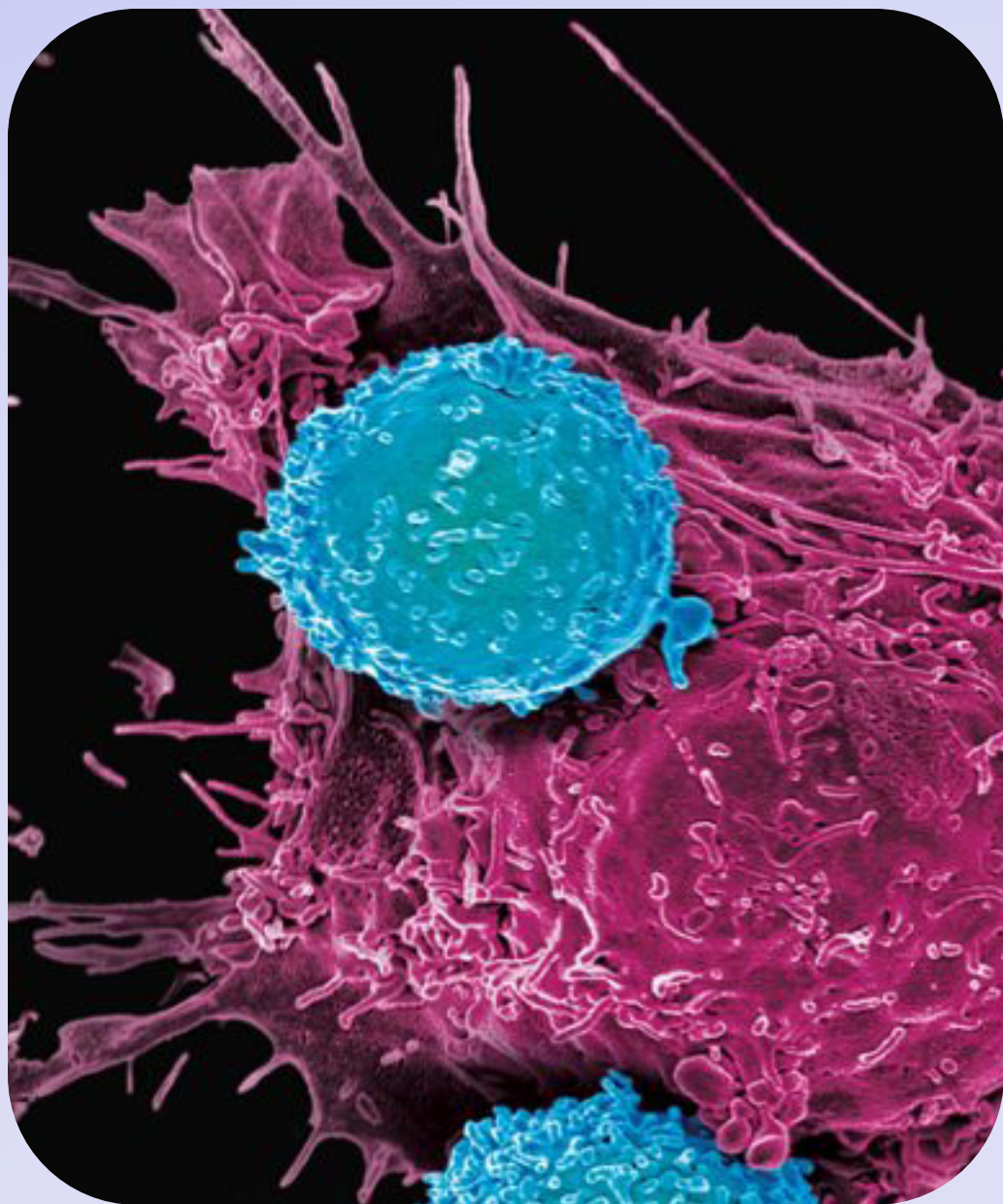


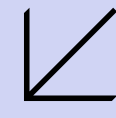
Terapia de células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T Cell Therapy)



