

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**LA INMUNOTERAPIA BASADA EN LAS CÉLULAS CAR- T COMO
TRATAMIENTO PARA TUMORES SÓLIDOS COMO EL DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO (NSCLC)**

Autora: RODRIGUEZ CASCALES, MARÍA

Tutora: CAPARRÓS CAYUELA, ESTHER

Departamento y Área: Medicina clínica, Inmunología

Curso académico: 2023-2024

Convocatoria: Mayo 2024

AGRADECIMIENTOS

Unas líneas se me quedan cortas para agradecer este camino tan duro y tan bonito.

Gracias a toda mi familia, en especial a mis padres y mi hermana, que siempre han estado ahí, apoyándome, incluso antes de empezar la andadura, cuando ni yo siquiera creía en mí. A mi pareja, por escucharme, estar siempre y darme la confianza que necesitaba en mí para llegar hasta aquí. Sea cual sea mi futuro, ha sido mucho más bonito conseguirlo a tu lado. Gracias a mis amigas, las de toda la vida, porque siempre son un refugio donde poder desahogarme en los momentos duros y poder festejar los logros juntas. Gracias a mis amigas de la carrera, UGG, aunque suene tópico, esto no habría sido posible sin ellas. Son lo mejor que me llevo de esta experiencia, han hecho que estos 6 años sean de los más felices de mi vida y siempre voy a recordarlos con una sonrisa gracias a ellas. A mis compañeras de piso, 5 años juntas dan para formar una familia y aunque estemos ahora separadas, siempre serán un rayito de luz en un día oscuro. A Esther, mi tutora del TFG, que sé que leerás esto. Gracias por haberme dejado compartir contigo este proyecto, por estar siempre cuando te he necesitado y por ponérmelo tan fácil. Esto es un trocito tuyo también.

Y a todas y cada una de las personas que me he ido cruzando en este camino y que se han alegrado por mí, al entrar en la carrera y ahora también, al terminarla.

Hace 6 años no sabía ni siquiera si iba a poder estudiar medicina y ahora estoy escribiendo las líneas de mi TFG con lágrimas en los ojos. Durante estos años he descubierto lo mucho que es para mí esta vida y eso es lo mejor que me llevo. Ojalá algún día esté mi nombre en los agradecimientos de alguien a quien haya ayudado como doctora. Entonces, estaré plena, un poquito más que ahora.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
MÉTODOS	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIÓN	22
RECOMENDACIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

ABREVIATURAS

- NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- CAR-T: Terapia con células T modificadas con receptores de antígeno quimérico
- CD19: Antígeno de células B
- EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- MSLN: Mesotelina
- MUC1: Mucina 1
- PSCA: Antígeno de células madre de próstata
- CEA: Antígeno carcinoembrionario
- PD-L1: Ligando 1 de muerte celular programada
- TCR: Receptor de células T
- TAA: Antígenos asociados a tumores
- MHC: Complejo principal de histocompatibilidad
- ITAM: Motivo de activación basado en tirosina del inmunorreceptor
- IL-2: Interleucina-2
- IL-4: Interleucina-4
- IFN- γ : Interferón-gamma
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- GD2: Gangliósido GD2
- SRC: Síndrome de liberación de citoquinas
- SNC: Sistema nervioso central

RESUMEN

El cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) representa un desafío significativo para la salud pública, con altas tasas de incidencia y mortalidad en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad.

En este contexto, la terapia con células T modificadas con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) ha surgido como una estrategia prometedora para mejorar el pronóstico de los pacientes con NSCLC.

Este trabajo revisa la evidencia científica actual sobre el papel terapéutico de las células CAR-T en el NSCLC, así como las limitaciones y desafíos asociados con esta modalidad de tratamiento.

Se identificaron varios antígenos específicos del NSCLC como posibles blancos terapéuticos para las células CAR-T, y se discutieron los resultados de estudios preclínicos y ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de esta terapia.

Además, se examinaron otras terapias, como las vacunas contra el cáncer, como posibles opciones de tratamiento complementarias para el NSCLC.

Se concluyó que la terapia con células CAR-T tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados clínicos en el NSCLC, pero que aún se necesitan más investigaciones para superar los desafíos asociados y mejorar esta modalidad de tratamiento.

Palabras clave: *NSCLC, Células CAR-T, vacuna contra el cáncer, Inmunoterapia, Tumores sólidos.*

ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) poses a significant challenge to public health, with high incidence and mortality rates worldwide. Despite advances in treatment, survival rates remain low, especially in advanced stages of the disease.

