

El reto de aplicación de la terapia con linfocitos T modificados por ingeniería genética al tratamiento de tumores de órgano sólido: Una mirada transversal al panorama de ensayos clínicos (2003-2022)

The challenge of applying genetically engineered T lymphocyte therapy to the treatment of solid organ tumors: a cross-sectional look at the clinical trial landscape (2003-2022)

*Correspondencia:

irene.solana@salud.madrid.org

Cam. del Molino, 2, 28942 Fuenlabrada, Madrid, España. Teléfono [34] 916006000

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: Noviembre 21, 2022

Aceptado: Febrero 14, 2023

Publicado: Abril 4, 2023

Editor: Dra. Lorena Sandoya


Membrete bibliográfico:


Solana I. El reto de aplicación de la terapia con linfocitos T modificados por ingeniería genética al tratamiento de tumores de órgano sólido: Una mirada transversal al panorama de ensayos clínicos (2003-2022) Revista Oncología (Ecuador) 2023;33(1):18-30.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/640>

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER-ECUADOR.

 Copyright 2023, Irene Solana López. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución, citando la fuente original y el autor.

Irene Solana López ¹ *  David Gutiérrez Abad ¹, Ana Manuela Martín Fernández de Soignie ¹, Nadia Sánchez Baños ¹, Carlos de Zea Luque ¹, Fátima Escalona Martín ¹, Carmen Pantín González ¹, Elia Martínez Moreno ¹, Beatriz Losada Vila ¹, Diego Malón Giménez ¹, Ignacio Juez Martel ¹, Laura Rodríguez Lajusticia ¹, Julia Calzas Rodríguez ¹, Juan Antonio Guerra Martínez. ¹

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

Resumen

La terapia con linfocitos T modificados genéticamente se basa en la inducción de la expresión de receptores quiméricos CAR o TCR en la membrana de los linfocitos T extraídos del suero del paciente. Estos receptores están diseñados para el reconocimiento específico de antígenos tumorales. En hematología, la FDA aprobó en el 2017 la primera terapia con linfocitos T-CAR. En el caso de los tumores de órgano sólido, se han probado numerosos fármacos en ensayos clínicos sin resultados concluyentes. Este artículo consiste en una revisión al panorama de los ensayos clínicos con T-CAR/T-TCR para el tratamiento de tumores de órgano sólido para analizar dónde se encuentra actualmente esta terapia en su desarrollo, sus límites y desafíos, y si existen aspectos teóricos, prácticos y fundamentos preclínicos destinados a superarlos. Se encontraron 297 ensayos publicados desde 2003 en ClinicalTrials.gov de NIH, desarrollados en 15 países, principalmente China (51.9%) y EE. UU. (39.4%). El receptor CAR fue utilizado en 84.8% y TCR en 15.2%. Solo el 2.7% estaba en la fase 2 o 2/3, solo el 14.5% se reportó como completado o terminado, y solo el 3.4% tenía resultados publicados. Estos datos respaldan la conclusión de que el fortalecimiento de la fase preclínica es necesario antes

de lograr un enfoque exitoso utilizando la terapia T-CAR/T-TCR para el tratamiento de tumores de órgano sólido.

Palabras clave:

DeCS: Inmunoterapia Adoptiva; Receptores, Antígeno, Célula T, alfa-beta; inmunoterapia; Oncología medica; Ensayos controlados aleatorios como tema.

DOI: 10.33821/640

Abstract

Genetically engineered T-lymphocyte therapy is based on the induction of the expression of chimeric CAR or TCR receptors on the membrane of T-lymphocytes extracted from the patient's body. These receptors are designed for specific recognition of tumor antigens. In hematology, the FDA approved 2017 as the first therapy with T-CAR lymphocytes. In the case of solid organ tumors, numerous drugs have been tested in clinical trials without conclusive results. We have therefore conducted a review of the landscape of clinical trials with T-CAR/T-TCR for the treatment of solid organ tumors to analyze where this therapy is currently in its development, its limits, and challenges, and whether there are theoretical or preclinical foundations aimed at overcoming them. We found 297 trials published since 2003 in NIH's ClinicalTrials.gov, developed in 15 countries, mainly China (51.9%) and the USA (39.4%). The CAR receiver was used in 84.8% and TCR in 15.2%. Only 2.7% were in phase 2 or 2/3, only 14.5% were reported as completed or finished, and only 3.4% had published results. These data support the conclusion that preclinical phase strengthening is necessary before achieving a successful approach using T-CAR/T-TCR therapy for treating solid organ tumors.