JUL.2026



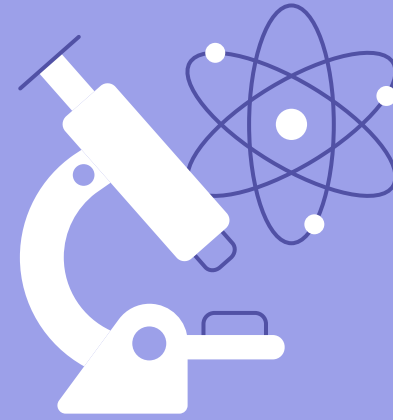
Terapia de células T con Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T Cell Therapy)



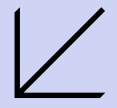
JUL.2026

En esta edición abordamos una tecnología con avances relevantes en el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes, que coloca al propio sistema inmunitario del paciente en el centro de la estrategia terapéutica. Este enfoque innovador favorece una acción dirigida y, potencialmente, más eficaz que las terapias convencionales. Dado que las perspectivas de desarrollo en este campo son ambiciosas, resulta fundamental mantener en el radar los avances y las innovaciones tecnológicas asociadas.

01



¿En qué consiste la terapia con CAR-T Cells^{1,2,3}?



La terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, Chimeric Antigen Receptor) es un enfoque de inmunoterapia adoptiva (debido a que se aprovecha el mismo sistema inmune del paciente), en el que las células T se modifican genéticamente para expresar receptores sintéticos que reconocen de forma selectiva ciertos antígenos expresados en una célula blanco. La esencia de la terapia con células CAR-T radica en su capacidad transformadora para redirigir las células inmunitarias del organismo con el fin de que ataquen y eliminen antígenos específicos.

01



Imagen generada con IA

Los receptores CAR se denominan quiméricos, debido a que combinan en un solo receptor la función de unión al antígeno y la función de activación de las células T. Los CAR contienen un dominio extracelular de reconocimiento de antígenos, derivado por lo general del fragmento variable de cadena única (scFv) de un anticuerpo. Este scFv está unido a uno o varios dominios de señalización intracelulares que inducen cascadas de señalización para la activación, la proliferación y la supervivencia de las células T.

La terapia con células CAR-T se han empleado como tratamiento contra el cáncer y enfermedades autoinmunes principalmente. El procedimiento consiste en extraer células T del organismo (ya sea del mismo paciente o un

02

donador) y en el laboratorio, estas células se modifican para que expresen los CAR de interés. Las células modificadas se denominan células CAR-T. Las células se multiplican (expanden) hasta alcanzar la cantidad de células requerida y, finalmente, se reinyectan en el torrente sanguíneo del paciente en donde se dirigen hacia las células blanco para promover su eliminación.

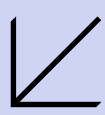
¹ Mayo clinic. CAR-T Cell Therapy. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/car-t-cell-therapy/about/pac-20585020>.

² Zhang X, et al. (2026) Advancements and expanding applications of CAR-T cell therapy. Front. Immunol. 17:1802718. doi: [10.3389/fimmu.2026.1802718](https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1802718).

³ Zheng, Z., Chen, Z., Zhang, Z. et al. Metabolic reprogramming of CAR-T cells: a multi-pronged strategy to conquer the immunosuppressive tumor microenvironment. Cell Commun Signal (2026). <https://doi.org/10.1186/s12964-026-02864-6>.