In this context, chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy has emerged as a promising strategy to improve the prognosis of patients with NSCLC.

This work reviews the current scientific evidence on the therapeutic role of CAR-T cells in NSCLC, as well as the limitations and challenges associated with this treatment modality.

Several NSCLC-specific antigens were identified as potential therapeutic targets for CAR-T cells, and the results of preclinical studies and clinical trials evaluating the efficacy and safety of this therapy were discussed.

In addition, other therapies, such as cancer vaccines, were examined as possible complementary treatment options for NSCLC.

It was concluded that CAR-T cell therapy has the potential to significantly improve clinical outcomes in NSCLC, but further research is needed to overcome associated challenges and improve this treatment modality.

Key words: *Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, Car-T cell therapy, Cancer Vaccines, immunotherapy, Solid tumors.*

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer representa un desafío de salud significativo con una incidencia anual creciente y tasas de mortalidad en aumento. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer está en alza, siendo el cáncer de pulmón el tipo más frecuente (11,6% de todos los casos) y la principal causa de muerte relacionada con esta enfermedad en todo el mundo (18,4% de todas las muertes por cáncer). Esto conlleva una carga social considerable y pérdidas económicas significativas. ⁽¹⁾

La aparición del cáncer de pulmón puede atribuirse a una variedad de factores, incluida la exposición al amianto, los gases de escape diésel, la radiación ionizante, factores genéticos, el tabaquismo pasivo, el consumo de alcohol, la exposición a hidrocarburos aromáticos, la contaminación del aire y la exposición a carcinógenos en entornos laborales, como la radiación en minas o plantas nucleares. Sin embargo, el tabaquismo destaca como el factor de riesgo más significativo. ⁽²⁾

El cáncer de pulmón suele presentar síntomas en etapas ya avanzadas y es por esto que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en fases tardías de la enfermedad, lo que resulta en tasas de supervivencia a 5 años del 10 al 20%. Los dos tipos principales de esta enfermedad son: cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Este último responsable de aproximadamente el 85% de

todos los casos diagnosticados y de una proporción significativa de las muertes relacionadas con esta enfermedad. ⁽³⁾

Aunque existen terapias efectivas para el NSCLC, como la cirugía citorreductora, la quimioterapia, la terapia molecular dirigida y la inmunoterapia, los avances recientes en este campo han llevado a la investigación de tratamientos más precisos y avanzados. Sin embargo, a pesar de los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia en las últimas dos décadas, el pronóstico del NSCLC no ha mejorado significativamente debido a la alta mutación tumoral y la variabilidad de la enfermedad. ⁽³⁾

Por lo tanto, es de vital importancia investigar nuevas estrategias que puedan mejorar la supervivencia de los pacientes con NSCLC. La inmunoterapia ha mostrado avances prometedores, pero se necesitan más estudios clínicos y preclínicos para comprender completamente su efectividad en este tipo de cáncer. ⁽³⁾

La terapia con células T modificadas, particularmente aquellas que emplean células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), ha despertado un creciente interés en el tratamiento de varios tumores sólidos, incluido el NSCLC. ⁽³⁾

Esta terapia está ya aprobada para ciertos tipos de tumores hematológicos funcionando contra el antígeno CD19, si bien, los recientes estudios y ensayos clínicos han resultado alentadores en el tratamiento del NSCLC. Es por esto que la terapia con células CAR-T podría ser una estrategia de tratamiento muy prometedora para el cáncer de pulmón de células no microcíticas. ⁽³⁾

CÓMO FUNCIONA LA TERAPIA CELULAS CAR - T

Simplificadamente, la terapia con células CAR- T consiste en diseñar células inmunitarias para que expresen receptores de la superficie celular capaces de reconocer antígenos expresados en la superficie de las células tumorales y destruirlos. Esto es así de modo breve pero vamos a desarrollar esta prometedora estrategia de tratamiento en estudio para los tumores sólidos. ⁽⁴⁾

Las células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) son células T diseñadas que reconocen antígenos de membrana específicos de tumores y provocan la muerte de las células cancerosas. Este enfoque ha creado varios beneficios clínicos para el tratamiento de varias neoplasias hematológicas humanas. ⁽⁴⁾

