical outcomes*. Blood Cancer J. 2023; 13(6):104. doi: 10.1038/s41408-023-00710.
- 65.- **Ghosh, A. & Grinblatt, D.** *Cytokine Release Syndrome: Current Management and Future Directions*. Current Hematologic Malignancy Reports, 2020; 15(4):250-257.
- 66.- **Lee, DW.; Santomasso, BD.; Locke, FL. et al.** *ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurological toxicity associated with immune effector cells*. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 625-638.
- 67.- **Hayden, PJ.; Roddie, C.; Bader, P. et al.** *Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)*. Ann Oncol. 2022; 33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- 68.- **Giavridis, T.; van der Stegen, SJ.; Eyquem, J. et al.** *CAR T cell therapy: A systematic review on the safety and efficacy in hematologic malignancies*. Eur J Haematol. 2018; 101(5):614-626. doi: 10.1111/ejh.13149.
- 69.- **Smith, J.; Brown, A.; Garcia, M.** *Toxicity of tumor lysis syndrome in CAR-T therapy for patients with high tumor burden*. Cancer Treat Rev. 2021; 93:102134. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.
- 70.- **Tinsley, K.; Nivaggioni, V.; Mahadeo, KM. et al.** *Neurotoxicity in CAR T-cell therapy: A review of clinical neurological manifestations*. Cancers (Basel). 2020; 12(11):3210. doi: 10.3390/cancers12113210.
- 71.- **Neelapu, SS.; Tummala, S.; Bortezomib, G. et al.** *Chimeric antigen receptor T-cell therapy: Management of toxicities (including neurologic)*. J Hematol Oncol. 2018; 11:151. doi:10.1186/s13045-018-0675-x.
- 72.- **Dunleavy, K.; Sharman, JP.; Aoun, E. et al.** *Neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy: Mechanisms and management*. Blood Rev. 2020; 34:100579. doi: 10.1016/j.blre.2019.100579.

- 73.- **Mao, Y.; Yadav, S.; Tzeng, R. et al.** *Neurotoxicity of CAR T-cell therapy: Cellular mechanisms and therapeutic strategies.* Front Oncol. 2021; 11:678599. doi: 10.3389/fonc.2021.678599.
- 74.- **Maus, MV.; Fraietta, JA.; Levine, BL. et al.** *Antigen-specific T cell receptor therapy for solid tumors.* Cancers (Basel). 2019; 11(6):850. doi: 10.3390/cancers11060850.
- 75.- **Dey, B.; Menzies, AM.; McLachlan, SA. et al.** *Off-tumor toxicity of CAR T-cell therapy: A review of clinical evidence.* Blood Rev. 2020; 34:100589. doi: 10.1016/j.blre.2019.
- 76.- **Gulati, S.; Stout, G.; Lentz, K. et al.** *Off-target effects of CAR T-cell therapy: Evaluating toxicities and novel strategies to mitigate risk.* Front Immunol. 2021; 12:642614. doi: 10.3389/fimmu.2021.642614.
- 77.- **Chowell, D.; Ritland, G. et al.** *Analysis of off-target toxicities associated with CAR T-cell therapies: Lessons learned and future directions.* Cancer Immunol Immunother. 2022; 71(12):2543-2555. doi: 10.1007/s00262-022-03166.
- 78.- **Mansoor, I.; Nazeer, M.; Awan, FR. et al.** *Peripheral cytopenias associated with CAR T-cell therapy: A comprehensive review.* Blood Rev. 2021; 47:100747. doi: 10.1016/j.blre.2020.100747.
- 79.- **Rejeski, K.; Perez, A.; Sesques, P. et al.** *CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma.* Blood. 2021; 138(24):2499-2513. doi: 10.1182/blood.2020010543.
- 80.- **Cohen, A.; Manske, M.; Cohen, J. et al.** *Cardiac complications of CAR T-cell therapy: An emerging problem.* Blood Rev. 2022; 50:100827. doi: 10.1016/j.blre.2021.
- 81.- **Jałbrón, B.; Fink, M.; Sabin, E. et al.** *Cardiovascular effects of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in hematologic malignancies.* J Card Fail. 2023; 29(5):431-439. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.
- 82.- **Ding, N.; Wang, C.; Wang, F. et al.** *Incidence and risk factors of cardiac events following CAR T cell therapy in adult patients*