03

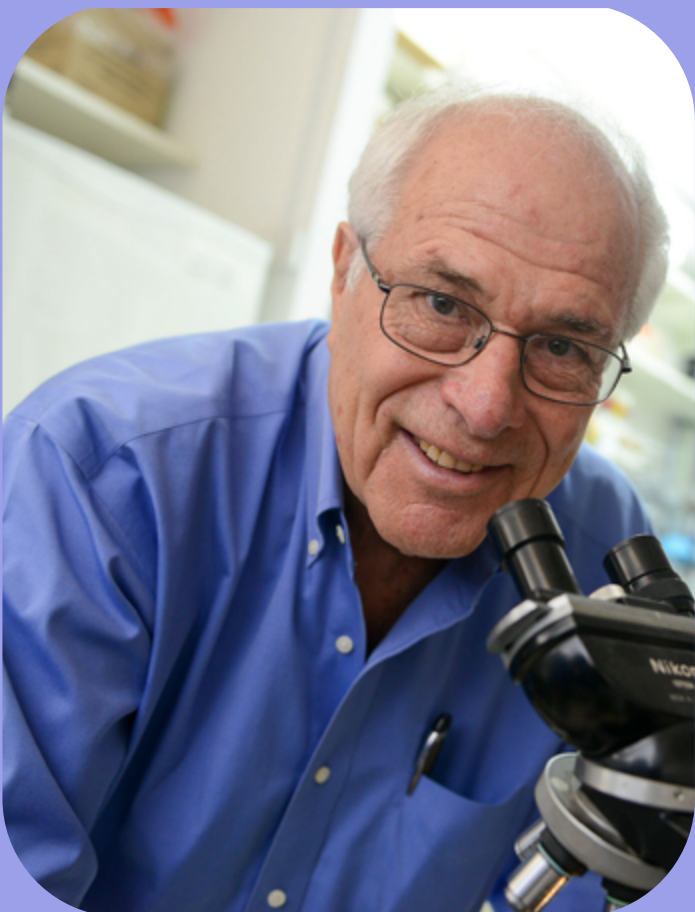
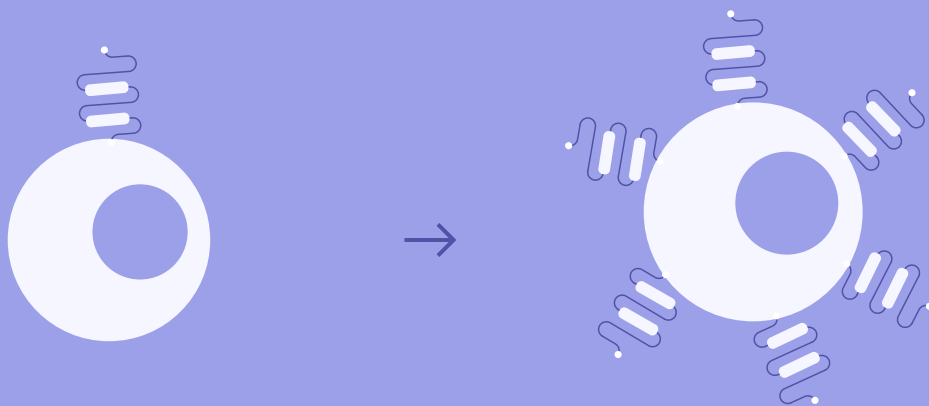
Evolución de las CAR-T Cells⁴



El diseño molecular de los CAR ha dado lugar al desarrollo de cinco generaciones de CAR-T Cells.

⁴ CAR T Cells: Timeline of Progress. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org/timeline/car-t-timeline-progress>.

01



Immunólogo Zelig Eshhar

Primera generación:

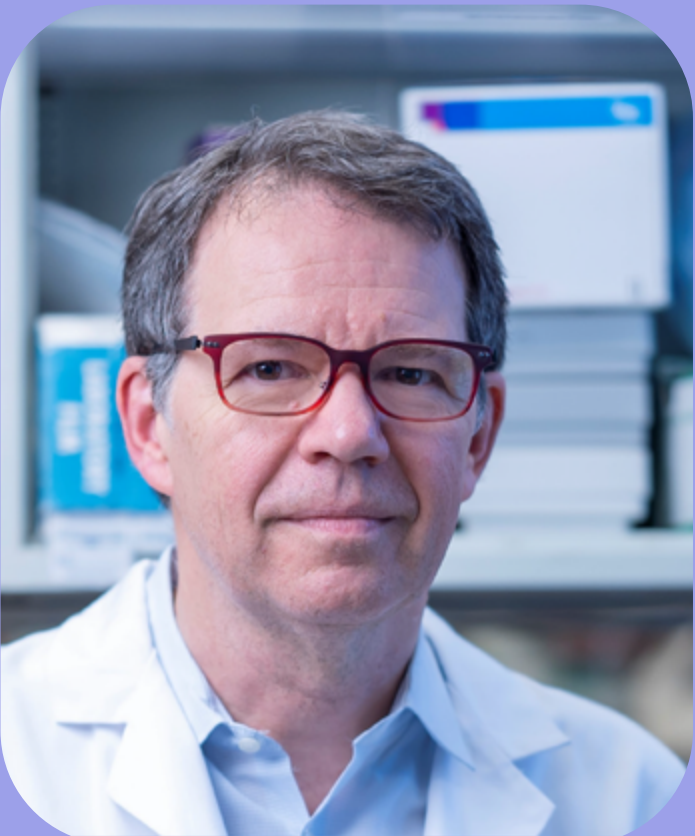
La primera generación de CAR-T Cells fue desarrollada por el inmunólogo Zelig Eshhar, del Instituto Weizmann de Israel. El CAR de primera generación está formado por un dominio extracelular de reconocimiento de antígenos unido al dominio intracelular de señalización CD3z, proteína parte del complejo TCR-CD3 que desempeña un papel esencial en la respuesta inmunitaria adaptativa. Aunque son tecnológicamente innovadoras, estas primeras CAR no persisten en el organismo y no son clínicamente eficaces. La solicitud de patente [WO1993019163](#) “Chimeric receptor genes and cells transformed therewith” del [YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO, LTD.](#) describe esta primera generación de CAR-T Cells.

02

Segunda generación:

El [Dr. Michel Sadelain](#) y sus colegas demostraron que la introducción de una molécula coestimuladora como el CD28, junto con CD3z en el CAR, permite que las células T transformadas persistan y se mantengan activas en el organismo por más tiempo, dando así lugar a la segunda generación de CAR-T cells. Esta tecnología se ilustra por ejemplo con la solicitud de patente [US20040043401](#) “Nucleic acids encoding chimeric T cell receptors” del [Sloan-Kettering Institute for Cancer Research](#).

03



Dr. Michel Sadelain

Tercera generación:

Las CAR-T cells de tercera generación son similares a la segunda generación, pero en la porción intracelular se incorporan más de un dominio coestimulador para potenciar la actividad y la persistencia de las células. Entre los ejemplos conocidos de estas construcciones se incluyen CD3z-CD28-OX40 o CD3z-CD28-41BB. Los dominios CD28 son conocidos por su capacidad para desencadenar una rápida eliminación tumoral, mientras que el 4-1BB favorece la persistencia a largo plazo de los CAR-T.

04

A pesar de las potenciales ventajas las CAR-T cells de tercera generación no han logrado mejorar la eficacia en comparación con las células de segunda generación. La solicitud de patente [WO2008121420](#) *Constitutive expression of costimulatory ligands on adoptively transferred t lymphocytes* del **Sloan-Kettering Institute for Cancer Research** describe el uso de 4-1BBL, OX40L, CD70, LIGHT y CD30L como dominios coestimuladores.

05

Cuarta generación:

Para la cuarta generación de CAR-T Cells, el CAR está modificado adicionalmente con un casete de expresión constitutiva o inducible para una proteína transgénica que tiene como objetivo revertir el microambiente tumoral inmunosupresor. Este tipo de células se conocen como células blindadas (Armored CAR-T Cells). La solicitud de patente [WO2014134165](#) *Compositions and methods for immunotherapy* del [Dr. Renier Brentjens](#) en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ilustra este tipo de tecnologías.

06

Un subtipo particular de estas células son las denominadas células TRUCK o células T redirigidas para la muerte universal mediante citocinas (T-cell redirected for universal cytokine-mediated killing) que incorporan citocinas proinflamatorias como IL-12. La secreción de citocinas tras la activación del receptor permite modular el microambiente tumoral y atraer células del sistema inmunitario innato. En modelos preclínicos, la presencia de un transgén de citocina ha mejorado la eficacia de las terapias con estas células, además de evitar la toxicidad sistémica, uno de los inconvenientes más comunes de la terapia con CAR-T cells.