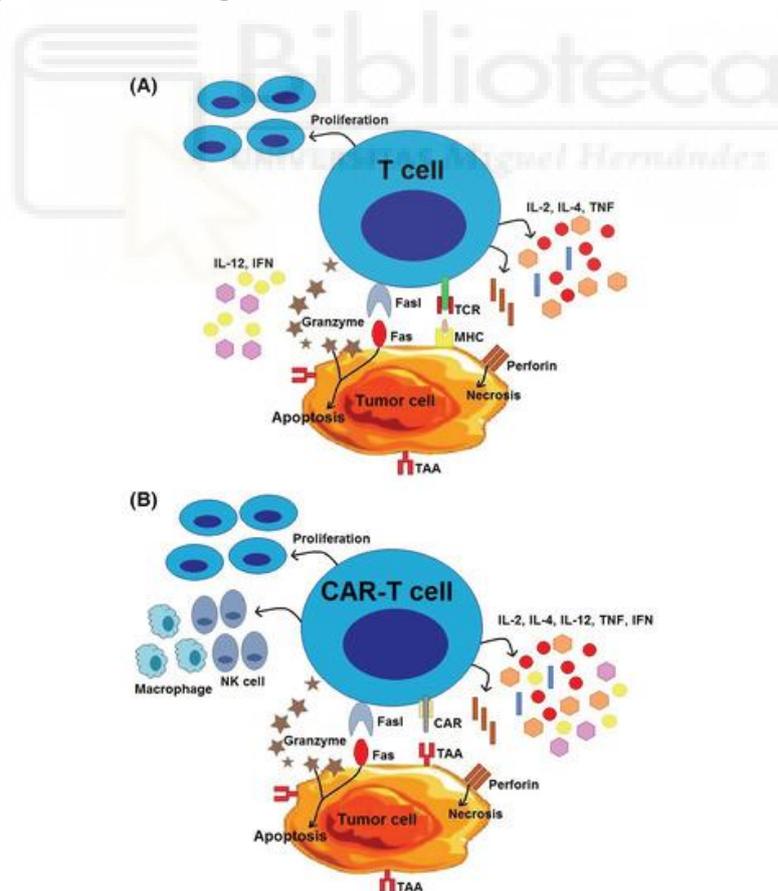


FIGURA Y FOTO ⁽⁴⁾

FIGURA 1: El mecanismo antitumoral de la terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) se explica de la siguiente manera: (A) Normalmente, el receptor de células T (TCR) reconoce antígenos asociados a tumores (TAA) presentados por las células tumorales a través del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Sin embargo, las células tumorales a menudo regulan negativamente la expresión de MHC para evadir la detección por parte de las células T asesinas. (B) Por otro lado, las células CAR-T tienen la capacidad de identificar los antígenos asociados a tumores de manera independiente al complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Cuando encuentran un antígeno específico, las células CAR-T se activan al fosforilarse un motivo de activación basado en tirosina del inmunorreceptor (ITAM). Este proceso inicia una cascada de eventos que conlleva a una mayor capacidad para destruir células tumorales, un aumento en la proliferación celular y la liberación de citocinas como IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-12 y TNF. Asimismo, las células CAR-T activadas muestran citotoxicidad al producir y liberar granzima y perforina, y al inducir la activación de la vía de muerte celular a través de receptores como Fas/Fas-L. ⁽⁴⁾

Los receptores de antígeno quimérico (CAR) son construcciones sintéticas que se insertan en las membranas celulares de los linfocitos, principalmente células T, con el propósito de redirigirlas hacia células que presentan un antígeno específico. Esta acción permite a las células T atacar y eliminar las células cancerosas que expresan el antígeno objetivo. A diferencia de los receptores MHC, los CAR actúan de manera independiente y estimulan una activación robusta de las células T, lo que resulta en una respuesta inmune poderosa contra el cáncer. ⁽⁵⁾