Introducción

La terapia con linfocitos T modificados genéticamente consiste en extraer linfocitos T CD8 del paciente para transformarlos in vitro y dirigir su capacidad citotóxica, concretamente contra las células tumorales. En el laboratorio se induce la expresión de un receptor quimérico T-CAR o T-TCR en la membrana plasmática del linfocito. Estos receptores están diseñados para el reconocimiento específico de un antígeno tumoral, por lo que esta terapia se engloba tanto dentro de la inmunoterapia como de las terapias celulares dirigidas. Mientras que el receptor quimérico CAR reconoce antígenos de membrana situados en la superficie de la célula tumoral, el receptor quimérico TCR lo hace a través del complejo primario de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-I) de tal forma que reconoce antígenos citoplasmáticos que han sido previamente procesados por el sistema de retículo endoplásmico intracelular lisosomal [1, 2].

La terapia con linfocitos T CAR es ampliamente conocida por sus buenos resultados en el tratamiento de tumores hematológicos. Sin embargo, se han diseñado estrategias para tratar tumores de órgano sólido que emplean linfocitos CAR-T y linfocitos TCR-T [2].

Los receptores quiméricos se componen de tres dominios: un fragmento variable extracelular de cadena única (scFv) (responsable del reconocimiento del antígeno), un entorno

transmembrana (que cumple funciones de anclaje a la membrana de las células T y transducción de señales) y una porción intracelular que consiste principalmente en un subdominio tirosina-quinasa conocido como ITAM (motivo de activación basado en tirosina inmunorreceptor), responsable de la transducción de la cascada de señalización. Según la complejidad del dominio intracelular, se distinguen cuatro generaciones de receptores quiméricos según se añadan al subdominio ITAM (primera generación) uno o dos subdominios coestimuladores (segundo y tercero) y sistemas de liberación de sustancias como citocinas o anticuerpos (cuarta generación) [3].

Los linfocitos T activados inducen la secreción de citocinas, inician su proliferación e inician mecanismos de citotoxicidad (secreción de granzima y perforina e inducción de apoptosis por vía Fas/Fas-L o TNF/TNF-R) y quimiotaxis. Además, se activan otras células del sistema inmunitario, como los linfocitos T CD4, los macrófagos o las células asesinas naturales [4].

En el tratamiento de tumores hematológicos, la FDA ha aprobado terapias con linfocitos CAR T desde 2017. En tumores de órgano sólido, se han utilizado numerosos fármacos en las primeras fases de ensayos clínicos sin éxito hasta la fecha [5]. Sin embargo, nuevos ensayos clínicos continúan intentando aplicar esta terapia celular con enorme potencial al campo de la oncología. Surge entonces la interrogante de en qué punto se encuentra esta terapia en el momento actual respecto al tratamiento de los tumores de órgano sólido, cuáles son sus límites y desafíos y si existen fundamentos teóricos o preclínicos postulados destinados a superarlos.

