



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

DESAFÍOS Y AVANCES EN LA APLICABILIDAD DE LA TERAPIA CAR-T EN TUMORES SÓLIDOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Noviembre 2025

Autor: Lidia de Marco Poyatos

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Alejandro Ruiz Picazo

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 ¿QUÉ ES EL CÁNCER?	5
2.2 TIPOS DE CÁNCER	9
2.3 TRATAMIENTOS CLÁSICOS DEL CÁNCER	13
2.4 TERAPIA CON CÉLULAS T	16
3. OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GENERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4. MÉTODOS Y MATERIALES	25
4.1 DISEÑO	25
4.2 OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	25
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSIÓN	31
7. CONCLUSIÓN	36
8. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

Antecedentes

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha demostrado una eficacia notable en tumores hematológicos. Sin embargo, su aplicación en tumores sólidos continúa siendo limitada debido a barreras como la heterogeneidad antigénica, la inmunosupresión del microambiente tumoral y la escasa infiltración de linfocitos T en la masa tumoral. En los últimos años han surgido CAR-T de nueva generación diseñadas para mejorar su persistencia, expansión e infiltración tumoral.

Objetivos

Evaluar la eficacia, seguridad y avances tecnológicos de las nuevas terapias CAR-T en tumores sólidos mediante el análisis de los ensayos clínicos más relevantes publicados recientemente.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica cualitativa en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y ClinicalTrials.gov, seleccionando estudios publicados entre 2020 y 2025. Se incluyeron ensayos clínicos fase I o I/II en tumores sólidos tratados con CAR-T. Se seleccionaron 11 ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión.

Resultados

Los ensayos analizados muestran que las nuevas estrategias terapéuticas CAR-T de nueva generación como las CAR-T “armored” con secreción de citoquinas, CAR-T resistentes a TGF- β , CAR-T bivalentes y terapias combinadas con inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1), presentan seguridad aceptable y señales de actividad antitumoral en ciertos tumores sólidos, como en el de páncreas o el gástrico, incluidas respuestas parciales, control de enfermedad y, en casos puntuales, respuestas completas. La administración regional (intrapleural o intracerebroventricular) mostró mejoras en infiltración y persistencia celular. Sin embargo, la eficacia global sigue siendo limitada aunque se hayan observado señales de actividad clínica.

Conclusión

Las terapias CAR-T en tumores sólidos muestran avances prometedores gracias a nuevas generaciones de CAR, administración regional, combinaciones terapéuticas e ingeniería genética avanzada. Sin embargo, persisten retos clave como la infiltración deficiente, la baja persistencia y la inmunosupresión del microambiente. Se requieren estudios fase II/III para optimizar estrategias y definir su verdadero potencial clínico.

Palabras clave

CAR-T, tumores sólidos, inmunoterapia, microambiente tumoral, ingeniería genética, ensayos clínicos.



2. INTRODUCCIÓN

2.1 ¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y representa uno de los desafíos más significativos para la medicina moderna¹. A pesar de los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, esta enfermedad continúa representando un importante desafío sanitario que requiere una intensa investigación y una considerable inversión de recursos humanos y económicos. Los tratamientos convencionales —como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía— han contribuido a mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes, aunque con frecuencia se asocian a efectos secundarios severos que afectan la calidad de vida. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de terapias más selectivas y menos tóxicas, entre ellas la inmunoterapia, que aprovecha el propio sistema inmunitario del paciente para reconocer y eliminar las células tumorales.

Esta enfermedad multifactorial y compleja se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células anormales que tienen la capacidad de invadir tejidos adyacentes y diseminarse a otros órganos del cuerpo. A diferencia de las células normales, que se dividen de forma ordenada y mueren por apoptosis cuando se dañan o dejan de ser necesarias, las células cancerosas no siguen los mecanismos de control del ciclo celular y adquieren por tanto ventajas proliferativas que les permiten sobrevivir y expandirse. Este comportamiento se debe a alteraciones genéticas y epigenéticas acumulativas que afectan a genes clave involucrados en la regulación del crecimiento, diferenciación y muerte celular.²

A nivel molecular, el proceso de que una célula normal se transforme en maligna comienza cuando dichas células normales sufren mutaciones en oncogenes (genes que promueven la proliferación) o en genes supresores de tumores (genes que se encargan de frenar la división celular o inducir la apoptosis). Esta acumulación progresiva de mutaciones es causada por alteraciones en la

reparación del ADN, metilación de promotores de la síntesis de ADN, o inestabilidad cromosómica.³

En las últimas dos décadas, los avances en biología molecular y genómica han permitido comprender que el cáncer no es sólo una enfermedad, sino un conjunto de patologías, cada una con características biológicas y moleculares distintas. Sin embargo, todas comparten una serie de principios fundamentales llamados “hallmarks of cancer”⁴, como son la autosuficiencia en señales de crecimiento, la insensibilidad a señales inhibitoras, la evasión de la apoptosis, la replicación ilimitada, la angiogénesis sostenida, la capacidad de invasión y metástasis, la reprogramación metabólica y la evasión de la respuesta inmune.

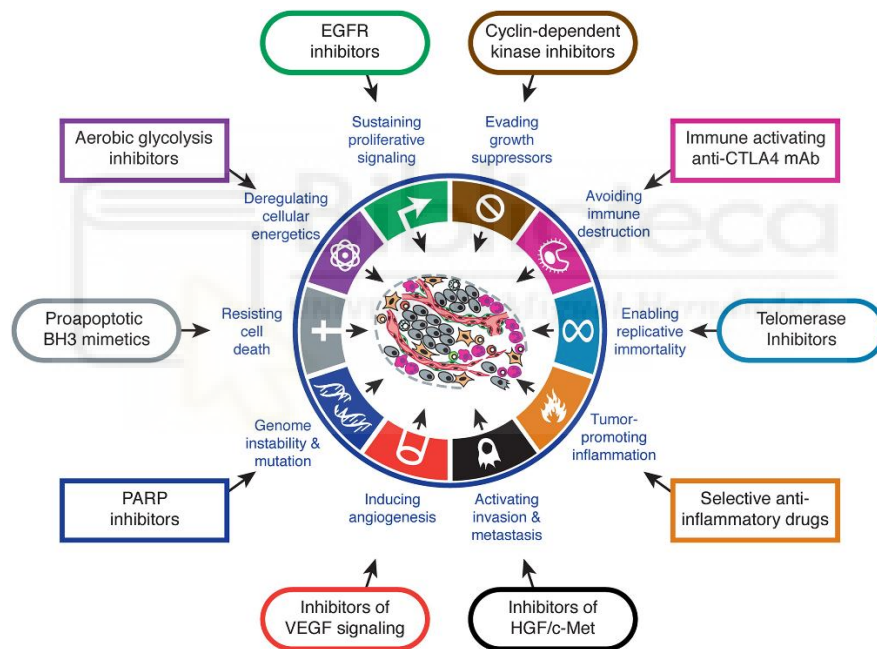


Figura 1: Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics - The Hallmarks of Cancer ⁵

En ensayos más recientes se han descubierto nuevas capacidades de las células tumorales como la plasticidad fenotípica y la inflamación asociada al cáncer.⁶

Otra característica emergente del metabolismo de las células cancerosas es la capacidad de adquirir los nutrientes necesarios de un entorno frecuentemente pobre en nutrientes y utilizarlos tanto para mantener la viabilidad como para generar nueva biomasa. Esto lo hacen mediante varios mecanismos como

Estos hallazgos están identificando no solo nuevos enfoques para el diagnóstico y tratamiento del cáncer, sino también mecanismos que favorecen la regeneración y reparación normales de los tejidos.

7

necesidad urgente de estrategias eficaces de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022
Continents
(Top 15 cancer sites)

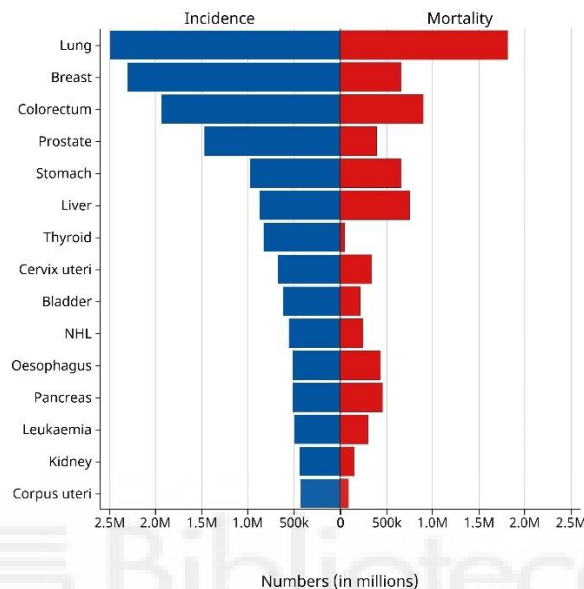


Figura 3: Incidencia y mortalidad de los tipos más comunes de cáncer. ¹²

La aparición del cáncer está influenciada tanto por factores genéticos como ambientales. Estos primeros incluyen predisposiciones hereditarias, como las mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, que aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama y ovario.¹³ En cuanto a los factores ambientales; la exposición de carcinógenos químicos, el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad¹⁴, las infecciones virales (como el VPH, o la hepatitis B y C) y la radiación ionizante son causas que se relacionan directamente con la aparición de cáncer.¹⁵

