

Inmunoterapias personalizadas para el tratamiento del cáncer en Uruguay: Revisión narrativa

Ciclo de Metodología científica II 2024

Grupo de trabajo: n° 83

Autores: Kamil Fleitas¹, Elena Garella¹, Joaquín Pereyra¹, Camila Romero¹, Rocío Rossi¹, Ferrán Valenzuela¹

Orientadores: María Moreno², Sofía Chilibroste²

¹Ciclo de Metodología Científica II 2024, Facultad de Medicina, Universidad de la República del Uruguay - Montevideo, Uruguay; ²UA de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene - Montevideo, Uruguay

17 de noviembre de 2024

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
GRAPHICAL ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
El Cáncer y el Sistema Inmune	9
Clasificación de las inmunoterapias	11
OBJETIVO	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	13
RESULTADOS	14
Células CAR-T	14
Ventajas de la inmunoterapia con células CAR-T	19
Limitaciones de la inmunoterapia con células CAR-T	19
1. Efectos adversos	19
2. Escape antigénico	21
3. “On Target, Off Tumor”	21
4. Tráfico de células CAR-T e infiltración tumoral	21
5. Microambiente inmunosupresor	21
6. Costos y logística	22
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Página 7
Figura 2.	Página 7
Figura 3.	Página 11
Figura 4.	Página 14
Figura 5.	Página 16
Figura 6.	Página 16
Figura 7.	Página 17

Anexos

Figura 8. Página 32

Tabla I. Página 33

TABLA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BCMA	Antígeno de maduración de células B
CAR- T	Células T con receptor antígeno quimérico
CD	Cúmulo de diferenciación
CRS	Síndrome de liberación de citoquinas
FDA	Administración Federal de Drogas
FNR	Fondo Nacional de Recursos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
ICANS	Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Efectoras Inmunes
ICER	Índice de costo-efectividad incremental
IFN-γ	Interferón gamma
IL	Interleuquina
LLA	Leucemia Linfoblástica aguda
MDSC	Célula supresora derivada de mieloides
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad
MM	Mieloma múltiple
MSP	Ministerio de Salud Pública
NK	Natural Killer
PGE2	Prostaglandina E2
QALY	Años de vida ajustados por calidad
scFv	Fragmento variable de cadena sencilla
STAT	Transductor de señal y activador de transcripción
TAMs	Macrófagos asociados a tumores
Tregs	Células T reguladoras
TRUCKs	Células T redireccionadas para eliminación universal mediada por citoquinas

RESUMEN

El cáncer posee una gran prevalencia y morbimortalidad mundialmente, siendo la segunda causa de muerte en Uruguay. Los tratamientos convencionales más utilizados actualmente incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, teniendo estos grandes limitaciones como su baja selectividad, alta probabilidad de recidiva e importantes efectos adversos. De aquí la importancia de la investigación y desarrollo de nuevas terapias, dentro de ellas, las inmunoterapias, más recientemente las inmunoterapias personalizadas. Estas últimas actúan sobre dianas específicas del individuo para inducir la eliminación de las células cancerígenas por su propio sistema inmune.

Este trabajo es una revisión narrativa, que pretende indagar sobre la aplicabilidad y viabilidad de las inmunoterapias personalizadas en Uruguay. Para ello, se definieron criterios de búsqueda en las principales bases de datos médicos con utilización de criterios booleanos y se creó una base de datos propia que contiene bibliografía relevante para su posterior análisis.

Se comenzó por una revisión del estado de arte de las inmunoterapias. Posteriormente se seleccionó un tipo de inmunoterapia personalizada, la terapia con células CAR-T. Se profundizó sobre su producción, ventajas y desventajas, para la reflexión de su aplicabilidad terapéutica en nuestro país.

Se concluye que la implementación de terapias CAR-T en Uruguay presenta un gran potencial para tratar neoplasias hematológicas, especialmente considerando la infraestructura y capacitación en curso. A futuro, el desarrollo de estrategias para superar las limitaciones en tumores sólidos podría posicionar a Uruguay como referente regional en inmunoterapia oncológica. Sin embargo, es fundamental analizar su viabilidad económica y no descuidar el énfasis en la prevención y diagnóstico precoz.

ABSTRACT

Cancer is a highly prevalent and deadly disease on a national and global scale, being the second most common cause of death in Uruguay. Conventional treatments of cancer include surgery, radiotherapy and chemotherapy. These treatments have important side effects, great recurrence rate, and low selectivity. Here lies the importance of investigating new therapies, highlighting immunotherapies, and within them personalized immunotherapies, as great innovations. These personalized immunotherapies target specific molecules to induce cancerous cell death mediated by the patient's own immune system.