Materiales y métodos

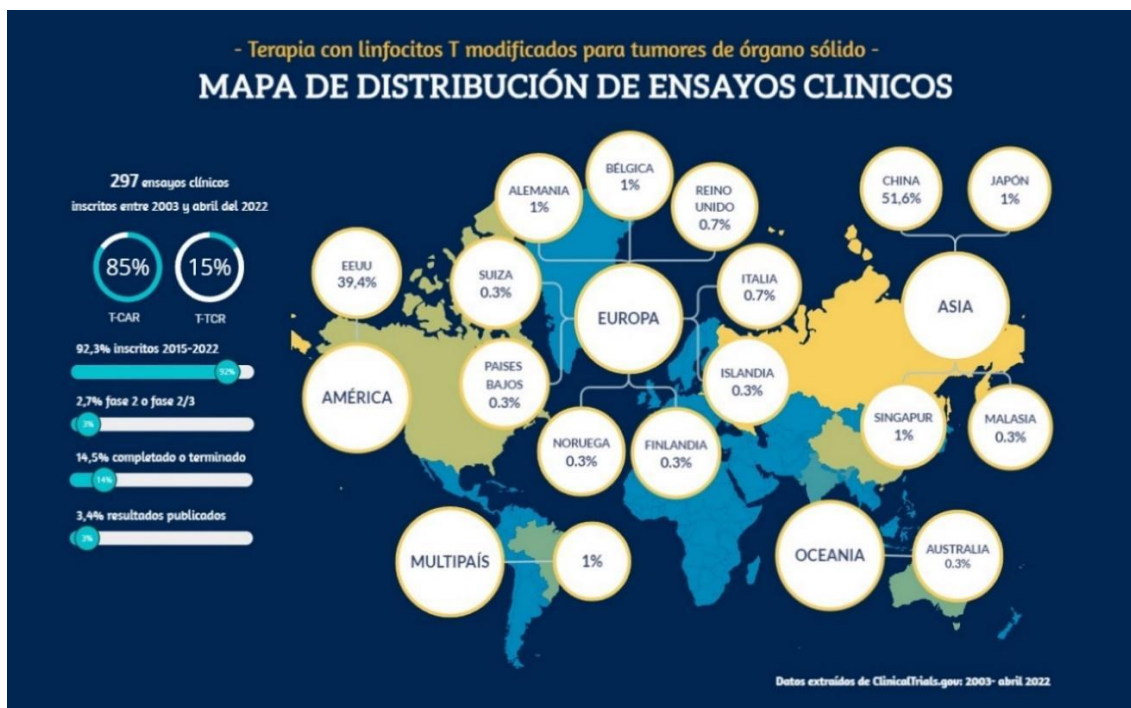
Se seleccionaron ensayos clínicos sobre el uso de T-CAR/T-TCR para el tratamiento de tumores de órgano sólido registrados en ClinicalTrials.gov de los NIH (CTgov, Bethesda, MD, EE. UU.). El primer ensayo identificado para esta indicación data de 2003. Los datos se recopilaron hasta abril de 2022. Se recopiló información sobre el país donde se desarrolló la prueba, el receptor que utilizó el objetivo antigénico, el órgano involucrado, la fase del ensayo y el estado. y resultados de ensayos clínicos. El análisis descriptivo se realizó mediante el programa IBM-SPSS versión 25.0.

Resultados

Se identificaron un total de 297 ensayos distribuidos en 15 países (Figura 1). De ellos, los porcentajes más significativos se dieron en China (154 ensayos clínicos, 51.9%) y Estados Unidos (117; 39.4%). Se encontraron tres ensayos clínicos (1%) con participación de múltiples países. El primer ensayo clínico registrado con la aplicación de T-CAR/T-TCR en un órgano sólido data de 2003. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos (92.3%) se escribieron entre 2015 y 2022. El año con mayor número de estudios inscritos fue 2020 (52; 17.5%). En total se realizaron 92,6% (275) en población adulta, 18 (6.1%) en pediatría y 1.3% (4) en ambas poblaciones (Figura 2).

Del total de 297 ensayos clínicos, 252 (84.8%) utilizaron el receptor CAR, mientras que 45 (15.2%) utilizaron el receptor TCR (Figura 1). Se identificaron un total de 69 dianas antigénicas diferentes, siendo las más frecuentes la mesotelina (10.8 %), GPC3 (7.4 %), EGFR (6.4 %), GD2 (6.4 %), HER2 (5.7 %), varias dianas (5.1 %), B7H3 (3.7%) y CEA (3.4%) (Tabla 1, figura 2). El 34,7% de los ensayos clínicos (103) se diseñaron para incluir múltiples órganos con la misma diana antigénica. El resto de ensayos clínicos fueron órgano-específicos, destacando por orden de frecuencia: SNC (49, 16.5%), hígado (30, 10.1%), pulmón (17, 5.7%), páncreas 12 (4%) y colorrectal 12 (4 %) (Cuadro 2, Figura 2).

Figura 1. Mapa de distribución por países de ensayos clínicos con T-CAR/T-TCR para órgano sólido.



En cuanto a la fase del ensayo clínico, 31 (10.4%) fueron fase 1 temprana, 176 (59.3%) fase 1, 68 (22.9%) fase 1-2, 7 (2.4%) fase 2 y 1 (0.3%) fase 3. En 13 estudios (4.4%), esta clasificación no fue aplicable; la mayoría eran estudios destinados a encontrar nuevas dianas antigénicas (Figura 1).

En cuanto al estado de los ensayos clínicos, el 49.5% (147) figuraban como "reclutando". Veinte (6.7%) estaban activos, pero no estaban reclutando, 19 (6.4%) aún necesitaban reclutar y 1 (0.3%) se inscribió por invitación. De 50 (16.8%), el estado actual aún requiere ser descubierto. Cuatro (1,3 %) figuraron como "suspendidos" y 13 (4.4 %) como "retirados". Solo 24 (8.1%) aparecían como completados y 19 (6,4%) como terminados. De ellos, solo 10 (3.4%) habían publicado sus resultados (Figura 1).