El hallazgo de estos mecanismos ha permitido desarrollar herramientas de detección temprana y terapias dirigidas que han mejorado la supervivencia en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, la heterogeneidad tumoral y la capacidad de adaptación de las células cancerosas continúa siendo un desafío para la medicina moderna. Así, la investigación actual no solo busca eliminar el tumor,

sino también modular el microambiente tumoral y reactivar la respuesta inmunitaria del paciente, desarrollando terapias innovadoras como la inmunoterapia y, dentro de ella, la terapia con células CAR-T.^{16,17}

2.2 TIPOS DE CÁNCER

El término “cáncer” abarca un amplio grupo de enfermedades que comparten características biológicas, pero difieren en su origen celular, comportamiento, pronóstico y respuesta al tratamiento. La clasificación de los tipos de cáncer se basa principalmente en el tejido o célula de origen, aunque los avances en biología molecular de hoy en día también permiten definir subtipos según perfiles genéticos, epigenéticos y moleculares. Esta clasificación más específica es clave para diseñar terapias más específicas y adecuadas y comprender la evolución de cada tumor.¹⁸

Desde un punto de vista histológico, los cánceres se dividen en 4 categorías principales:

1. Carcinomas: Son los tumores más frecuentes y se originan en células epiteliales que recubren superficies internas o externas del cuerpo. Representan alrededor del 80-90% de los cánceres diagnosticados en adultos. Entre ellos se incluyen los cánceres de pulmón, mama, colon, páncreas y próstata. Los carcinomas pueden ser adenocarcinomas, cuando se originan en células glandulares, o carcinomas escamosos, cuando proceden del epitelio plano. Desde el enfoque clínico, clasificar un tumor como carcinoma es importante, ya que la mayoría de los cánceres sólidos en adultos pertenecen a este grupo y, por lo general, presentan buena respuesta a los tratamientos convencionales.¹⁹

2. Sarcomas: Derivan de tejidos mesenquimales como huesos, músculos, cartílagos o tejidos adiposos. Aunque son menos frecuentes (representan menos del 1% de todos los cánceres), aparecen más en personas jóvenes y suelen presentar una alta agresividad biológica y tendencia a la metástasis hematógena. Ejemplos incluyen el osteosarcoma y el liposarcoma.²⁰

3. Neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mielomas.

Afectan a las células sanguíneas, a la médula ósea y al sistema linfático. A diferencia de los carcinomas y sarcomas, estos tipos de cáncer no necesariamente generan masas sólidas, dado que implican células que circulan en la sangre o forman parte del sistema inmunitario..²¹

3.1 Las leucemias se originan en las células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea y afectan la producción y función de los glóbulos blancos. A diferencia de los tumores sólidos, las leucemias se diseminan por el torrente sanguíneo desde etapas tempranas, y generalmente no suelen formar tumores sólidos definidos. Pueden clasificarse como agudas o crónicas según su velocidad de progresión, y según la línea celular afectada (linfoide o mieloide). Actualmente, los tratamientos incluyen quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, células CAR-T o trasplantes de médula.²²

3.2 Los linfomas se originan en linfocitos B o T, que proliferan de manera descontrolada acumulándose en los ganglios linfáticos o en otros órganos del sistema inmunitario. Se clasifican principalmente en linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, los cuales presentan gran heterogeneidad clínica y pronóstica. El tratamiento depende del tipo de linfoma e incluye quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas, trasplante de médula ósea e inmunoterapia, incluyendo la terapia con células CAR-T.²³

3.3. El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas malignas que se reproducen sin control en la médula ósea de múltiples huesos. Estas células producen grandes cantidades de inmunoglobulinas anormales, conocidas como proteína monoclonal o proteína M, y desplazan la hematopoyesis normal, provocando anemia, infecciones y alteraciones de la función medular. Además, la actividad desregulada de los osteoclastos inducida por las células malignas genera lesiones óseas líticas y dolor óseo, contribuyendo a la morbilidad de la enfermedad. El manejo terapéutico incluye quimioterapia, inmunoterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas y, en casos seleccionados, terapias avanzadas como células CAR-T dirigidas a BCMA.²⁴

4. Tumores del SNC: se encuentran en el cerebro o en la médula espinal. Las neuronas, o células nerviosas, casi nunca se dividen, por lo que la mayoría de los tumores cerebrales tienen origen en las células que colaboran con su funcionamiento, conocidas como células de soporte. Entre ellas se encuentran las células gliales, que se encargan de proteger y mantener a las neuronas, y que pueden transformarse en tumores llamados gliomas. Un ejemplo es el glioblastoma multiforme, un glioma de alto grado muy agresivo. Otras estructuras de soporte, como las meninges —membranas que rodean y resguardan el cerebro—, pueden producir tumores como los meningiomas. Además, en la infancia pueden aparecer tumores derivados de células nerviosas embrionarias, como el meduloblastoma, que se desarrolla en el cerebelo.²⁵

Tipo	Tejido de origen	Ejemplos comunes	Frecuencia aproximada
Carcinomas	Epitelial	Pulmón, mama, colon	80–90%
Sarcomas	Mesenquimal	Hueso, músculo	<1%
Hematológicos	Sangre, linfa	Leucemia, linfoma, mieloma	~9%
SNC	Cerebro, médula	Glioma, meningioma	2–3%

Tabla 1: Clasificación histológica de tumores sólidos por tipo. Elaboración propia a partir de^{19–25}

Además de esta clasificación tradicional que se muestra en la **tabla 1**, la investigación actual tiende a considerar el cáncer desde una perspectiva molecular y funcional, donde los tumores se agrupan por las mutaciones y alteraciones de vías de señalización que impulsan su desarrollo. Por ejemplo, mutaciones en el gen EGFR o en KRAS son comunes en cáncer de pulmón y colon, mientras que alteraciones en PIK3CA o HER2 se asocian a subtipos de cáncer de mama.^{26–28}

Esta nueva forma de clasificar los tumores ha permitido la introducción de terapias dirigidas que atacan dianas moleculares específicas, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo la toxicidad.

Una distinción fundamental dentro de la oncología moderna es la que se establece entre tumores hematológicos y tumores sólidos.

Los tumores hematológicos —como las leucemias, linfomas y mielomas— afectan principalmente al sistema sanguíneo y linfático. Estos tumores suelen ser más accesibles al tratamiento con inmunoterapia, ya que las células malignas circulan en un medio líquido donde las células inmunitarias modificadas (como las CAR-T) pueden encontrarlas fácilmente.

Por otro lado, los tumores sólidos —que incluyen los de pulmón, mama, colon, páncreas, hígado o cerebro— forman masas compactas de células cancerosas rodeadas por un microambiente tumoral complejo. Este microambiente está compuesto por células inmunosupresoras, matriz extracelular densa y vasos sanguíneos anómalos, lo que dificulta la infiltración de las células inmunes y la acción de los tratamientos convencionales y avanzados.²⁹ Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), los tumores sólidos representan más del 90% de los casos de cáncer diagnosticados a nivel mundial, con los cánceres de pulmón, mama y colon como los más prevalentes.³⁰ Estas cifras destacan la enorme carga sanitaria que suponen los tumores sólidos y justifican el interés en estrategias terapéuticas innovadoras que logren superar las barreras que presentan frente al sistema inmunitario.

En los últimos años, la caracterización molecular de los diferentes tipos de cáncer ha permitido una comprensión más profunda de su biología y un mejor tratamiento individualizado para los pacientes. Esta tendencia hacia la oncología de precisión representa un cambio de paradigma en la medicina moderna, en la que los tratamientos se adaptan a las características genéticas del tumor y no solo a su localización anatómica. No obstante, a pesar de estos avances, la complejidad y diversidad de los tumores sólidos sigue siendo un obstáculo importante para el desarrollo de terapias inmunológicas efectivas, entre ellas la terapia con células CAR-T, cuya aplicación en este contexto aún enfrenta múltiples desafíos.

2.3 TRATAMIENTOS CLÁSICOS DEL CÁNCER

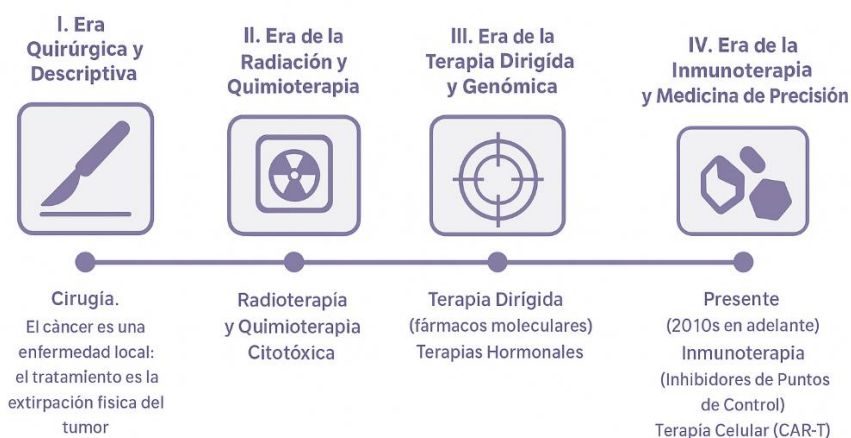


Figura 4. La evolución terapéutica del cáncer en diferentes fases históricas. *Elaboración propia.*

El tratamiento del cáncer ha evolucionado significativamente a lo largo del último siglo, pasando de estrategias puramente quirúrgicas a enfoques multimodales que combinan cirugía, radioterapia, quimioterapia y, más recientemente, terapias dirigidas e inmunológicas.