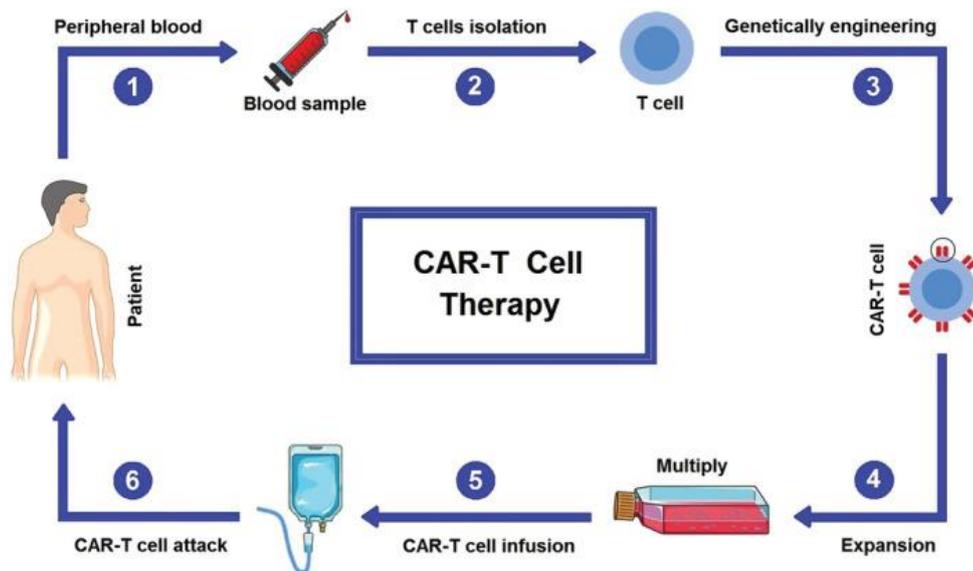


FIGURA Y FOTO ⁽⁴⁾

FIGURA 2: se puede observar que la terapia con células CAR-T consta de varias etapas. En primer lugar, se toman muestras de sangre periférica del paciente. A partir de estas muestras, se aíslan las células T, que luego se modifican genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR), diseñados para reconocer un antígeno asociado a tumores (TAA) específico. Posteriormente, las células T modificadas con CAR se cultivan en el laboratorio para expandirlas en número y luego se infunden de nuevo en el paciente. De esta manera, las células CAR-T pueden dirigirse selectivamente contra las células tumorales que expresan el antígeno objetivo.⁽⁴⁾

Las células T se modifican genéticamente para expresar anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos específicos del tumor. Estas células T modificadas, conocidas como células CAR-T, se administran al paciente. Cuando los anticuerpos diseñados se unen a los antígenos del cáncer, activan vías de señalización en las células T, desencadenando la liberación de citoquinas proinflamatorias y la destrucción de las células cancerosas a

través de la citólisis. Esta capacidad única de las células CAR-T puede superar las limitaciones asociadas con la respuesta inmune convencional mediada por los receptores de células T, como la baja afinidad por los antígenos en las células T y la pérdida de MHC en las células tumorales. ⁽⁴⁾

Las proteínas artificiales llamadas receptores de antígeno quimérico (CAR) constan de tres partes fundamentales: un dominio transmembrana, un motivo intracelular de señalización y un anticuerpo extracelular específico del tumor. Este anticuerpo es esencial para dirigir las células CAR-T hacia las células cancerosas, desencadenando su activación y multiplicación, lo que resulta en la producción de citoquinas y la destrucción de las células cancerosas. El motivo de señalización intracelular asegura que la respuesta de las células T contra los antígenos del cáncer sea duradera y efectiva, potenciando así su capacidad para combatir el cáncer. ⁽⁴⁾

Las células inmunitarias modificadas genéticamente, equipadas con estos receptores CAR, son redirigidas hacia las células tumorales. ⁽⁴⁾

Actualmente, los objetivos principales de la terapia CAR-T son el antígeno de maduración de células B (BCMA) para el mieloma múltiple (MM) y el antígeno de células B, CD19, para diversos tipos de cánceres linfoides, incluidas ciertas leucemias y linfomas. ⁽⁴⁾

Estos avances significativos en el tratamiento de los cánceres de la sangre respaldan la extensión del uso de las células CAR-T a los tumores sólidos. En los últimos años, ha habido un aumento notable en los ensayos clínicos con células CAR-T dirigidos a este tipo de tumores. ⁽⁴⁾

Entre los tipos de tumores sólidos, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) recibe una gran atención en la investigación de células CAR-T. Los antígenos más frecuentemente dirigidos por el NSCLC incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la mesotelina (MSLN), la mucina 1 (MUC1), el antígeno de células madre de próstata (PSCA), el antígeno carcinoembrionario (CEA), PD-L1, CD80/CD86, el receptor transmembrana de tirosina-proteína quinasa inactivo (ROR1) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). ⁽⁶⁾

HIPÓTESIS

La terapia con células CAR-T es eficaz para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), mejorando la especificidad de las técnicas actuales de tratamiento.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general: Revisar la evidencia científica actual sobre el tratamiento con células CAR-T en tumor de pulmón de células no microcíticas (NSCLC).

Objetivos específicos:

- Evaluar el posible papel terapéutico de las células CAR-T para tratar diferentes tipos de tumores sólidos en específico el no microcítico de pulmón (NSCLC).
- Analizar las limitaciones entre el tratamiento con células CAR-T en NSCLC.
- Examinar otras terapias como las vacunas para este tipo de tumores.