Figura 2 . Población, órganos y dianas moleculares de los ensayos clínicos

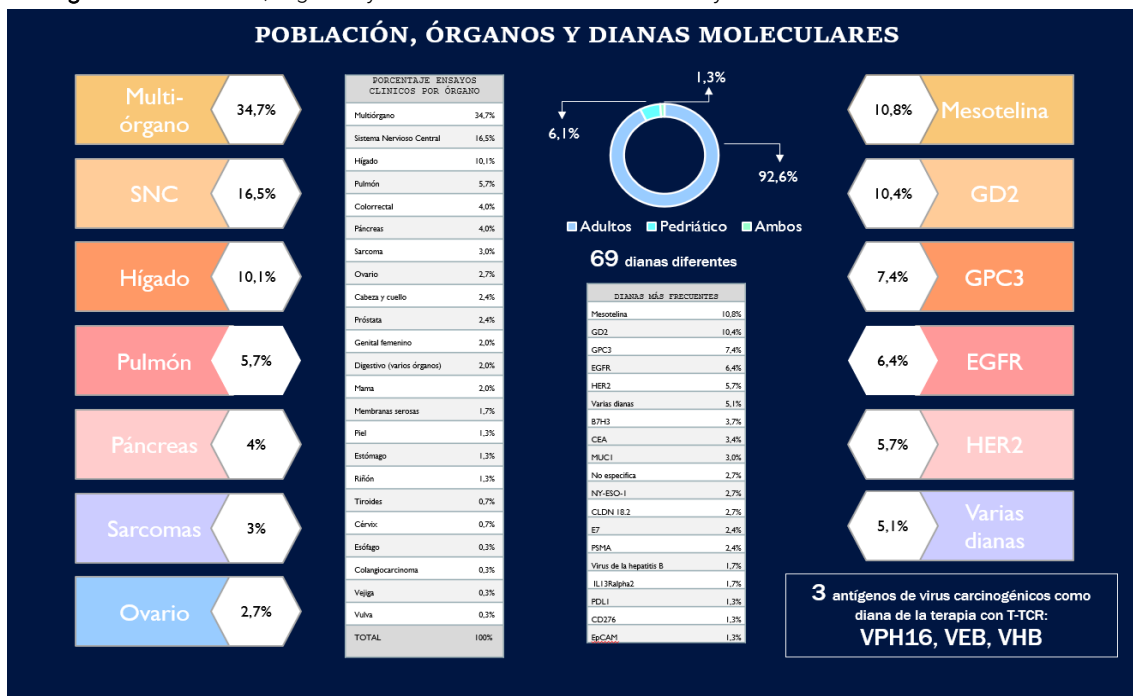


Tabla 2. Órganos diana en ensayos de inmunoterapia celular adoptiva

Órgano	Frecuencia	%	Órgano	Frecuencia	%
multiórgano	103	34.7%	genitales femeninos	6	2.0%
Sistema nervioso central	49	16.5%	mesotelioma	5	1.7%
Hígado	30	10.1%	Riñón	4	1.3%
Pulmón	17	5.7%	Estómago	4	1.3%
Páncreas	12	4.0%	Pelo	4	1.3%
colorrectal	12	4.0%	Tiroides	2	0.7%
Sarcoma	9	3.0%	cuello uterino	2	0.7%
Ovario	8	2.7%	Vulva	1	0.3%
Próstata	7	2.4%	colangiocarcinoma	1	0.3%
Cabeza y cuello	7	2.4%	Esófago	1	0.3%
Madre	6	2.0%	Vejiga	1	0.3%
Digestivo (varios órganos)	6	2.0%			

Total 297, 100%

Discusión

Los linfocitos T modificados genéticamente constituyen un avance irrefutable en el campo de la biotecnología, cuyo desarrollo, iniciado en la última década del siglo XX, se ha potenciado en el siglo XXI. Tras los buenos resultados en hematología, la terapia con linfocitos T modificados por ingeniería genética se ha posicionado como una herramienta de verdadero potencial.

Actualmente, hay seis medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de tumores hematológicos: tisagenlecleucel (Kymriah®), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), isocabtagene maraleucel (Breyanzi®), idecabtagene vicleucel (Abecma®), y ciltacabtagene autoleucel (Carvykti™) [5] (Tabla 3).

En el campo de los tumores de órgano sólido, sin embargo, aún no se ha encontrado la clave para hacer de esta terapia un enfoque eficaz y seguro, y no hay medicamentos aprobados para esta indicación. Como muestran los resultados de este trabajo, hasta la fecha se han puesto en marcha al menos 297 ensayos clínicos. Sin embargo, en el motor de búsqueda utilizado, NIH's ClinicalTrials.gov, solo se publican los resultados de los diez ensayos enumerados en la Tabla 4. Los resultados de otros ensayos pueden haber sido publicados en otros medios. Asimismo, no todos los ensayos clínicos disponibles han sido publicados en esta plataforma.