Cada una de estas modalidades busca eliminar o controlar el crecimiento tumoral, reducir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia de los pacientes.

No obstante, los tratamientos convencionales, a pesar de su eficacia comprobada en muchos tipos de cáncer, presentan importantes limitaciones relacionadas con la toxicidad, la resistencia tumoral y la falta de especificidad hacia las células malignas.

Uno de ellos es la cirugía oncológica. Este fue históricamente el primer tratamiento efectivo contra el cáncer y continúa siendo una de las principales opciones terapéuticas para los tumores sólidos localizados. Consiste en la extirpación completa del tumor y, en muchos casos, del tejido circundante o de los ganglios linfáticos regionales para reducir el riesgo de metástasis. En la actualidad, las técnicas quirúrgicas han evolucionado hacia procedimientos

menos invasivos, como la cirugía laparoscópica o la robótica, que disminuyen el daño tisular, el tiempo de recuperación y las complicaciones postoperatorias.

Sin embargo, la cirugía presenta limitaciones evidentes: no es aplicable en tumores metastásicos o en aquellos localizados en regiones anatómicas de difícil acceso. Además, aunque puede eliminar la masa tumoral principal, no garantiza la erradicación completa de las células cancerosas diseminadas.

Por ello, en la mayoría de los casos, la cirugía se combina con tratamientos coadyuvantes, como la radioterapia o la quimioterapia, para mejorar los resultados clínicos.³¹

La radioterapia utiliza radiaciones ionizantes de alta energía (rayos X, gamma o partículas) para destruir las células tumorales mediante el daño del ADN, provocando su apoptosis o inhibiendo su capacidad de replicación. Es un tratamiento local, empleado tanto con intención curativa como paliativa, y forma parte del manejo terapéutico de aproximadamente la mitad de los pacientes oncológicos en algún momento de su enfermedad. Los avances tecnológicos han permitido dirigir las dosis de radiación con mayor precisión, reduciendo los efectos secundarios sobre los tejidos sanos. No obstante, la radioterapia puede generar toxicidades locales importantes, especialmente en órganos sensibles, y algunos tumores presentan mecanismos de radioresistencia asociados a la hipoxia tumoral y a la activación de rutas de reparación del ADN.³²

Por otro lado, la quimioterapia sistémica actúa sobre células en división, interfiriendo con su ciclo celular mediante agentes citotóxicos. Fue introducida en la práctica clínica a mediados del siglo XX y marcó un punto de inflexión en la historia de la oncología moderna. Existen diferentes clases de fármacos quimioterápicos, entre los que destacan los alquilantes (como la ciclofosfamida), las antimetabolitos (como el metotrexato), los inhibidores de la topoisomerasa y los agentes antimicrotúbulos (como el paclitaxel o la vincristina). A pesar de su eficacia en muchos tipos de cáncer, la quimioterapia tiene un importante impacto sistémico, ya que no discrimina entre células cancerosas y células sanas que se dividen rápidamente, como las del epitelio intestinal o los folículos pilosos.

Esto provoca efectos secundarios significativos —mielosupresión, alopecia, náuseas, inmunosupresión— que afectan gravemente la calidad de vida del paciente.³³

Además, muchos tumores desarrollan resistencia adquirida a los agentes quimioterápicos mediante mecanismos como la sobreexpresión de bombas de expulsión (P-glicoproteína), la reparación aumentada del ADN o la evasión de la apoptosis.³⁴

Otro tipo de tratamiento contra el cáncer son las terapias hormonales y dirigidas a algunos tipos de cáncer, como los de mama y próstata, que dependen de señales hormonales para su crecimiento.

Las terapias hormonales (tamoxifeno, análogos de la LHRH, inhibidores de la aromatasas) bloquean la acción o producción de estas hormonas, constituyendo un pilar terapéutico fundamental en estos tumores.

Por otra parte, el progreso en la comprensión de la biología molecular del cáncer dio lugar al desarrollo de las terapias dirigidas, fármacos que actúan sobre dianas moleculares específicas implicadas en la proliferación o supervivencia tumoral. Ejemplos paradigmáticos incluyen el trastuzumab, dirigido contra HER2 en cáncer de mama, o el imatinib, inhibidor de BCR-ABL en leucemia mieloide crónica.

Estas terapias han demostrado una eficacia notable y una menor toxicidad que la quimioterapia convencional. Sin embargo, su eficacia se ve limitada por la aparición de mutaciones secundarias que confieren resistencia terapéutica, y su aplicación solo es viable en pacientes cuyas células tumorales expresan la diana molecular correspondiente.³⁵

En definitiva, a pesar de los avances alcanzados, los tratamientos clásicos presentan limitaciones que han impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas más específicas y duraderas. Entre estas limitaciones se encuentran la toxicidad elevada y daño colateral en tejidos sanos, la resistencia

tumoral intrínseca o adquirida, la falta de especificidad, al no diferenciar completamente entre células normales y malignas, la dificultad para erradicar metástasis o células cancerosas residuales, y la efectividad limitada en tumores sólidos avanzados con microambientes inmunosupresores.

Estas limitaciones han llevado al desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores que aprovechan la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y eliminar las células tumorales. De esta forma, la inmunoterapia, que está basada en la administración de células vivas, ha emergido como la cuarta gran revolución en el tratamiento del cáncer, abriendo un nuevo horizonte en la oncología moderna y preparando el terreno para la introducción de terapias celulares avanzadas como la terapia con linfocitos T y, posteriormente, la terapia CAR-T.³⁶

Dentro del ámbito de la inmunoterapia, y por tanto de la terapia CAR-T, es crucial diferenciar entre los tumores sólidos y los tumores hematológicos o líquidos. A diferencia de los tumores líquidos, que circulan por la sangre y la médula ósea, los tumores sólidos presentan un microambiente complejo y opresivo que dificulta el acceso de las células inmunitarias y las defiende de su ataque. Esto convierte su tratamiento en un desafío particularmente complejo.

2.4 TERAPIA CON CÉLULAS T

El sistema inmunitario desempeña un papel esencial en la vigilancia y eliminación de células anómalas, incluidas las tumorales³⁷. Entre sus componentes más relevantes destacan los linfocitos T, células efectoras de la inmunidad adaptativa capaces de reconocer antígenos específicos presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Su capacidad de discriminar entre células normales y alteradas convierte a los linfocitos T en una herramienta potencialmente poderosa para el tratamiento del cáncer y ha emergido como una de las estrategias más prometedoras de la inmunoterapia.

Los linfocitos T se originan en la médula ósea y maduran en el timo, donde adquieren receptores específicos (TCR) capaces de reconocer péptidos antígenicos presentados por células presentadoras de antígenos (APC)³⁸.

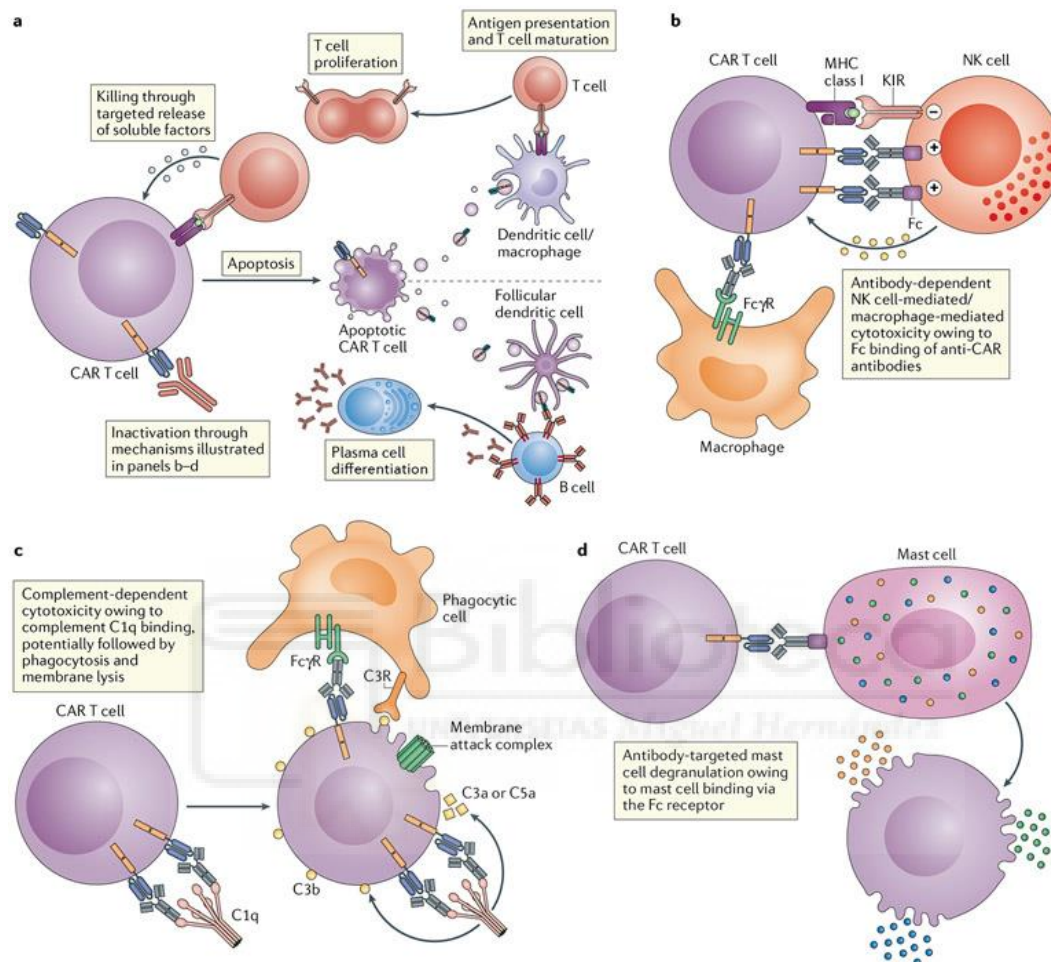


Figura 5: Mecanismos de acción de las respuestas inmunes anti-CAR.³⁹

Existen dos grandes subpoblaciones:

Por una parte están los linfocitos T CD8+ citotóxicos, que reconocen antígenos presentados por MHC clase I y destruyen directamente las células diana mediante la liberación de granzimas y perforinas.