MÉTODOS

Para la introducción hice una búsqueda en PUBMED con los [MESH TERMS]: “*CAR-T THERAPY SOLID TUMORS*” acotada al año 2023, acotada a humanos y en idiomas inglés y español y salían 189 resultados de entre los cuales elegí los que más me convencían en base a lecturas del abstract para formular la introducción.

Para los dos primeros objetivos hice una búsqueda en PUBMED con los [MESH TERMS]: “*Carcinoma, Non-Small-Cell Lung*” AND “*Car-t cell therapy*”.

- Así se obtienen 240 resultados:
- Acotando los que tienen “free full text” se obtienen 96 resultados.
- Acotando a los últimos 5 años (2020-2024) se obtienen 46 resultados
- Acotando a artículos en seres humanos e idiomas inglés y español se obtienen 41 resultados.
- De estos 41 artículos, leyendo el abstract sólo había 9 artículos que coincidían con mis objetivos de búsqueda.

Para el tercer objetivo quería buscar información sobre terapias de vacunación en este tipo de tumores. Utilicé en PUBMED los [MESH TERMS]: (*Carcinoma, Non-Small-Cell Lung*) AND (*Car-t cell therapy*) AND (*Cancer Vaccines*).

- Así se obtienen 42 resultados:
- Acotando los que tienen “free full text” se obtienen 19 resultados.
- Acotando a los últimos 5 años (2020-2024) se obtienen 12 resultados
- Acotando a artículos en seres humanos e idiomas inglés y español se obtienen 9 artículos.

- De esos 9 resultados descarté 3 artículos puesto que no respondían a mis objetivos. Y así se quedarían 6 artículos para revisar en este 3º objetivo.

RESULTADOS

DIANAS TERAPÉUTICAS PARA TERAPIA CAR-T

La investigación sobre la terapia con células CAR-T para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) aborda diversas estrategias dirigidas a diferentes marcadores moleculares, con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento y proporcionar opciones terapéuticas innovadoras para pacientes con NSCLC avanzado recurrente/refractario.

➤ Terapia CAR-T dirigida a EGFR:

Un ensayo clínico de Rekulapelli et al. de fase I evaluó la terapia CAR-T dirigida a EGFR en pacientes con NSCLC avanzado recurrente/refractario positivo para EGFR. El análisis patológico sugiere la capacidad de las células CAR-T-EGFR para migrar hacia los tejidos tumorales y potencialmente erradicar las células tumorales que expresan EGFR. Los resultados demostraron la seguridad y la factibilidad de este enfoque, con indicios de actividad antitumoral. Se sugiere que esta terapia podría ser prometedora para otros tumores sólidos con alta expresión de EGFR. ⁽⁷⁾

Mejora en la terapia CAR-T dirigida a EGFR mediante modificación de receptores:

En la investigación científica de Wang et al. se diseñaron células CAR-T modificadas que expresan un fragmento variable de anticuerpo contra PD-1 y el receptor de quimiocina CCR6 para mejorar la actividad de las células CAR-T dirigidas a EGFR. Estas células

demonstraron una eficacia potente tanto in vitro como in vivo contra células de NSCLC, especialmente las células EGFR CAR-E27-CCR6-T, sugiriendo su promesa como tratamiento para el NSCLC y otros tumores sólidos con sobreexpresión de EGFR. ⁽⁸⁾

➤ **Terapia CAR-T dirigida a B7-H3:**

En el estudio científico de Li et al. se confirmó la expresión de B7-H3 en muestras de NSCLC humano y han desarrollado receptores de antígeno quimérico (CAR) específicos para este marcador. Experimentos in vitro mostraron que las células CAR-T diseñadas para atacar B7-H3 inhibieron efectivamente el crecimiento de las células cancerosas, sugiriendo su potencial como objetivo terapéutico para el NSCLC. ⁽⁹⁾

➤ **Terapia CAR-T dirigida a AXL:**

En la investigación científica de Cao et al. se observó la expresión de AXL en una proporción significativa de casos de NSCLC, especialmente en tejidos resistentes a inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR TKI). La combinación de terapia de ablación por microondas (MWA) con células CAR-T dirigidas a AXL demostró una regresión tumoral superior en modelos de NSCLC, con un umbral de seguridad adecuado. ⁽¹⁰⁾