Tabla 3. Medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de tumores hematológicos .

Año	Tipo de receptor	Nombre	Patología
2017	T-COHE CD19	Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Leucemia linfocítica aguda refractaria > 25 años, linfoma difuso de células B grandes refractario, linfoma folicular después de al menos 2 líneas de tratamiento.
2017	T-COHE CD19	axicabtagén (Yescarta®)	ciloleucel Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) Linfoma primario de células B del mediastino Linfoma de células B de alto grado DCLB resultante de un linfoma folicular Linfoma folicular después de al menos 2 líneas de tratamiento
2020	T-COHE CD19	brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)	Linfoma de células del manto después de al menos 2 líneas de tratamiento
2020	T-COHE CD19	isocabtageno (Breyanzi®)	maraleucel Linfoma de células B grandes en adultos, después de al menos 2 líneas de tratamiento
2020	T-COHE BCMA	idecabtageno (Abecma®)	vicleucel Mieloma múltiple, tras al menos 4 líneas de tratamiento
2022	T-COHE BCMA	ciltacabtagene (Carvykti™)	autoleucel Mieloma múltiple, tras al menos 4 líneas de tratamiento

Tabla 4. Resumen de las características de los ensayos clínicos cuyos resultados han sido publicados en ClinicalTrials.gov de los NIH.

Registro NCT	Año	País	Fase	Receptor y diana antigénica	Patología
2280811	2014	EEUU	1-2	T-TCR anti-E6	Tumores relacionados con el VPH
2588612	2015	EEUU	1	T-TCR anti-NY-ESO-1	Cáncer de pulmón
3937791	2019	EEUU	2	T-TCR anti-E7	Tumores genitales femeninos relacionados con el VPH
4015336	2019	EEUU	2	T-TCR anti-E7	Tumores de cabeza y cuello relacionados con el VPH
924287	2009	EEUU	1-2	anti-HER2 T-CAR	Tumores multiorgánicos, HER2+
1460901	2011	EEUU	1	T-CAR antiGD2	Tumores del SNC en la población pediátrica
2761915	2016	Reino Unido	1	T-CAR antiGD2	tumores del SNC
1454596	2011	EEUU	1-2	CAR-T anti-EGFRvIII	tumores del SNC
2664363	2016	EEUU	1	CAR-T anti-EGFRvIII	tumores del SNC
3330834	2017	China	1	T-CAR anti PDL1	tumores pulmonares

En el año 2017, Lim W. et al. establecieron la base teórica de por qué es un desafío aplicar linfocitos T genéticamente modificados para tratar tumores de órgano sólido. Estos autores señalan cinco puntos problemáticos en el proceso de acción in vivo de la terapia T-CAR/T-TCR que deben tenerse en cuenta en la fase preclínica del diseño del fármaco si se quiere lograr el tratamiento adecuado [6], desde el transporte del Linfocito T al lecho tumoral, su migración a través del parénquima neoplásico, supervivencia en el microambiente tumoral, especificidad en el reconocimiento, persistencia y proliferación y control de la actividad tumoral [7].

Si bien el transporte no es un problema para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, en el caso de tumores sólidos, la célula T modificada debe poder extravasarse a través del endotelio tumoral neovascular y el parénquima fibroso. Sin embargo, algunos tumores desarrollan mecanismos de supresión de señales de citoquinas que contribuyen a la quimiotaxis de linfocitos [8].

Para mejorar el transporte, se ha estudiado en fase preclínica la inducción de la expresión de moléculas de adhesión en linfocitos T específicas para el reconocimiento de proteínas selectivas del endotelio vascular tumoral. Ejemplos de ello son la inducción de la molécula de adhesión CD6 cuyo ligando es ALCAM, una proteína que se expresa en el endotelio vascular tumoral originado por glioblastomas, o la inducción de la expresión de CCR2, que ha demostrado aumentar los anti-GD2 (tratamiento de glioblastomas) y anti-mesotelina (tratamiento del mesotelioma) CAR T-CAR T-migración de linfocitos [9, 10].