Por otra parte, los linfocitos T CD4+ cooperadores reconocen antígenos presentados por MHC clase II y coordinan la respuesta inmunitaria, activando tanto a linfocitos B como a células citotóxicas.

El equilibrio entre activación y tolerancia es fundamental: los linfocitos T deben eliminar células alteradas sin atacar tejidos sanos. Sin embargo, las células tumorales desarrollan múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, como la pérdida de expresión de MHC, la secreción de citocinas inmunosupresoras (IL-10, TGF- β) o la inducción de células T reguladoras (Tregs), lo que limita la eficacia del sistema inmunitario natural contra el cáncer. Por lo que se respalda la posible aplicación del bloqueo de la señalización de TGF- β en linfocitos T específicos de tumor para mejorar significativamente la inmunoterapia del cáncer.⁴⁰

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) consiste en extraer las células T del paciente (un tipo de glóbulo blanco fundamental para la inmunidad) y modificarlas genéticamente introduciéndole un receptor de antígeno quimérico (CAR), que las dota de la capacidad de reconocer una proteína específica en la superficie de las células cancerosas. Una vez que estas células CAR-T se multiplican y son reinfundidas en el paciente, actúan como un "medicamento vivo", buscando y destruyendo las células tumorales de forma altamente específica. Estos linfocitos T con capacidad antitumoral que se reinfunden en el paciente pueden ser obtenidos del propio paciente (autólogos) o de un donante compatible (alogénicos).¹⁷

La estrategia de la terapia con células T adoptivas busca potenciar la inmunidad antitumoral mediante tres enfoques principales:

El primer enfoque son los linfocitos T infiltrantes de tumor (TILs), que se aíslan del microambiente tumoral, se expanden ex vivo y se reinfunden al paciente. Este enfoque ha mostrado resultados notables en melanoma metastásico.

El segundo enfoque es la terapia con receptores de células T modificados (TCR-T): los linfocitos se modifican genéticamente para expresar un TCR con alta afinidad hacia un antígeno tumoral específico presentado por MHC.

Por último, el tercer enfoque es la terapia con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T): los linfocitos se reprograman para expresar un receptor sintético que

reconoce directamente un antígeno de superficie tumoral, sin depender del MHC.⁴¹

Hasta la fecha, la terapia CAR-T ha demostrado un éxito extraordinario en el tratamiento de tumores hematológicos, especialmente en aquellos que expresan CD19 o el antígeno de maduración de células B (BCMA) como en el caso de la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin, que ha alcanzado tasas de remisión completas superiores al 80%.

Además, estas terapias CAR-T han demostrado eficacia y seguridad reproducibles en la práctica clínica.⁴²

La eficacia en neoplasias hematológicas se debe a varias características biológicas favorables: Las células tumorales circulan o residen en órganos accesibles al sistema inmunitario (sangre, médula ósea, ganglios linfáticos), permitiendo una interacción directa con los linfocitos T modificados. Además, la expresión uniforme del antígeno diana, como CD19 o BCMA, facilita el reconocimiento selectivo de las células malignas. El microambiente inmunológico hematológico también juega un papel importante ya que es menos hostil que el de los tumores sólidos, con menor presencia de barreras físicas y menor concentración de citocinas inmunosupresoras.

Estos factores explican por qué las terapias CAR-T han obtenido aprobación clínica por agencias reguladoras como la FDA y la EMA para el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas (LLA), linfomas difusos de células B grandes (DLBCL) y mieloma múltiple, marcando un hito en la oncología moderna.⁴³

Sin embargo, su empleo en neoplasias sólidas se encuentra todavía en fase de investigación y presenta obstáculos considerables. Los tumores sólidos no solo presentan una mayor heterogeneidad molecular que los hematológicos, sino que también están protegidos por un microambiente tumoral inmunosupresor que dificulta la penetración, infiltración y persistencia de las células CAR-T.⁴⁴

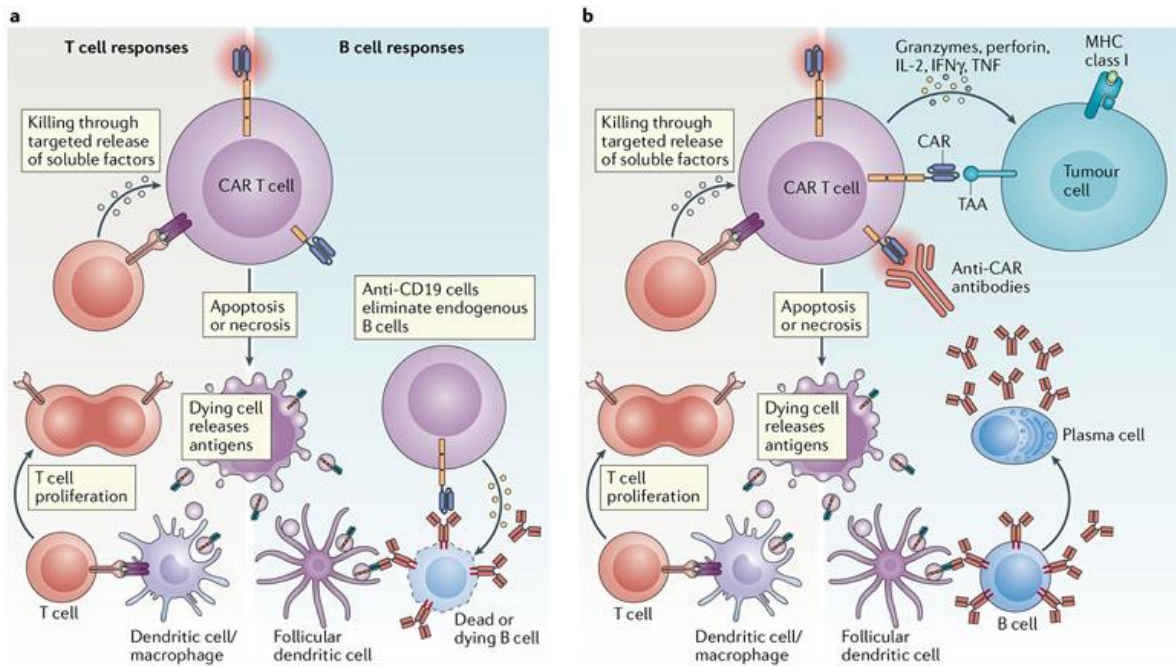


Figura 6: Diferencias en las respuestas inmunes anti-CAR después de la focalización de antígenos de células B versus antígenos de tumores sólidos. ⁴⁵

a) Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) dirigidas a neoplasias malignas de células B inducen aplasia de células B no malignas, lo que reduce el potencial de inmunidad humoral anti-CAR.

b) Las células T CAR dirigidas a antígenos de tumores sólidos (dianas no expresadas en células B) podrían tener un mayor riesgo de inducir inmunidad anti-CAR tanto celular como humoral.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TAA: antígeno asociado a tumor.

El TME (Tumor Microenvironment) contiene, como se puede apreciar en la **figura 7**, células inmunosupresoras (Tregs, MDSCs, macrófagos M2) y citocinas inhibitorias (IL-10, TGF- β). Además, presenta una hipoxia marcada que reduce la funcionalidad y persistencia de las células T.^{46,47}

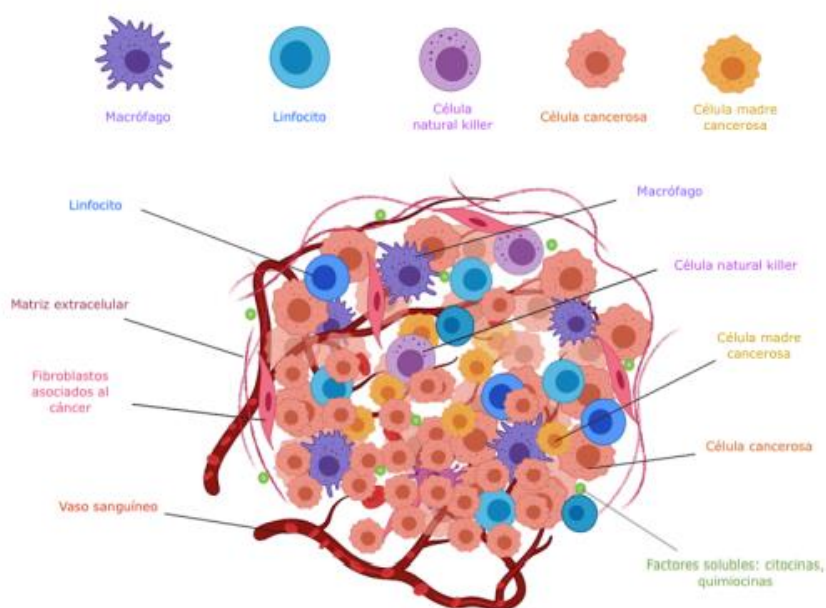


Figura 7: Ilustración esquemática del microambiente tumoral que muestra diferentes fenotipos celulares, incluidas diferentes células hematopoyéticas.⁴⁸

La densa matriz extracelular y la mala vascularización de muchos tumores sólidos dificultan la infiltración y migración de células T hacia el interior del tumor.