➤ **Terapia CAR-T dirigida a c-Met:**

En la investigación científica de Jingting et al. se analizó la efectividad de las células CAR-T dirigidas a c-Met en el tratamiento del NSCLC. Estas células demostraron una capacidad específica para destruir células tumorales que expresan c-Met tanto in vitro

como in vivo, lo que sugiere su potencial como opción terapéutica prometedora para el NSCLC. ⁽¹¹⁾

➤ **Terapia CAR-T dirigida a GD2:**

En el estudio científico de Reppel et al. se evaluó el uso de células CAR-T dirigidas a GD2 en el cáncer de pulmón no microcítico. Estas células mostraron actividad citotóxica contra células tumorales que expresan GD2, lo que sugiere su potencial como tratamiento para el NSCLC, incluso en casos con baja expresión de este antígeno. ⁽¹²⁾

LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO CAR-T

Aunque la terapia con células CAR-T ha tenido éxito en neoplasias hematopoyéticas, su eficacia en tumores sólidos aún está en cuestión debido a la **heterogeneidad de antígenos tumorales**. ⁽¹³⁾

La revisión narrativa de Yujia Liu y Yayi He sobre la terapia con células receptoras de antígeno quimérico T (CAR-T) para el cáncer de pulmón destaca la importancia de los biomarcadores como indicadores de respuesta al tratamiento y pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). ⁽¹³⁾

Antígenos como la mesotelina (MSLN) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) están comúnmente sobreexpresados en el cáncer de pulmón y pueden utilizarse como blancos terapéuticos en las terapias con células CAR-T. ⁽¹³⁾

La sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se relaciona con un pronóstico desfavorable en NSCLC. Además, los antígenos asociados a tumores (TAA) como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la

mucina 1 (MUC1) están relacionados con la progresión tumoral y un pronóstico desfavorable. ⁽¹³⁾

Estos biomarcadores tienen el potencial de guiar el tratamiento y prever la metástasis cerebral en pacientes con NSCLC. ⁽¹³⁾

La mayoría de los antígenos dirigidos por CAR-T son "asociados al tumor" en lugar de "específicos del tumor", lo que puede llevar a toxicidades fuera del objetivo, es decir, en tejidos sanos. ⁽¹³⁾

La sobreexpresión de ciertos antígenos, como HER2, EGFR y MUC1, se asocia con un mal pronóstico en NSCLC y se están explorando como blancos terapéuticos. ⁽¹³⁾

Eventos Adversos Asociados con CAR-T:

Los eventos adversos comunes incluyen toxicidad cutánea leve, náuseas, vómitos, disnea e hipotensión. ⁽¹⁴⁾

El síndrome de liberación de citoquinas (SRC) y la toxicidad en el sistema nervioso central son complicaciones potenciales después de la infusión de células CAR-T. Esta reacción se caracteriza por síntomas como fiebre, presión arterial baja, erupciones en la piel y cambios en los resultados de los análisis de laboratorio. Las citoquinas inflamatorias, como la IL-6, se liberan como respuesta a la activación de las células CAR-T, lo que puede causar daño a diferentes tipos de células, como macrófagos, monocitos y linfocitos. Además, debido a la toxicidad en el SNC, algunos pacientes pueden experimentar complicaciones neurológicas reversibles, como delirio y síntomas similares a convulsiones. ⁽¹³⁾

Otra de las limitaciones de esta terapia es el **Microambiente Tumoral Inmunosupresor**, el cual, en los tumores sólidos (incluido el NSCLC), puede limitar la eficacia de la terapia con células CAR-T al crear un entorno inmunosupresor que favorece la proliferación tumoral y la evasión inmunitaria. ⁽¹⁵⁾

Esto puede incluir la infiltración de células inmunosupresoras como las células T reguladoras (Tregs) y la sobreexpresión de moléculas inhibitoras del sistema inmunitario, como PD-L1. ⁽¹⁶⁾

OTRAS TERAPIAS DE TRATAMIENTO EN NSCLC: NUEVA VACUNACIÓN CONTRA EL CÁNCER

Lahiri et al. (2023) abordan la inmunoterapia contra el cáncer de pulmón, resaltando las vacunas como estrategias para activar respuestas inmunitarias antitumorales. A pesar de los ensayos de fase III con vacunas para NSCLC en la última década, aún se investigan vacunas específicas de antígenos y células completas, con resultados prometedores pero desafíos persistentes. ⁽¹⁷⁾

Chen y Manochakian et al. examinan el desarrollo y evaluación de varias vacunas en ensayos clínicos para NSCLC avanzado, como CV301, BI 1361849, DCVAC, UCPVax, NEO-PV-01, EVAX-01-CAF09b y ADXS-NEO, mostrando resultados positivos en seguridad y eficacia. ⁽¹⁸⁾