El entorno adverso de citocinas y la regulación a través del punto de control pueden desencadenar anergia y apoptosis de los linfocitos. Además, el tumor compite con los linfocitos T por los suministros metabólicos. Por lo tanto, lograr la supervivencia de los linfocitos T en el microambiente tumoral es otro desafío importante. En la literatura se postula dotar a los linfocitos T modificados de la capacidad de remodelar el microambiente a través

del sistema synNotch (estas células dotadas de la capacidad de producir citocinas se conocen como "TRUCKs": células T redirigidas para Universal Cytokine Killing) fusionando receptores para señales supresoras con dominios intracelulares estimulantes en el linfocito modificado o combinando la terapia T-CAR/T-TCR con inhibidores de puntos de control [8].

En cuanto a la proliferación, la respuesta proliferativa efectiva es el mejor predictor de la eficacia clínica. Sin la adición de dominios coestimuladores en la porción intracelular del receptor, no se observa proliferación, persistencia o eficacia clínica de células T, ni in vitro ni in vivo. Además, los genes se pueden transferir para alargar los telómeros, introducir mecanismos de modulación del agotamiento de las células T (como la eliminación de la expresión de PD1) o impulsar el metabolismo de los linfocitos [8].

La identificación de antígenos tumorales efectivos que simultáneamente tengan suficiente poder discriminatorio entre el propio tejido y el tejido tumoral es uno de los desafíos de diseño significativos de la terapia con linfocitos T. Hasta la fecha, se han informado toxicidades en varios ensayos clínicos. Los efectos graves se derivan de la expresión en los tejidos del huésped de antígenos similares a los expresados en el tumor, de modo que se produce una reacción cruzada idéntica a la enfermedad de injerto contra huésped. Además, muchos antígenos de tejidos tumorales particulares se expresan heterogéneamente solo en una subpoblación de células tumorales. Este sería el caso del antígeno EGFR-viii que se encuentra en el glioblastoma [4].

De los ensayos clínicos analizados en este estudio, el ensayo NCT03330834 (2017, China, T-CAR anti-PDL1 para el tratamiento del cáncer de pulmón) tuvo que finalizarse debido a una toxicidad grave después de reclutar al primer y único paciente. La toxicidad fue un síndrome de liberación de citocinas que desencadenó una neumonitis intersticial de grado 4 y requirió ingreso en la UCI. El ensayo NCT02664363 (2016, EE. UU., HRCT anti-EGFRvIII para tumores del SNC) reclutó a tres pacientes antes de finalizar debido a la falta de financiación; dos desarrollaron psicosis de grado 3 y toxicidad muscular de grado 3. Sin embargo, esta toxicidad no se registró en el ensayo clínico NCT01454596 para la misma diana, donde el único efecto adverso profundo relacionado con el tratamiento informado fue un caso de hipoxia.

Los resultados del ensayo NCT02761915 (2016, Reino Unido, T-CAR anti-GD2 para el tratamiento del neuroblastoma en la población pediátrica) fueron publicados por Straathof, K. et al. (2020), concluyeron que el ensayo había transcurrido sin fenómenos de toxicidad cruzada. Sin embargo, aún es necesario obtener los resultados de respuesta clínica deseados [11]. Sin embargo, se documentaron tres muertes en el ensayo clínico NCT01460901 (2011, EE. UU.) para la misma molécula, y no se especifica la causa.

El ensayo NCT00924287 (2009, EE. UU., T-CAR anti-HER2, multiorgánico) tuvo que ser finalizado debido a la muerte del primer paciente reclutado por fallo multiorgánico en el contexto de un síndrome de liberación de citoquinas. En el ensayo NCT02588612 (2015, EE. UU., T-TCR NY-ESO-1, pulmón) 4, los cinco pacientes incluidos sufrieron efectos adversos graves, incluido el síndrome de liberación de citocinas y neumonitis, encefalopatía, hemorragia intracraneal y dificultad respiratoria. Por último, en el ensayo NCT02280811 (2014, EE. UU., T-TCR anti-E6 para el tratamiento de tumores relacionados con el VPH), se registraron hemorragias alveolares, neutropenia febril e infecciones entre los efectos adversos de grado 3 o superior.

Otros ensayos clínicos no figuran en el motor de búsqueda ClinicalTrials.gov de los NIH, pero también han informado toxicidades graves en la literatura. Un ejemplo es el ensayo T-CAR anti-CAIX (anhidrasa carbónica IX) para el carcinoma renal, que causó toxicidad hepática en 4/8 de los pacientes inscritos debido a la expresión basal de CAIX en el epitelio de los conductos biliares [12].