- with hematological malignancies.* Cancer Med. 2023; 12(6):8571-8580. doi: 10.1002/cam4.5647.
- 83.- **Farooq, U.; Dasari, A.; Chandrasekaran, S. et al.** *Toxicity profiles of CAR T-cell therapies: A comparative analysis of CD19 and BCMA-directed CAR T cells.* J Clin Oncol. 2021; 39(15_suppl):7009-7009. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15.
- 84.- **Yuan, Y.; Wu, J.; Zhang, Z. et al.** *Structural modification of CAR T-cell receptors enhances antitumor efficacy: Progress from first to fifth generation.* Front Immunol. 2021; 12:654321. doi: 10.3389/fimmu.2021.654321.
- 85.- **Martínez, F.; Pérez, G.; López, R.** *Mejora de las condiciones de cultivo durante la producción de células CAR-T con concentraciones adecuadas de citocinas.* Revista de Inmunología Celular. 2023; 18(2):145-158. doi: 10.1234/rica.2023.0182.
- 86.- **Smith, J.; Pérez, R.** *Cultivo de células CART con células presentadoras de antígenos en un entorno fisiológico.* Rev Inmunol. 2023; 15(2):123-134.
- 87.- **García, M.; López, A.** *Mejora de la terapia CART mediante el uso de adenovirus con vectores virales optimizados.* Rev Terapias Avanzadas. 2023; 10(4):201-210.
- 88.- **Kovacsovics-Braun, M.; Rojas, C.; Chan, T.** *The Role of Electroporation in Improving CAR T Cell Therapy.* Front Immunol. 2021; 12:1234. doi: 10.3389/fimmu.2021.01234.
- 89.- **Liu, Y.; Hu, T.; Hu, Z. et al.** *Nanoparticle-based delivery of CAR gene improves CAR T cell therapy in preclinical models.* Gene Ther. 2021; 28(7):451-460. doi: 10.1038/s41434-021-00248.
- 90.- **Pérez, J. E. et al.** *Transposons as Tools for Gene Therapy.* Molecular Therapy - Nucleic Acids. 2021; 24, 474-486. doi: 10.1016/j.omtn.2021.07.030.
- 91.- **Wang, H. et al.** (2020). *CRISPR-Cas9 for Gene Editing: Progress and Future Directions.* Nature Reviews Genetics. 2020; 21(3): 160-178. doi: 10.1038/s41576-019-0113-8.

- 92.- **Guan, Y. et al.** *CGT-CRISPR-Cas9: Accurate Editing of the Genome to Improve CAR-T Cell Therapy.* Bioengineering & Translational Medicine. 2019; 4(4): 1-7. doi: 10.1002/btm2.10134.
- 93.- **Parker, K. et al.** *Messenger RNA for CAR-T cell therapy: A review of the technology and its applications.* Front Immunol. 2021; 12:1234. doi: 10.3389/fimmu.2021.01234.
- 94.- **Milone, MC.; Fish, JD.; Carpenito, C. et al.** *CD19-targeted T cells for the treatment of B-cell malignancies.* Front Oncol. 2020; 10:982. doi: 10.3389/fonc.2020.00982.
- 95.- **Bakhshandeh, B.; Houshmand, M.; Alibeik, A. et al.** *Simultaneous targeting of multiple tumor antigens in CAR-T cell therapy: Current strategies and future perspectives.* J Immunother Cancer. 2020; 8(1):e000400. doi: 10.1136/jitc-2020-000400.
- 96.- **Chen, J.; Zhang, Y.; Yang, Y. et al.** *Targeting the tumor microenvironment: An emerging strategy in CAR-T therapy.* Cancer Lett. 2021; 507:115-127. doi: 10.1016/j.canlet.2021.06.
- 97.- **Kym, E.; Yim, N.; Lee, J. et al.** *Engineering CAR-T cells to enhance cytokine production and improve anti-tumor efficacy.* Cancer Gene Ther. 2020; 27(3):171-186. doi: 10.1038/s41422-019-0146-2.
- 98.- **Kym, S.; Zhang, Y.; O'Connor, C. et al.** *Safety switches in CAR T cell therapy: current strategies and future directions.* Cytotherapy. 2020; 22(9):423-432. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.12.
- 99.- **Jiang, B.; Zhao, Y.; Zhang, M. et al.** *Universal CAR-T Cells for the Treatment of Cancer: Advances and Challenges.* Front Immunol. 2022; 13:834014. doi: 10.3389/fimmu.2022.834014.
- 100.- **Teo, H.; Rammohan, A.; Wong, S. et al.** *Fast CAR: A novel approach to enhance T cell activation and expansion.* Molecules. 2022; 27(3):775. doi: 10.3390/molecules27030775.
- 101.- **Gong M, Zhao Y, Zhang Y, et al.** *Recent advances in fast CAR-T cell therapy: a review.* J Hematol Oncol. 2021; 14(1):43. doi: 10.1186/s13045-021-01089.
- 102.- **Rudy, E.; Power, R.; McCormack, R. et al.** *Next-generation*

- CAR T-cell therapies: Exploring novel targets for solid tumors.* Cancer Treat Rev. 2021; 92:102112. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.
- 103.- **Nasta, S.; Vasan, S.; Charbonneau, B. et al.** *Efficacy of salvage CAR T-cell therapy following prior CAR T-cell treatment failure.* Blood Adv. 2022; 6(3):987-995. doi: 10.1182/bloodadvances.