Además de la falta de antígenos tumorales específicos y homogéneos, que también dificulta el diseño de una terapia diana para las células tumorales, puesto que los posibles antígenos diana suelen estar también presentes, aunque en menor grado, en tejidos normales, lo que conlleva riesgo de toxicidad on-target/off-tumor.

Otro factor a tener en cuenta para la limitación de la eficacia de la terapia CAR-T en tumores sólidos es la persistencia y agotamiento de las propias células T, ya que, tras su infusión, las células T modificadas pueden experimentar agotamiento funcional, conocido como “T-cell exhaustion” bien sea por falta de señales coestimuladoras, o por exposición crónica al antígeno, reduciendo así su eficacia antitumoral a largo plazo.⁴⁹

La exhaustión de los linfocitos T y la inmunosupresión del microambiente tumoral (TME), están mediadas por vías como PD-1/PD-L1 y LAG-3. Para afrontar estas

barreras, un estudio de tebotelimab demuestra cómo el bloqueo simultáneo de PD-1 y LAG-3 puede restaurar la funcionalidad de las células T y mejorar la infiltración y persistencia antitumoral. Este enfoque podría complementar o inspirar el desarrollo de CAR-T más eficaces y duraderas en este contexto.⁵⁰

Por último, algunos tumores presentan inmunoprivilegio, ya que generan entornos hostiles (Ph ácido, privación de glucosa) que no son compatibles con la supervivencia de células T en estos.

En conjunto, estas barreras han limitado la eficacia de esta inmunoterapia en tumores sólidos y ha generado una necesidad urgente de nuevas estrategias de investigación.

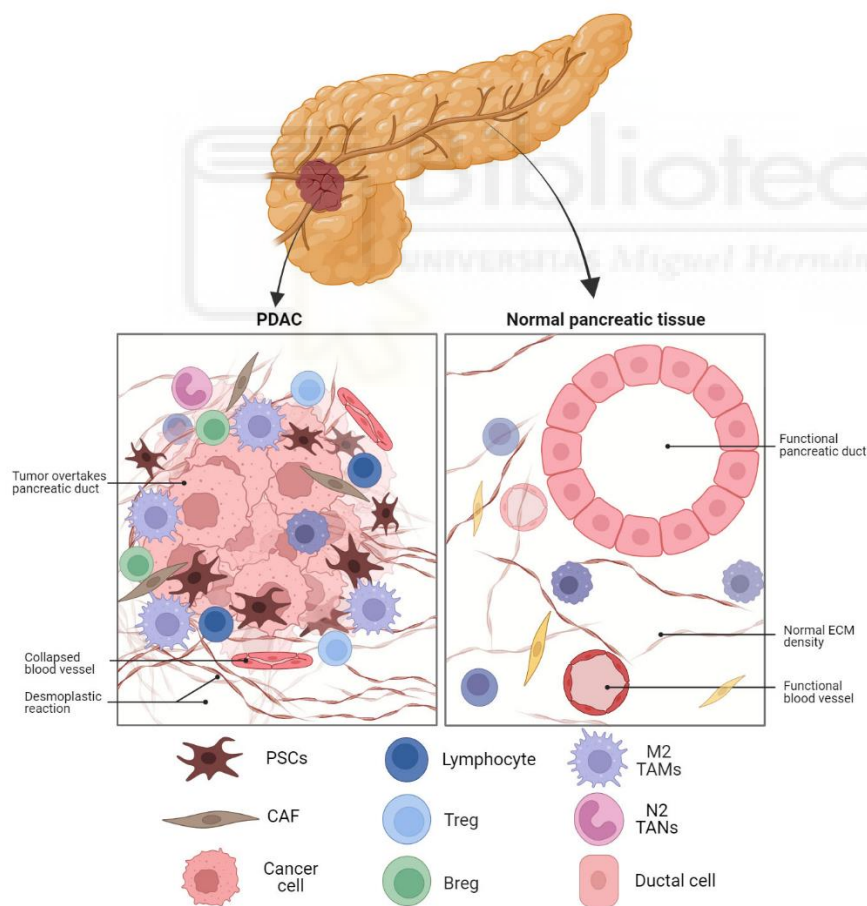


Figura 8: Representación esquemática del microambiente tumoral (TME) del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) en comparación con el tejido pancreático normal⁵¹

En la **figura 8** se observa que la densa reacción desmoplásica y el colapso de los vasos sanguíneos constituyen barreras que dificultan la infiltración de linfocitos T citotóxicos.

Para abordar estos retos, se han puesto en marcha numerosos ensayos clínicos en todo el mundo. Estos estudios representan la punta de lanza de la investigación, probando diferentes diseños de CAR-T, nuevas estrategias de combinación y métodos como la incorporación de receptores de cuarta generación, señales coestimuladoras mejoradas, sistemas “armados” con citoquinas o estrategias de edición génica (CRISPR/Cas9), para superar las defensas del tumor.⁵²

A demás, recientemente, se ha evidenciado que los biomateriales funcionales — como nanopartículas, polímeros, hidrogeles o andamios implantables— podrían superar estas barreras. Estos materiales facilitan la entrega eficiente del gen CAR, actúan como vehículos para fármacos y moléculas bioactivas, favoreciendo la proliferación e infiltración de las CAR-T, y pueden modular el microambiente tumoral, mejorando la eficacia de la terapia y ofreciendo oportunidades para terapias combinadas. Aun así, persisten desafíos que orientan el diseño futuro de terapias CAR-T basadas en biomateriales para tumores sólidos.⁵³

El análisis de los resultados de estos nuevos diseños terapéuticos es crucial para entender el estado actual del campo, identificar los principales obstáculos y avanzar con las futuras direcciones de la terapia con el fin de conseguir la versión más eficaz y menos tóxica de esta.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la eficacia, seguridad y limitaciones actuales de las terapias CAR-T en tumores sólidos, analizando los avances tecnológicos y las estrategias emergentes destinadas a mejorar su éxito clínico.. Este análisis permitirá ofrecer una visión clara del potencial y las limitaciones de la terapia CAR-T y su futuro papel en la lucha contra el cáncer en tumores sólidos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar el fundamento biológico y la evolución de las terapias CAR-T.
- Comparar su eficacia en tumores hematológicos frente a tumores sólidos, identificando los factores que los diferencian.
- Identificar las barreras que dificultan el éxito de CAR-T en tumores sólidos.
- Revisar los principales ensayos clínicos recientes sobre CAR-T en tumores sólidos.
- Analizar las innovaciones en ingeniería CAR-T destinadas a superar estas limitaciones.
- Valorar el potencial futuro de las CAR-T en tumores sólidos y las líneas de investigación más prometedoras.

4. MÉTODOS Y MATERIALES

4.1 DISEÑO

Este trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica cualitativa centrada en los desafíos y avances de la terapia CAR-T en tumores sólidos. Para ello, se llevó a cabo un proceso sistemático de búsqueda, selección y análisis crítico de la literatura científica publicada en los últimos años, principalmente en MEDLINE (vía PubMed), empleando el sistema de búsqueda avanzada mediante términos MeSH.

4.2 OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la información necesaria se realizó en ClinicalTrials.gov (para ensayos clínicos) y en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, empleando el sistema de búsqueda avanzada mediante términos MeSH.

Se utilizaron combinaciones de palabras clave y términos MeSH, incluyendo: “CAR-T therapy”, “chimeric antigen receptor”, “solid tumors”, “immunotherapy”, “tumor microenvironment”, “clinical trials”, “T cell engineering”, “hematologic malignancies”.

El operador booleano AND se empleó para optimizar la precisión de la búsqueda.

Con esta información junto con los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda en Pubmed:

((“solid”[All Fields]) AND (“tumors”[All Fields]) AND “car-t”[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los artículos que cumplieron los siguientes requisitos:

- Publicados entre 2020 y 2025.
- Escritos en inglés o español.
- Estudios originales, revisiones, metaanálisis o informes clínicos relacionados con: Terapia CAR-T en tumores sólidos, ingeniería de

células T, microambiente tumoral e inmunosupresión, comparación con tumores hematológicos.

- Ensayos clínicos registrados relacionados con CAR-T en tumores sólidos publicados en los últimos 5 años.
- Acceso al texto completo.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron:

- Estudios no relacionados directamente con el tema central del TFG.
- Resúmenes de congresos sin datos completos.
- Artículos centrados en terapias CAR-T exclusivamente en tumores hematológicos.
- Artículos de opinión y pseudociencia
- Artículos sin acceso al texto completo
- Estudios preclínicos en modelos animales o *in vitro*
- Artículos con más de 5 años de antigüedad

En la **figura 9** se muestra el diagrama de flujo PRISMA correspondiente al proceso de identificación y selección de los estudios incluidos en esta revisión.