Asimismo, se han publicado casos de toxicidad grave relacionados con la terapia T-CAR; por ejemplo, en el tratamiento con T-CAR anti-CEACAM5, un paciente sufrió neumonitis secundaria a una reacción cruzada con una proteína similar expresada en el epitelio pulmonar [13]. Además, debido a la reacción cruzada contra el epitelio pulmonar, la terapia CAR T anti-HER2 aplicada en el tratamiento de un paciente con cáncer colorrectal causó neumonitis aguda que finalizó en exitus [14].

Entre las estrategias para mejorar el reconocimiento específico del antígeno tumoral se encuentran los circuitos "and-gate" (una combinación particular de dos o más antígenos para activar el linfocito), "not-gate" (variedad en un mismo linfocito de un CAR activador a un antígeno ("antígeno asesino") con un CAR inhibidor (iCAR) para un segundo antígeno ("antígeno dominante"), "or-gate" (dos dominios de reconocimiento de antígeno independientes) y estrategias de densidad/afinidad (es decir, que el linfocito solo se activa cuando se enfrenta a tejidos con una alta densidad del antígeno diana) [1, 2, 6].

Finalmente, el quinto y último reto consiste en el control del linfocito T una vez administrado. Existen numerosos casos informados de efectos adversos graves secundarios a la terapia CAR-T/TCR-T, algunos de los cuales son fatales, lo que indica el enorme potencial de acción de los linfocitos T una vez activados [3]. Además, el microambiente tumoral adverso hace que para lograr una respuesta clínica en el tratamiento de tumores de órgano sólido sea necesario diseñar linfocitos T potentes, lo que aumenta el riesgo de toxicidad [6]. El problema es que una vez que se infunde el linfocito T modificado al paciente, este funciona de forma autónoma, por lo que es fundamental proporcionar el linfocito en la fase de diseño de los sistemas de control [3]. Un ejemplo de esto son los interruptores de apoptosis (como iCasp9) o la expresión de dominios extracelulares de objetivos de anticuerpos monoclonales para que la infusión del anticuerpo en el paciente pueda lograr la apoptosis de los linfocitos (por ejemplo, EGFR y cetuximab). [6]. También hay fundamentos teóricos para las estrategias de control de retroalimentación; por ejemplo, es teóricamente posible diseñar circuitos de retroalimentación que respondan de forma autónoma al exceso de producción de otras moléculas, por ejemplo, citocinas como la IL-6 [6]. Esta interleucina forma parte de la base fisiopatológica de las reacciones adversas típicas de la terapia CAR-T, que son el síndrome de liberación de citocinas y la encefalopatía relacionada con CAR-T [3]. Por lo tanto, un exceso de IL-6 podría hacer que el linfocito T dotado del sistema regulador entrara en apoptosis para evitar toxicidades graves [6].

Conclusiones

Los linfocitos T modificados por ingeniería genética constituyen una tecnología avanzada de amplio potencial que, sin embargo, aún no ha encontrado la clave para postularse como una terapia a considerar en la práctica clínica diaria para el tratamiento de los tumores de órgano sólido. Los resultados de la búsqueda realizada en NIH's ClinicalTrials.gov (297 ensayos en

Nota del Editor

La Revista Oncología (Ecuador) permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

todo el mundo, 69 dianas, toxicidades importantes, escasa finalización de los mismos y escasa publicación de resultados) sugieren que continúa siendo necesario el fortalecimiento de la fase preclínica para dar una respuesta exitosa a los retos expuestos en este artículo. No obstante, nos consta que más allá de los ensayos registrados en esta plataforma, se encuentran en marcha otros ensayos a nivel mundial, cada vez con mejor diseño molecular, cuyos resultados esperamos expectantes toda la comunidad científica.

Abreviaturas

CAR: receptor de antígeno quimérico.

Información administrativa

Archivos adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Expresiones de gratitud

No aplicable .

Contribuciones de autor

Irene Solana López: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyectos, redacción: revisión y edición.

Financiación

El investigador principal financió esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales.

Los datos están disponibles previa solicitud al autor correspondiente. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No se aplica a los estudios de revisión.

Consentimiento para publicación

No se aplica a los estudios que no publican imágenes explícitas, como tomografías computarizadas, resonancias magnéticas o imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de competencia o interés.