Stevens y Ingles et al. exploran la aplicación de la inmunoterapia basada en células dendríticas para el tratamiento del cáncer de pulmón, destacando su seguridad y modesta eficacia, así como los desafíos y futuras direcciones en esta área. ⁽¹⁹⁾

Reulapelli y Flausino et al. analizan la efectividad de los agentes inmunológicos, incluidas las vacunas, en el tratamiento de NSCLC, y destacan la necesidad de más investigación en terapias combinadas y medicina personalizada. ⁽²⁰⁾

La revisión sistemática de Zhu y Yuan et al. examina el uso de la inmunoterapia en NSCLC en estadios I a III, destacando las vacunas celulares, dirigidas por compuestos y de base viral, y la necesidad de más investigación en este campo. ⁽²¹⁾

Lobenwein et al. investigan los mecanismos cardiotoxicos asociados con la inmunoterapia contra el cáncer, especialmente en relación con las células dendríticas, y resaltan los desafíos en la identificación de posibles efectos secundarios cardiovasculares. ⁽²²⁾

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón representa un desafío significativo para la salud pública debido a su alta incidencia y tasas de mortalidad. A pesar de los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad. La terapia con células CAR-T ha surgido como una estrategia prometedora para mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). ^(1, 2, 3)

La terapia con células CAR-T se basa en modificar genéticamente las células T para que expresen receptores que reconocen antígenos específicos presentes en las células tumorales. Esta acción permite a las células T atacar y eliminar las células cancerosas que expresan el antígeno objetivo. Esta estrategia ha demostrado ser efectiva en el

tratamiento de neoplasias hematológicas y está siendo investigada activamente para su aplicación en tumores sólidos como el NSCLC. ^(4, 5)

La investigación actual se centra en identificar antígenos específicos del NSCLC que puedan ser dirigidos por las células CAR-T. Se han explorado varios antígenos, como EGFR, B7-H3, AXL, c-Met y GD2, entre otros, como posibles blancos terapéuticos. ⁽⁶⁾ Los resultados preliminares de estudios preclínicos y ensayos clínicos muestran prometedores signos de actividad antitumoral y seguridad en el uso de células CAR-T dirigidas a estos antígenos. ⁽⁷⁻¹²⁾

Además de la terapia con células CAR-T, las vacunas también están emergiendo como una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La inmunoterapia basada en vacunas busca activar respuestas inmunitarias específicas contra antígenos tumorales, ofreciendo una alternativa potencialmente menos tóxica y más dirigida que las terapias convencionales. ⁽¹⁷⁻²²⁾

Los estudios revisados muestran resultados alentadores en el desarrollo y evaluación de varias vacunas en ensayos clínicos para el NSCLC avanzado. Estas vacunas, que incluyen CV301, BI 1361849, DCVAC, UCPVax, NEO-PV-01, EVAX-01-CAF09b y ADXS-NEO, han demostrado seguridad y eficacia en la inducción de respuestas inmunitarias antitumorales. ⁽¹⁷⁻²²⁾

Sin embargo, la terapia con células CAR-T enfrenta desafíos significativos en su aplicación a tumores sólidos como el NSCLC. ⁽¹³⁾ Estos desafíos incluyen la selección de antígenos adecuados, la eliminación de los posibles eventos adversos ⁽¹⁴⁾ y la superación del microambiente tumoral inmunosupresor. ^(15, 16) La heterogeneidad de antígenos

tumorales y la posible toxicidad fuera del objetivo son preocupaciones importantes que deben abordarse para mejorar la eficacia y seguridad de esta terapia. ⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es un problema global de salud pública con alta incidencia y mortalidad. A pesar de los avances, las opciones de tratamiento para el NSCLC son limitadas, especialmente en etapas avanzadas.
2. La terapia con células T CAR-T ha surgido como una estrategia prometedora para el NSCLC y la evidencia respalda el potencial terapéutico de las células CAR-T en el NSCLC, identificando varios antígenos como blancos posibles.
3. La terapia CAR-T enfrenta desafíos como la identificación de antígenos seguros y la heterogeneidad tumoral y se requieren más investigaciones para optimizar la eficacia y seguridad de estas células en NSCLC.
4. Otras modalidades inmunoterapéuticas, como las vacunas contra el cáncer, se plantean como relevantes en el tratamiento del NSCLC.
5. La combinación de terapias inmunológicas, como las células CAR-T y las vacunas, podría representar un enfoque integral y multifacético para el tratamiento del NSCLC, mejorando los resultados clínicos y ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes con esta enfermedad devastadora.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más estudios clínicos y preclínicos para evaluar la eficacia y seguridad de las células CAR-T dirigidas a diferentes antígenos en el NSCLC. Además, se