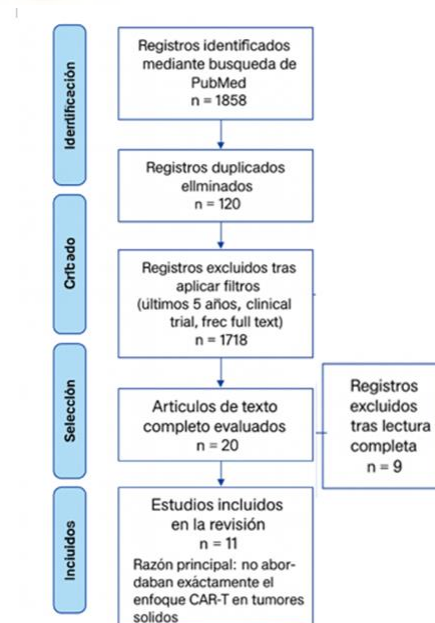


Figura 9: Diagrama de flujo PRISMA

5. RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de inclusión, se seleccionaron 11 ensayos clínicos publicados entre 2021 y 2025, centrados en terapias CAR-T aplicadas a tumores sólidos. Todos ellos fueron ensayos fase I o fase I/II cuyo objetivo principal era evaluar la seguridad, viabilidad y actividad preliminar de distintas generaciones y diseños de CAR-T adaptadas a tumores sólidos.

Los ensayos analizados abarcan una amplia variedad de estrategias de ingeniería celular:

1. CAR-T “armored” (IL-15; IL-7/CCL19), diseñadas para mejorar expansión, migración e infiltración tumoral, demostraron respuestas notables, incluidas regresiones completas en hepatocarcinoma y cáncer de páncreas.^{54,55}
2. CAR-T combinadas con vacunas de ARN (CLDN6-CARVac) mostraron tasas de respuesta objetivas del 33% y control de enfermedad del 67%, con toxicidad manejable.⁵⁶
3. CAR-T editadas genéticamente mediante CRISPR (knockout PD-1/TCR) evidenciaron seguridad, pero menor persistencia cuando se eliminó el TCR, resaltando la importancia de conservar señales fisiológicas.^{57,58}
4. CAR-T contra antígenos tumores específicos sólidos como CLDN18.2, GD2 o CD70 demostraron seguridad aceptable y señales claras de actividad, destacando una respuesta completa duradera en carcinoma renal, la primera reportada en este contexto.^{59–61}
5. CAR-T resistentes al TGF- β aplicadas a cáncer de próstata mostraron actividad biológica, aunque con toxicidades asociadas a expansión excesiva en casos aislados.⁶²
6. CAR-T administradas por vía regional (intrapleural o intracerebroventricular) lograron mejorar la persistencia, la biodistribución y la actividad antitumoral, con

respuestas metabólicas completas en mesotelioma y regresiones tumorales en glioblastoma y DIPG.^{63,64}

En conjunto, los ensayos coinciden en que las CAR-T en tumores sólidos presentan un perfil de seguridad aceptable, una viabilidad demostrada y señales crecientes de eficacia, especialmente cuando se emplean estrategias de ingeniería avanzadas. No obstante, la eficacia global continúa siendo variable y limitada por la infiltración reducida, la inmunosupresión del microambiente tumoral y la poca perseverancia de las células CAR-T.

En la **tabla 2** se presenta la información correspondiente a los 11 ensayos clínicos seleccionados para esta revisión bibliográfica, incluyendo título, autores, año de publicación y una descripción resumida de los hallazgos principales. Estos estudios constituyen la base del análisis posterior y abarcan diversas estrategias de modificación de células CAR-T orientadas a mejorar su eficacia en tumores sólidos.

ARTÍCULO	FECHA	AUTOR	RESUMEN
<i>Interleukin-15-armoured GPC3 CAR T cells for patients with solid cancers</i>	27 Nov 2024	Ayala et al. 2023 ⁵⁴	Las CAR-T anti-GPC3 coexpresando IL-15 mostraron mayor expansión, mayor actividad transcripcional (FOS, JUN, IFN-I) y mejor control de enfermedad frente a CAR-T convencionales. CRS más frecuente pero manejable.
<i>IL-7 and CCL19-secreting CAR-T therapy for tumors with GPC3 or mesothelin</i>	29 Jul 2021	Pang et al. 2021 ⁵⁵	Las CAR-T 7×19 (IL-7 + CCL19) lograron respuestas destacadas, incluida desaparición casi completa del cáncer pancreático avanzado y mejora de la migración e infiltración tumoral.
<i>CLDN6-specific CAR-T plus RNA vaccine (BNT211-01)</i>	23 Oct 2023	Mackensen et al. 2023 ⁵⁶	Las CAR-T anti-CLDN6 combinadas con la vacuna CARVac mostraron ORR del 33% y DCR del 67%, con gran eficacia en tumores germinales y toxicidad manejable.

<i>Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive tumors</i>	11 Aug 2021	Wang et al. 2021 ⁵⁷	Las CAR-T editadas con CRISPR (PD-1-/TCR-) fueron seguras, pero la eliminación del TCR redujo su persistencia, limitando su eficacia. Destaca la importancia de mantener señales fisiológicas del linfocito T.
<i>Claudin18.2-specific CAR-T in gastrointestinal cancers (CT041)</i>	9 May 2022	Qi et al. 2022 ⁶¹	Las CAR-T anti-CLDN18.2 mostraron seguridad aceptable y actividad clínica significativa en tumores digestivos, especialmente en cáncer gástrico. CRS frecuente pero leve.
<i>Safety and biological outcomes of GD2-specific CAR-T in solid cancers</i>	15 May 2024	Gargett et al. 2024 ⁵⁹	GD2-CAR-T en adultos mostraron seguridad y actividad inmunológica detectable, aunque con eficacia clínica limitada. Primer uso de CAR-T de 3ª generación anti-GD2 en tumores sólidos avanzados.
<i>CD70-targeted allogeneic CAR-T (CTX130) in renal cell carcinoma</i>	1 Jul 2024	Pal et al. 2024 ⁶⁰	La CAR-T alogénica CTX130 logró un 81.3% de control de enfermedad y la primera respuesta completa duradera descrita en cáncer renal tratado con CAR-T. Perfil de seguridad favorable.
<i>PSMA-targeting TGFβ-insensitive armored CAR-T in metastatic prostate cancer</i>	21 Mar 2022	Narayan et al. 2022 ⁶²	Las CAR-T anti-PSMA resistentes a TGF-β mostraron actividad biológica (↓PSA ≥30% en varios pacientes). Un caso de CRS grave, pero estrategia prometedora frente al microambiente inmunosupresor.
<i>Intracerebroventricular bivalent CAR-T targeting EGFR/IL-13Rα2 in recurrent GBM</i>	1 Jun 2025	Bagley et al. 2024 ⁶³	CAR-T bivalentes administradas en el SNC fueron seguras y lograron regresión tumoral en el 62% de los pacientes. Toxicidad neurológica grado 3, pero controlable. Señales de eficacia relevantes.
<i>Regional mesothelin-targeted CAR-T +</i>	15 Jul 2021	Adusumilli et al. 2021 ⁵⁸	La administración intrapleurale mejoró la seguridad, la persistencia y la biodistribución de CAR-T anti-

<i>pembrolizumab in malignant pleural disease</i>			mesotelina. La combinación con anti-PD-1 generó respuestas metabólicas completas y supervivencias prolongadas.
<i>B7-H3-targeting intracerebroventricular CAR-T for DIPG</i>	7 Jan 2025	Vitanza et al. 2025 ⁶⁴	CAR-T anti-B7-H3 administradas repetidamente por vía intracerebroventricular mostraron seguridad y señales de actividad clínica en DIPG pediátrico, con supervivencias prolongadas en varios pacientes.

Tabla 2: resumen comparativo de los 11 ensayos clínicos seleccionados en este trabajo.

Creación propia basada en las referencias bibliográficas ⁵⁴⁻⁶⁴



6. DISCUSIÓN

La investigación sobre terapias CAR-T en tumores sólidos ha avanzado de manera significativa en los últimos años, aunque su eficacia continúa siendo claramente inferior a la observada en tumores hematológicos. Los once ensayos clínicos analizados permiten identificar los logros más destacados, así como las limitaciones que persisten. En su conjunto, los estudios coinciden en que las barreras fundamentales —infiltración deficiente, heterogeneidad antigénica y microambiente tumoral inmunosupresor— siguen condicionando los resultados, y señalan que la superación de estas barreras requiere enfoques multifactoriales. Los once ensayos clínicos incluidos en esta revisión permiten extraer una visión global del estado actual de la investigación, así como de las estrategias que se están desarrollando para superar estas limitaciones. En la **tabla 2** se resumen las características principales de los estudios seleccionados para esta revisión bibliográfica.