Referencias

1. Zhao L, Cao YJ. Engineered T-Cell Therapy for Cancer in the Clinic . *Front Immunol* . 2019 Oct 11;10:2250 . doi : 10.3389/fimmu.2019.02250. PMID: 31681259; PMCID: PMC6798078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>
2. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64-73. doi : 10.1056/NEJMra1706169. PMID: 29972754; PMCID: PMC7433347. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169>
3. Titov A, Petukhov A, Staliarova A, Motorin D, Bulatov E, Shuvalov O, Soond SM, Piacentini M, Melino G, Zaritskey A, Barlev NA. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities . *Cell Death Dis*. 2018 Sep 4;9(9):897. doi : 10.1038/s41419-018-0918-x. PMID: 30181581; PMCID: PMC6123453. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0918-x>
4. Yu S, Li A, Liu Q, Li T, Yuan X, Han X, Wu K. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2017 Mar 29;10(1):78. doi : 10.1186/s13045-017-0444-9. PMID: 28356156; PMCID: PMC5372296. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0444-9>
5. UPMC, Hillman cancer center, information for patients. FDA-Approved CAR T-cell Therapies. Available at: <https://hillman.upmc.com/mario-lemieux-center/treatment/car-t-cell-therapy/fda-approved-therapies>
6. Lim WA, June CH. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):724-740. doi : 10.1016/j.cell.2017.01.016. PMID: 28187291; PMCID: PMC5553442. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.016>
7. Knochelmann HM, Smith AS, Dwyer CJ, Wyatt MM, Mehrotra S, Paulos CM. CAR T Cells in Solid Tumors: Blueprints for Building Effective Therapies. *Front Immunol*. 2018 Jul 27;9:1740 . doi : 10.3389/fimmu.2018.01740. PMID: 30140266; PMCID: PMC6094980. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01740>
8. Brown MH, Dustin ML. Steering CAR T Cells into Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380(3):289-291. doi : 10.1056/NEJMcibr1811991. Retraction in: *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1286. PMID: 30650328. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1902526>
9. Moon EK, Carpenito C, Sun J, Wang LC, Kapoor V, Predina J, Powell DJ Jr, Riley JL, June CH, Albelda SM. Expression of a functional CCR2 receptor enhances tumor localization and tumor eradication by retargeted human T cells expressing a mesothelin-specific chimeric antibody receptor. *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 15;17(14):4719-30. doi : 10.1158/1078-0432.CCR-11-0351. Epub 2011 May 24. PMID: 21610146; PMCID: PMC3612507. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0351>
10. Craddock JA, Lu A, Bear A, Pule M, Brenner MK, Rooney CM, Foster AE. Enhanced tumor trafficking of GD2 chimeric antigen receptor T cells by expression of the chemokine receptor CCR2b. *J Immunother* . 2010 Oct;33(8):780-8. doi : 10.1097/CJI.0b013e3181ee6675. PMID: 20842059; PMCID: PMC2998197. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181ee6675>
11. Straathof K, Flutter B, Wallace R, Jain N, Loka T, Depani S, Wright G, Thomas S, Cheung GW, Gileadi T, Stafford S, Kokalaki E, Barton J, Marriott C, Rampling D, Ogunbiyi O, Akarca AU, Marafioti T, Ingloft S, Gilmour K, Al-Hajj M, Day W, McHugh K, Biassoni L, Sizer N, Barton C, Edwards D, Dragoni I, Silvester J, Dyer K, Traub S, Elson L, Brook S, Westwood N, Robson L, Bedi A, Howe K, Barry A, Duncan C, Barone G, Pule M, Anderson J. Antitumor activity without on-target off-tumor toxicity of GD2-chimeric antigen receptor T cells in patients with neuroblastoma. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 25;12(571):eabd 6169. doi : 10.1126/scitranslmed.abd 6169. PMID: 33239386. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd6169>

12. Lamers CH, Sleijfer S, van Steenbergen S, van Elzaker P, van Krimpen B, Groot C, Vulto A, den Bakker M, Oosterwijk E, Debets R, Gratama JW. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther* . 2013 Apr;21(4):904-12. doi : 10.1038/mt.2013.17. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423337; PMCID: PMC5189272.

<https://doi.org/10.1038/mt.2013.17>

13. Thistlethwaite FC, Gilham DE, Guest RD, Rothwell DG, Pillai M, Burt DJ, Byatte AJ, Kirillova N, Valle JW, Sharma SK, Chester KA, Westwood NB, Halford SER, Nabarro S, Wan S, Austin E, Hawkins RE. The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient preconditioning-dependent respiratory toxicity. *Cancer Immunol Immunother* . 2017 Nov;66(11):1425-1436. doi : 10.1007/s00262-017-2034-7. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28660319; PMCID: PMC5645435.

<https://doi.org/10.1007/s00262-017-2034-7>

14. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* . 2010 Apr;18(4):843-51. doi : 10.1038/mt.2010.24. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179677; PMCID: PMC2862534.

<https://doi.org/10.1038/mt.2010.24>