necesita una mayor comprensión del microambiente tumoral y su impacto en la respuesta a la terapia con células CAR-T. El desarrollo de estrategias combinadas que aborden múltiples aspectos de la enfermedad también puede ser clave para mejorar los resultados clínicos en el tratamiento del NSCLC con células CAR-T.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];22(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810079/>
2. Rekulapelli A, E. Flausino L, Iyer G, Balkrishnan R. Effectiveness of immunological agents in non-small cell lung cancer. *Cancer Rep* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1739>
3. Qu J, Mei Q, Chen L, Zhou J. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024];70(3):619–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-020-02735-0>
4. Abbasi S, Totmaj MA, Abbasi M, Hajazimian S, Goleij P, Behroozi J, et al. Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies. *Cancer Med* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];12(7):7844–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.5551>
5. Wang J, Wang Y, Pan H, Zhao L, Yang X, Liang Z, et al. Chemokine receptors CCR6 and PD1 blocking scFv E27 enhances anti-EGFR CAR-T therapeutic efficacy in a preclinical model of human non-small cell lung carcinoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];24(6):5424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982500/>
6. Qu J, Mei Q, Chen L, Zhou J. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024];70(3):619–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-020-02735-0>

7. Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2016 [citado el 22 de abril de 2024];59(5):468–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968708/>
8. Wang J, Wang Y, Pan H, Zhao L, Yang X, Liang Z, et al. Chemokine receptors CCR6 and PD1 blocking scFv E27 enhances anti-EGFR CAR-T therapeutic efficacy in a preclinical model of human non-small cell lung carcinoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];24(6):5424. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24065424>
9. Li H, Harrison EB, Li H, Hirabayashi K, Chen J, Li Q-X, et al. Targeting brain lesions of non-small cell lung cancer by enhancing CCL2-mediated CAR-T cell migration. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [citado el 22 de abril de 2024];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443752/>
10. Cao B, Liu M, Wang L, Zhu K, Cai M, Chen X, et al. Remodelling of tumour microenvironment by microwave ablation potentiates immunotherapy of AXL-specific CAR T cells against non-small cell lung cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [citado el 22 de abril de 2024];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261437/>
11. Min J, Long C, Zhang L, Duan J, Fan H, Chu F, et al. c-Met specific CAR-T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer cell A549. *Bioengineered* [Internet]. 2022 [citado el 22 de abril de 2024];13(4):9232–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21655979.2022.2058149>
12. Reppel L, Tsahouridis O, Akulian J, Davis IJ, Lee H, Fucà G, et al. Targeting disialoganglioside GD2 with chimeric antigen receptor-redirectioned T cells in lung cancer. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2022 [citado el 22 de abril de 2024];10(1):e003897. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022195/>
13. Liu Y, He Y. A narrative review of chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cell therapy for lung cancer. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024];9(9):808–808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-5419>
14. Feng K, Guo Y, Dai H, et al. Células T modificadas con receptor de antígeno quimérico para la inmunoterapia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, recidivante/refractario, que expresa EGFR. *Ciencias de la vida en China*. 2016; 59 (5): 468-479.

15. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 22 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/microambiente-tumoral>.
16. Li J, Li W, Huang K, Zhang Y, Kupfer G, Zhao Q. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy for solid tumors: lessons learned and strategies for moving forward. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 22 de abril de 2024];11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-018-0568-6>
17. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
18. Chen R, Manochakian R, James L, Azzouqa A-G, Shi H, Zhang Y, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 22 de abril de 2024];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448366/>
19. Stevens D, Ingels J, Van Lint S, Vandekerckhove B, Vermaelen K. Dendritic cell-based immunotherapy in lung cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679709/>
20. Rekulapelli A, E. Flausino L, Iyer G, Balkrishnan R. Effectiveness of immunological agents in non-small cell lung cancer. *Cancer Rep* [Internet]. 2023 [citado el 22 de abril de 2024];6(1). Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289059/>
21. Zhu J, Yuan Y, Wan X, Yin D, Li R, Chen W, et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent. *Cochrane Libr* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024];2021(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870327/>
22. Lobenwein D, Kocher F, Dobner S, Gollmann-Tepeköylü C, Holfeld J. Cardiotoxic mechanisms of cancer immunotherapy – A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2024] 323:179–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800915/>