Uno de los principales avances observados se relaciona con la mejora de la persistencia, activación y expansión de las CAR-T mediante ingeniería molecular. Steffin et al. (2024) demostraron que la incorporación de IL-15 en CAR-T anti-GPC3 incrementa significativamente su actividad transcripcional y su resistencia al agotamiento dentro del microambiente tumoral⁵⁴, lo que apoya el uso de CAR-T “armored” capaces de resistir mejor el entorno hostil del tumor. Otro ejemplo especialmente relevante es el de Pang et al. (2021), donde utilizaron CAR-T que secretan IL-7 y CCL19, consiguiendo un aumento de la expansión, migración y capacidad de infiltración de las CAR-T, llegando a observarse regresiones tumorales muy significativas, incluyendo casi desaparición tumoral en casos de cáncer de páncreas avanzado⁵⁵. Esto refuerza la idea de que ciertos factores quimiotácticos y de supervivencia mejoran tanto la infiltración como la persistencia celular incluso en tumores con elevada agresividad. Mackensen et al. (2023) avanzaron en esta línea mostrando que la combinación de CAR-T anti-CLDN6 con una vacuna de ARN (CARVac) potencia la expansión *in vivo*⁵⁶, lo que sugiere que las estrategias que proporcionan estimulación antigénica continua pueden ser clave para maximizar la eficacia terapéutica.

Otra línea de progreso relevante es la ingeniería genética orientada a contrarrestar vías inmunosupresoras del microambiente tumoral. La inmunosupresión inducida por citocinas como TGF- β o IL-10, así como la activación de vías como PD-1/PD-L1, contribuye significativamente al agotamiento funcional de las células T. El estudio de Wang et al. (2021), con CAR-T editadas mediante CRISPR para eliminar simultáneamente PD-1 y el TCR, demostró una mayor actividad y resistencia al agotamiento inducido por el tumor, aunque esta estrategia redujo la persistencia celular al eliminar la señalización fisiológica mediada por el TCR⁵⁷. Esto subraya la necesidad de alcanzar un equilibrio adecuado entre evitar el agotamiento e integrar señales fisiológicas de coestimulación.

Esta problemática de inmunosupresión se refleja también en ensayos como el de Adusumilli et al. (2021) en los que se combinan CAR-T con inhibidores de puntos de control inmunitario, como el anti-PD-1 (pembrolizumab) junto con CAR-T anti-mesotelina, mejorando la persistencia y generando respuestas metabólicas completas en algunos pacientes⁵⁸, lo que refuerza el concepto de que la sinergia entre las CAR-T y los checkpoint inhibitors puede ser clave en tumores sólidos. Narayan et al. (2022) reforzaron esta idea al desarrollar CAR-T resistentes a TGF- β mediante un receptor dominante negativo, mostrando actividad biológica y un perfil de seguridad aceptable⁶².

En ambos casos, la modulación del TME favorece una mayor persistencia y actividad antitumoral, lo que evidencia que las combinaciones terapéuticas pueden ser fundamentales para el éxito en este tipo de cánceres

En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el microambiente tumoral —caracterizado por TGF- β , hipoxia, células supresoras mieloides y vías inhibitorias como PD-1/PD-L1— sigue siendo una de las barreras principales que limitan la eficacia en tumores sólidos.

La selección de nuevas dianas antigénicas representa otro ámbito clave de innovación. Qi et al. (2022) reportaron respuestas clínicas relevantes con CAR-T anti-CLDN18.2 (CT041) en cáncer gástrico y otros tumores digestivos⁶¹, consolidando esta diana como una de las más prometedoras actualmente.

Gargett et al. (2024) evaluaron CAR-T dirigidas contra GD2 en melanoma metastásico, demostrando seguridad y factibilidad⁵⁹, aunque la eficacia fue limitada, probablemente debido a la heterogeneidad intratumoral y la baja densidad antigénica, fenómenos que dificultan el reconocimiento sostenido del tumor. Estos resultados refuerzan la importancia crítica de elegir dianas suficientemente tumor-específicas y con expresión adecuada ya que la identificación de antígenos compartidos con tejidos sanos incrementa el riesgo de toxicidad on-target/off-tumor, un aspecto especialmente crítico en tumores sólidos y mucho menos frecuente en tumores hematológicos.

Las terapias CAR-T alogénicas emergen como un enfoque de gran potencial para mejorar la accesibilidad y reducir los tiempos de fabricación. Pal et al. (2024), con CTX130 dirigida contra CD70 en carcinoma renal avanzado, observaron control de enfermedad en más del 80% de los pacientes, incluida la primera respuesta completa documentada con CAR-T en este tumor⁶⁰. Además de su eficacia, este tipo de plataformas puede permitir una estandarización mayor y tiempos de administración más cortos que los productos autólogos, lo que constituye una ventaja logística significativa. Sin embargo, estas estrategias CAR-T alogénicas aún requieren optimización para evitar rechazo inmunológico o pérdida temprana de persistencia.

La administración regional surge como otra estrategia prometedora para superar la limitada infiltración de las CAR-T en tumores sólidos. Adusumilli et al. (2021) observó la persistencia prolongada (>100 días) observada en el ensayo intrapleural, demostrando que la administración intrapleural de CAR-T anti-mesotelina combinada con pembrolizumab mejora la biodistribución y logra respuestas metabólicas completas en pacientes seleccionados⁵⁸. Esta estrategia parece especialmente útil en cavidades anatómicas confinadas o de difícil acceso sistémico. Bagley et al. (2025), en glioblastoma⁶³, y Vitanza et al. (2025), en glioma difuso intrínseco de tronco⁶⁴, reforzaron la utilidad de la administración intracerebroventricular o intratumoral, logrando una infiltración eficaz en tumores caracterizados por barreras anatómicas pronunciadas como la barrera hematoencefálica. Estos ensayos demuestran que las administraciones locales reducen la toxicidad sistémica, aumentan la concentración de CAR-T en el sitio

tumoral y permiten respuestas más sostenidas en tejidos cuyo acceso sistémico es limitado, como el sistema nervioso central.

Las terapias de primera y segunda generación presentan una expansión insuficiente y una supervivencia limitada dentro del microambiente tumoral (TME). Esto se evidencia en estudios como el CAR-T anti-GD2 en melanoma metastásico de Gargett et al. (2024)⁵⁹ o las CAR-T con eliminación de TCR en tumores mesotelínicos, de Wang et al. (2021)⁵⁷ donde pese a ser seguras, la persistencia fue escasa y la eficacia clínica, limitada. Estos resultados confirman que las CAR-T convencionales no son suficientes para superar la fuerte inmunosupresión del TME ni su heterogeneidad antigénica.

Aunque los avances son notables, los estudios revisados muestran también limitaciones metodológicas comunes: la mayoría son ensayos fase I con tamaños muestrales pequeños, poblaciones heterogéneas y endpoints centrados en seguridad más que en eficacia. Además, la toxicidad inflamatoria (aunque manejable en la mayoría de casos) sigue siendo un aspecto a monitorizar cuidadosamente, especialmente en dianas que son también expresadas en tejidos normales.

En conjunto, los once ensayos analizados indican que no existe una única barrera responsable de la limitada eficacia de las CAR-T en tumores sólidos, sino que su limitación es multifactorial. Los estudios se complementan entre sí: algunos abordan la inmunosupresión y el agotamiento (Steffin, Narayan, Wang), otros mejoran la infiltración y la biodistribución (Adusumilli, Bagley, Vitanza), otros avanzan en la identificación de dianas específicas (Qi, Mackensen, Gargett) y otros exploran la estandarización terapéutica mediante plataformas alogénicas (Pal). Esto sugiere que el futuro de las CAR-T en tumores sólidos dependerá de estrategias combinadas que integren ingeniería genética avanzada, administración dirigida, modulaciones del microambiente tumoral y sinergias con otras inmunoterapias.

Tipo de estrategia	Efecto principal observado	Impacto
CAR-T “armored” / citocinas (IL-15, IL-7, CCL19)	↑ Persistencia, ↑ Activación, ↑ Infiltración	● Muy efectivo para supervivencia y actividad intracelular
Edición genética / checkpoint (PD-1 KO, TGF-β resistente)	↑ Resistencia al agotamiento, ↑ Actividad	● Moderado, mejora función pero no siempre persistencia
Selección de nuevas dianas (CLDN18.2, GD2, CLDN6)	↑ Especificidad tumoral, ↓ Toxicidad off-target	● Prometedor para seguridad, eficacia limitada por heterogeneidad
CAR-T alogénicas	↑ Accesibilidad y control de enfermedad	● Muy favorable para estandarización y respuestas sostenidas
Administración regional / intracerebroventricular / intrapleural	↑ Infiltración y biodistribución, ↓ Toxicidad sistémica	● Muy efectivo en barreras anatómicas difíciles
CAR-T convencionales (1 ^a /2 ^a generación)	Persistencia limitada, eficacia clínica baja	● Insuficiente frente a microambiente tumoral

- = Muy efectivo / resultados sólidos
- = Efectivo / resultados parciales
- = Prometedor / resultados preliminares
- = Limitado / resultados insuficientes

Tabla 3: Resumen visual global que muestra categorías de estrategias y su impacto/eficacia. Creación propia basada en las referencias bibliográficas ^{54–64}

7. CONCLUSIÓN

El presente trabajo muestra que las terapias CAR-T en tumores sólidos presentan un perfil de seguridad aceptable y evidencian señales iniciales de eficacia, aunque todavía inferiores a las observadas en tumores hematológicos. Su análisis permite identificar las limitaciones actuales y comprender el potencial de las estrategias emergentes para mejorar su efectividad clínica.

La terapia CAR-T se basa en la modificación genética de linfocitos T para reconocer antígenos tumorales de forma específica, y ha evolucionado desde diseños simples hasta CAR complejas capaces de resistir señales inhibitorias, secretar citocinas o atacar múltiples dianas.

La comparación entre tumores hematológicos y sólidos destaca que la eficacia reducida en estos últimos se debe a barreras anatómicas, heterogeneidad antigénica y un microambiente inmunosupresor.