07

Quinta generación:

La quinta generación combina un motivo de unión a STAT3, situado entre el dominio coestimulador y el dominio de señalización CD3z, con una región citoplasmática truncada de la cadena β del receptor de IL-2, de manera que sin apoyo de citocinas externas, este diseño permite la activación dependiente del antígeno de la vía JAK-STAT, un módulo de señalización rápida membrana - núcleo que induce la expresión de diversos mediadores fundamentales asociados con el cáncer y la inflamación, potenciando así la proliferación y la persistencia de las células T. La solicitud de patente [WO2016127257](#) *Chimeric antigen receptors* de la [University Health Network](#) y Takara Bio Inc. se asocia con este tipo de célulasT.

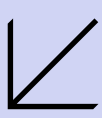
08



Figura generada con IA adaptada de Jassin M. et al.⁵

⁵Jassin M, et al. (2025) From spheroids to organoids: next-generation models for CAR-T cell therapy research in solid tumors. Front. Immunol. 16:1626369. doi: 10.3389/fimmu.2025.1626369.

Terapias aprobadas por la FDA⁶.



Entre las principales terapias que han sido aprobadas por la FDA para uso clínico se encuentran:

KYMRIAH (tisagenlecleucel). **Novartis**. Inmunoterapia con células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra el CD19, indicada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria o con recaída en pacientes de hasta 25 años; para linfoma de células B grandes recidivante o refractario y linfoma folicular (LF) recidivante o refractario en pacientes adultos. Primera terapia de células CAR-T aprobada en 2018 por la FDA.

01

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). **Kite Pharma**. Inmunoterapia con células T autólogas dirigidas contra el CD19, indicada para el tratamiento de linfoma de células B grandes refractario a la quimioinmunoterapia y linfoma folicular (LF) o refractario o recidivante en pacientes adultos.

02



Figura generada con IA

PROVENGE (sipuleucel-T). **Dendreon Pharmaceuticals**. Células mononucleares autólogas de sangre periférica, activadas mediante cultivo con la proteína humana recombinante PAP-GM-CSF, que consiste en una fosfatasa ácida prostática, un antígeno expresado en el tejido del cáncer de próstata, unida al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), un activador de las células inmunitarias.

⁶ Approved Cellular and Gene Therapy Products. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.

03

CAR-T Cells *in vivo*⁷



El modelo de fabricación autóloga *ex vivo* sigue presentando costos elevados, una logística compleja y plazos de producción prolongados, lo que limita su escalabilidad y el acceso a los pacientes. Una de las opciones para superar estos inconvenientes, consiste en modificar directamente las células T dentro del organismo del paciente, sin embargo, la eficacia y seguridad de la terapia *in vivo* depende del vehículo que se emplee para realizar la modificación.

01



Figura generada con IA

Entre las alternativas se encuentran:

- Las **nanopartículas lipídicas (LNP)** y las nanopartículas de base polimérica que permiten la administración directa de mRNA o DNA codificantes de CAR a las células T. Las LNP pueden diseñarse para una administración dirigida, transfectando eficazmente las células T para generar células CAR-T capaces de atacar antígenos específicos. Este sistema se puede acoplar con el uso de CRISPR/Cas9, lo que facilita modificaciones genéticas precisas.
- Los **vectores virales** (lentivirales o virus adenoasociado (AAV)), presentan una buena capacidad para transducir las células T y garantizar la integración estable de los CAR y una actividad sostenida. Se pueden emplear ligandos biespecíficos⁸ para lograr una administración precisa del CAR. Una de sus desventajas es el riesgo inmunogénico que representan los vectores virales.

02

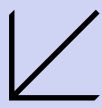
- Los **exosomas** pueden modificarse genéticamente para transportar mRNA o las proteínas del CAR. Estos exosomas se administran al paciente y liberan los componentes CAR en las células T. Se ha explorado el uso de exosomas modificados para transportar mRNA de CAR y fragmentos variables de cadena única anti-CD3/CD28, para lograr una conversión directa de células T primarias en células CAR-T in vivo.

⁷ Zhang X, et al. Advancements and expanding applications of CAR-T cell therapy. Front Immunol. 2026 Mar 24;17:1802718. doi: [10.3389/fimmu.2026.1802718](https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1802718).

⁸ Son una forma avanzada de inmunoterapia diseñada en laboratorio que se une simultáneamente a dos antígenos diferentes.

03

CAR-T Cells en enfermedades autoinmunes.



Las células B autorreactivas provocan efectos patológicos graves en forma de enfermedades autoinmunes, caracterizadas por inflamación crónica, daño orgánico y elevada mortalidad. Las células CAR-T pueden emplearse para depleción profunda de las células B, al dirigirse contra la molécula de superficie CD19, que se expresa en un amplio espectro de células B.

01

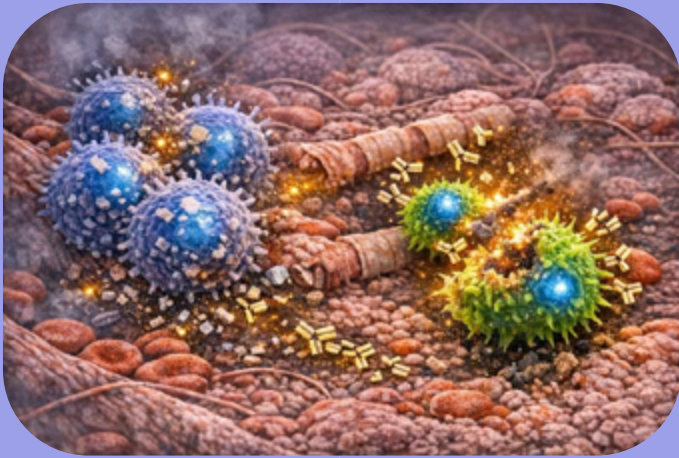


Imagen generada con IA

En un estudio⁹ con 15 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), miositis inflamatoria idiopática y esclerosis sistémica con curso grave y progresivo, se sometieron a la administración de CAR-T Cells contra el CD19. En los pacientes con LES y miositis inflamatoria idiopática se observó una remisión completa de los síntomas de la enfermedad, mientras que en los pacientes con esclerosis sistémica se observó una disminución de la gravedad de la afectación cutánea y pulmonar. Adicionalmente, todos los pacientes pudieron suspender con éxito la medicación inmunosupresora sin sufrir recaídas ni un empeoramiento de la enfermedad.

⁹ Müller F. et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. N Engl J Med. 2024 Feb 22;390(8):687-700. doi: [10.1056/NEJMoa2308917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308917).

02

Más recientemente¹⁰, se reportó el curso clínico de una paciente de 47 años con anemia hemolítica autoinmune (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) potencialmente mortal y refractaria a nueve líneas de tratamiento previas. La AIHA refractaria al tratamiento es una enfermedad potencialmente mortal que provoca hiperbilirrubinemia y dependencia de las transfusiones, con la consiguiente sobrecarga de hierro, daño orgánico y un deterioro significativo de la calidad de vida. La AIHA de la paciente se reportó como grave debido a que seguía dependiendo de transfusiones a pesar del tratamiento en curso.