Las principales barreras que dificultan el alcance de objetivos de las CAR-T en tumores sólidos incluyen infiltración limitada, baja persistencia de las células y supresión inmunológica del tumor.

Los ensayos clínicos recientes muestran avances importantes gracias a estrategias como administración regional, CAR-T multivalentes y combinaciones con inmunoterapias, generando respuestas clínicas iniciales prometedoras.

Las innovaciones en ingeniería celular, como CAR-T resistentes a TGF- β o secretoras de citocinas, han mejorado la persistencia, expansión y actividad funcional frente a los tumores sólidos.

En conjunto, los avances tecnológicos y las innovaciones en ingeniería celular posicionan a las CAR-T como una opción prometedora en el tratamiento del cáncer sólido, con líneas de investigación enfocadas en maximizar la eficacia y seguridad, consolidando su papel como estrategia terapéutica emergente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. & Soerjomataram, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* **127**, 3029–3030 (2021).
2. Kontomanolis, E. N. *et al.* Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *Journal of B.U.ON.* vol. 26 Preprint at (2021).
3. Cooper, G. M. & Hausman, R. E. The Development and Causes of Cancer. *The Cell: A Molecular Approach* (2007).
4. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* **12**, 31–46 (2022).
5. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* vol. 144 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013> (2011).
6. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* **12**, 31–46 (2022).
7. Granger, A., Mott, R. & Emambokus, N. Focus on Cancer Metabolism Focus on Cancer Metabolism Hacking Cancer Metabolism. *Cell Metab* **24**, (2016).
8. Thompson, C. B. Cancer Cell Metabolism: Reexamining the Regulation of Anabolic Growth in Health and Disease. *The FASEB Journal* **33**, (2019).
9. Pavlova, N. N. & Thompson, C. B. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism* vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006> (2016).
10. Organization, W. H. WHO | Cancer Key Facts. *WHO* (2020).
11. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**, 209–249 (2021).
12. Globocan 2022. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022 Continents (Top 15 cancer sites).
13. Petrucelli, N., Daly, M. B. & Pal, T. BRCA1- and BRCA2 -Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Summary Genetic counseling Suggestive Findings. *Gene Reviews* (1998).
14. Harjes, U. Throwing oil into the flames. *Nat Rev Cancer* **17**, 510–511 (2017).

15. World Health Organization. World cancer report: cancer research for cancer prevention. *Cancer Control* **199**, (2020).
16. Farkona, S., Diamandis, E. P. & Blasutig, I. M. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Medicine* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5> (2016).
17. June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S. & Milone, M. C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* (1979) **359**, 1361–1365 (2018).
18. Hausman, D. M. What is cancer? *Perspect Biol Med* **62**, (2019).
19. Adem, E. *A Short Report on Carcinoma Cancer*. <http://www.alliedacademies.org/medical-oncology-therapeutics/>.
20. Antonescu, C. R. . *Soft Tissue and Bone Tumours WHO Classification of Tumours Editorial Board: Cristina R. Antonescu [and 14 Others]*. (International Agency for Research on Cancer, 2020).
21. Centers for Disease Control and Prevention. Hematologic Cancer Incidence, Survival, and Prevalence. *USCS Data Brief* **30**, (2022).
22. O'Donnell, M. R. et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0116> (2017).
23. Gao, J., Dahiya, S. & Patel, S. A. Challenges and solutions to superior chimeric antigen receptor-T design and deployment for B-cell lymphomas. *British Journal of Haematology* vol. 203 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.19001> (2023).
24. Erratum to: Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management (American Journal of Hematology, (2019), 95, 5, (548-567), 10.1002/ajh.25791). *American Journal of Hematology* vol. 95 Preprint at <https://doi.org/10.1002/ajh.25876> (2020).
25. Louis, D. N. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* **23**, (2021).
26. Martín Martorell, P. et al. Coexistence of EGFR, KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and ALK Rearrangement in a Comprehensive Cohort of 326 Consecutive Spanish Nonsquamous NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* **18**, (2017).

27. Nam, S. K. *et al.* BRAF, PIK3CA, and HER2 oncogenic alterations according to KRAS mutation status in advanced colorectal cancers with distant metastasis. *PLoS One* **11**, (2016).
28. Sánchez-Muñoz, A. *et al.* Lack of evidence for KRAS oncogenic mutations in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* **10**, (2010).
29. Binnewies, M. *et al.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* **24**, (2018).
30. Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H. & Jemal, A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* **75**, 10–45 (2025).
31. Arruebo, M. *et al.* Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cancers3033279> (2011).
32. Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R. & Yeoh, K. W. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.7150/ijms.3635> (2012).
33. Kardinal, C. G. Cancer chemotherapy. Historical aspects and future considerations. *Postgrad Med* **77**, (1985).
34. National Cancer Institute. Types of Chemotherapy Drugs _ SEER Training. *National Cancer Institute* (2023).
35. Zhou, Z. & Li, M. Targeted therapies for cancer. *BMC Medicine* vol. 20 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02287-3> (2022).
36. Hayes, C. Cellular immunotherapies for cancer. *Irish Journal of Medical Science* vol. 190 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02264-w> (2021).
37. Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017> (2004).
38. Chaplin, D. D. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **125**, S3–S23 (2010).
39. Wagner, D. L. *et al.* Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* vol. 18 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00476-2> (2021).

40. Zhang, L. *et al.* Inhibition of TGF- β signaling in genetically engineered tumor antigen-reactive T cells significantly enhances tumor treatment efficacy. *Gene Ther* **20**, (2013).
41. Zhang, T. *et al.* Adoptive cell therapy for solid tumors beyond CAR-T: Current challenges and emerging therapeutic advances. *Journal of Controlled Release* vol. 368 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.02.033> (2024).
42. Goyco Vera, D., Waghela, H., Nuh, M., Pan, J. & Lulla, P. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* vol. 20 Preprint at <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2378543> (2024).
43. Knochelmann, H. M. *et al.* CAR T Cells in Solid Tumors: Blueprints for Building Effective Therapies. *Frontiers in Immunology* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01740> (2018).
44. Srour, S. A. & Akin, S. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Solid Tumors: The Past and the Future. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology* vol. 6 Preprint at <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-7> (2023).
45. Wagner, D. L. *et al.* Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* **18**, 379–393 (2021).
46. Binnewies, M. *et al.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* **24**, 541–550 (2018).
47. Liu, G., Rui, W., Zhao, X. & Lin, X. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment. *Cellular and Molecular Immunology* vol. 18 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00655-2> (2021).
48. Hassan, G. & Seno, M. Blood and cancer: Cancer stem cells as origin of hematopoietic cells in solid tumor microenvironments. *Cells* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells9051293> (2020).
49. Davila, M. L. *et al.* The Transcription Factor NFAT Promotes Exhaustion of Activated CD8⁺ T Cells. *Immunity* **6**, (2015).
50. Luke, J. J. *et al.* The PD-1- and LAG-3-targeting bispecific molecule tebotelimab in solid tumors and hematologic cancers: a phase 1 trial. *Nat Med* **29**, (2023).

51. Joseph, A. M., Al Aiyan, A., Al-Ramadi, B., Singh, S. K. & Kishore, U. Innate and adaptive immune-directed tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Immunol* **15**, (2024).
52. Guzman, G., Reed, M. R., Bielamowicz, K., Koss, B. & Rodriguez, A. CAR-T Therapies in Solid Tumors: Opportunities and Challenges. *Current Oncology Reports* vol. 25 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01380-x> (2023).
53. Lin, Y., Chen, Y., Luo, Z. & Wu, Y. L. Recent advances in biomaterial designs for assisting CAR-T cell therapy towards potential solid tumor treatment. *Nanoscale* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1039/d3nr05768b> (2024).
54. Ayala, M. G. *et al.* Abstract 2905: SENTI-301A, an off-the-shelf multi-armed preclinical CAR-NK cell therapy, for the treatment of GPC3 expressing tumors. *Cancer Res* **83**, (2023).
55. Pang, N. *et al.* IL-7 and CCL19-secreting CAR-T cell therapy for tumors with positive glypican-3 or mesothelin. *J Hematol Oncol* **14**, 118 (2021).
56. Mackensen, A. *et al.* CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial. *Nat Med* **29**, 2844–2853 (2023).
57. Wang, Z. *et al.* Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors. *Cell Mol Immunol* **18**, 2188–2198 (2021).
58. Adusumilli, P. S. *et al.* A Phase I Trial of Regional Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapy in Patients with Malignant Pleural Disease, in Combination with the Anti-PD-1 Agent Pembrolizumab. *Cancer Discov* **11**, 2748–2763 (2021).
59. Gargett, T. *et al.* Safety and biological outcomes following a phase 1 trial of GD2-specific CAR-T cells in patients with GD2-positive metastatic melanoma and other solid cancers. *J Immunother Cancer* **12**, (2024).
60. Pal, S. K. *et al.* CD70-Targeted Allogeneic CAR T-Cell Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discov* **14**, 1176–1189 (2024).
61. Qi, C. *et al.* Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med* **28**, 1189–1198 (2022).
62. Narayan, V. *et al.* PSMA-targeting TGFβ-insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* **28**, 724–734 (2022).

63. Bagley, S. J. *et al.* Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nat Med* **30**, (2024).
64. Vitanza, N. A. *et al.* Intracerebroventricular B7-H3-targeting CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: a phase 1 trial. *Nat Med* **31**, 861–868 (2025).