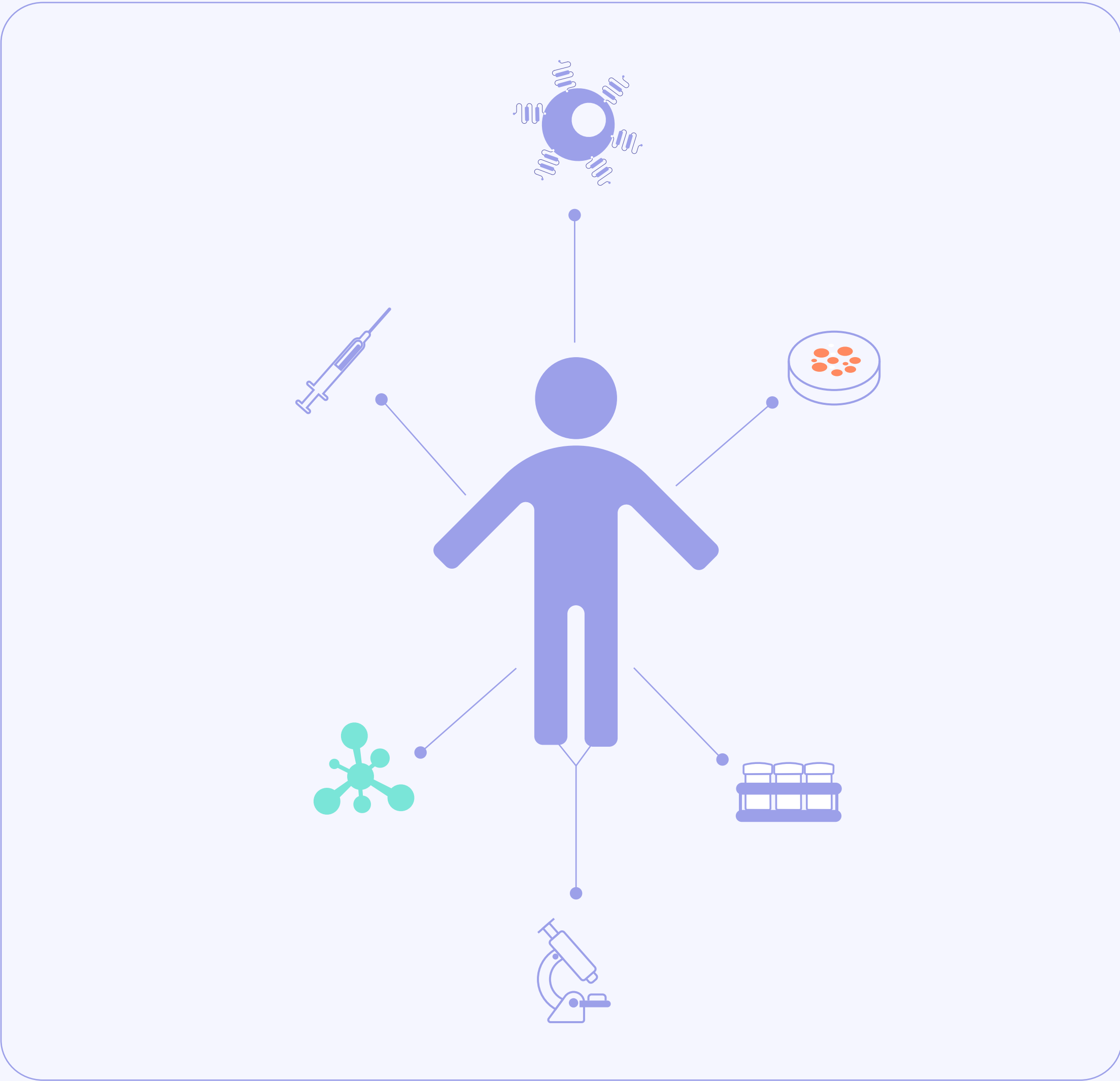
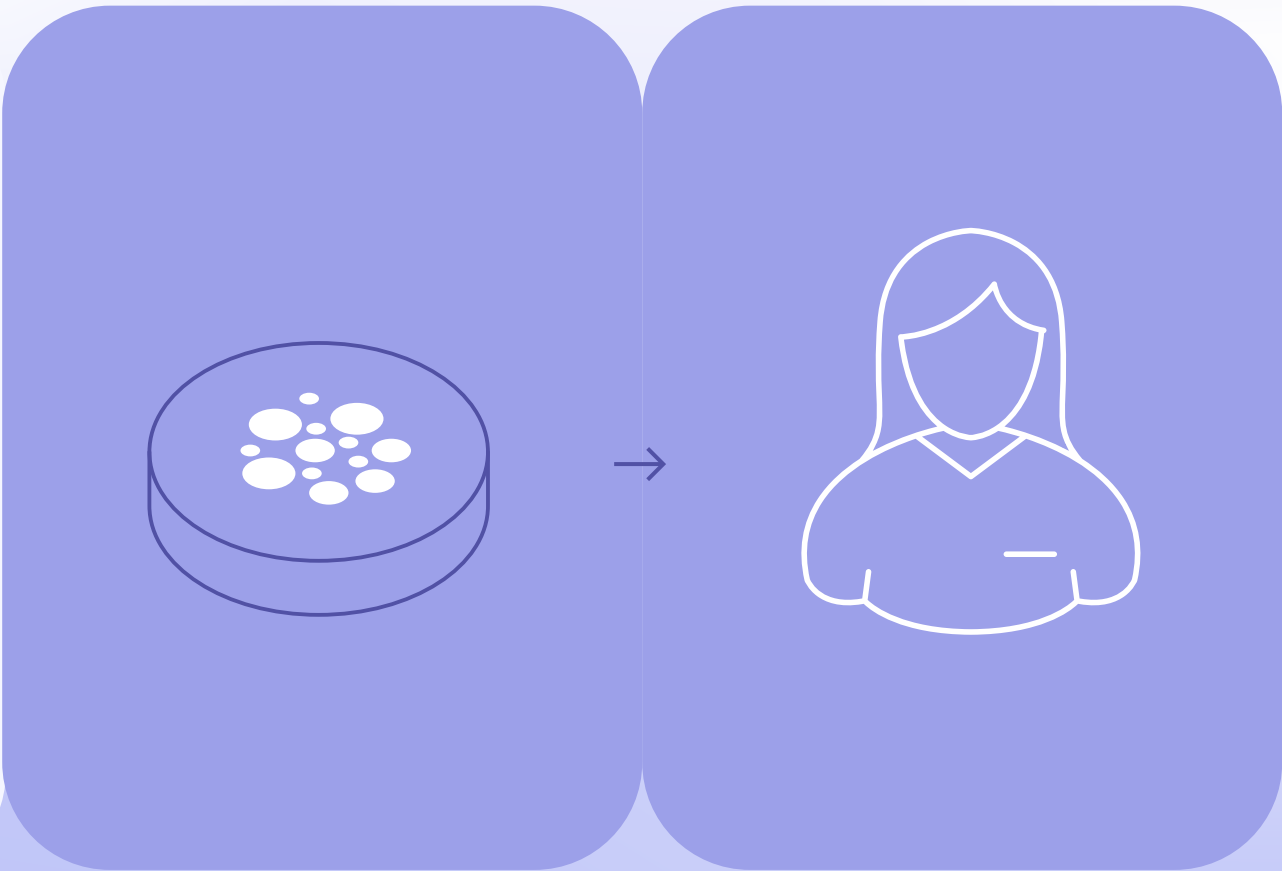
¹⁰ Korte IK, et al. CD19 CAR-T therapy induces remission in refractory autoimmune hemolytic anemia with ITP and antiphospholipid syndrome. Med. 2026 Apr 9:101075. doi: [10.1016/j.medj.2026.101075](https://doi.org/10.1016/j.medj.2026.101075).

03



La paciente recibió una depleción de linfocitos con fludarabina y ciclofosfamida, seguida de CAR-T cells autólogas dirigidas contra CD19 y coestimuladas con 4-1BB (zorpocabtagene-autoleucel o Zorpo-cel) en régimen de uso compasivo. El tratamiento logró una remisión parcial en un plazo de 7 días y una remisión completa en un plazo de 25 días tras la infusión. Tras un seguimiento de 11 meses la paciente no ha necesitado transfusiones de sangre.

04



Si te interesa que desarrollemos un número de este boletín sobre alguna tecnología de vanguardia en particular, envíanos tus comentarios.