This review intends to research applicability and viability of personalized immunotherapies in Uruguay. We begin with a review of the state of the art of immunotherapy in the treatment of cancer, and then move on to dig deeper into a personalized immunotherapy: CAR-T cell therapy.

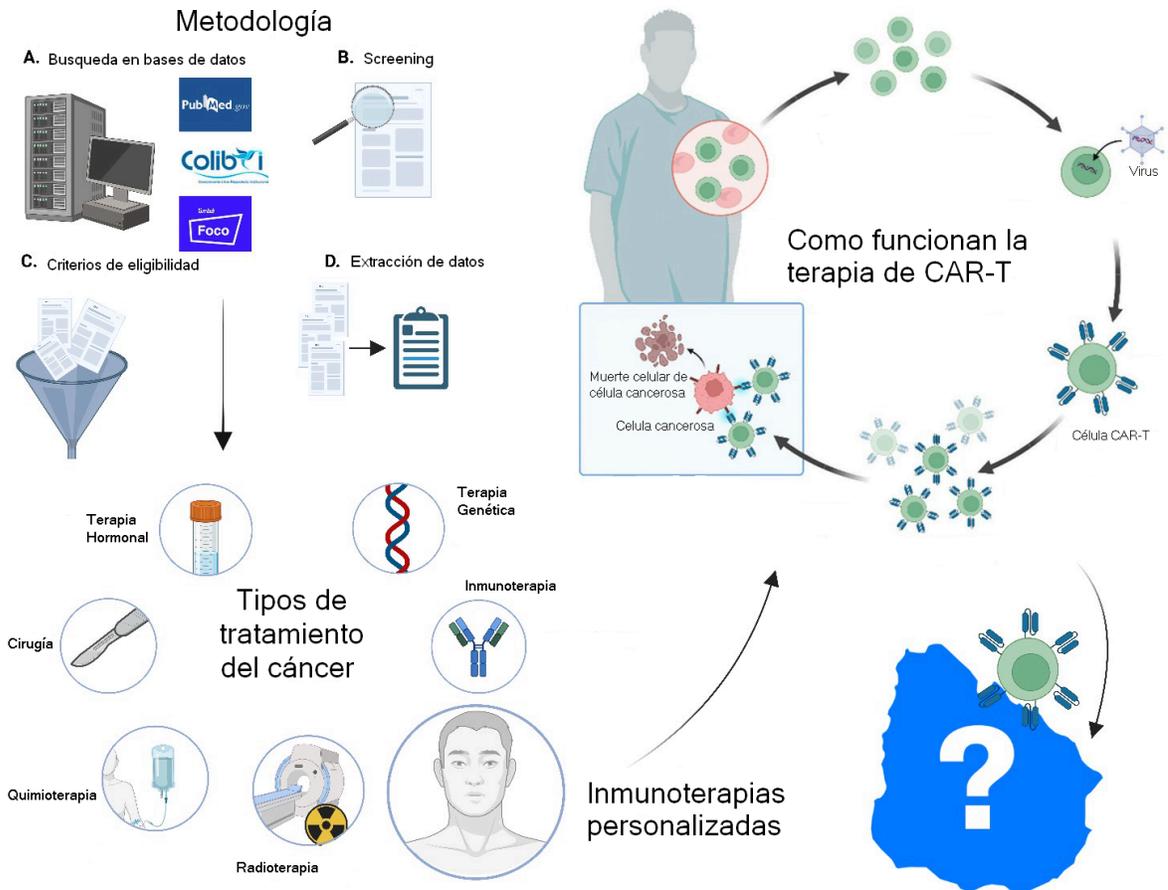
We proceed to delve into CAR-T's production, advantages and disadvantages to then reflect on the applicability of this particular immunotherapy in Uruguay.

In conclusion, the implementation of CAR-T therapies in Uruguay shows great potential for treating hematological neoplasms, especially considering the current infrastructure and ongoing training. In the future, the development of strategies to overcome the limitations in solid tumors could position Uruguay as a regional leader in oncological immunotherapy. However, it is essential to assess its economic feasibility and not overlook the emphasis on prevention and early diagnosis.

PALABRAS CLAVE

Immunotherapy, Personalized Immunotherapy, Neoplasm, Adoptive cell therapy, CAR-T.

GRAPHICAL ABSTRACT



INTRODUCCIÓN

Cada año se diagnostican alrededor de 20 millones casos de cáncer en el mundo, una enfermedad que afecta a todos los rangos etarios y causa muertes anuales que se aproximan a los 10 millones. La prevalencia de los tipos de cáncer varía según el rango etario, sexo y características de la población(1). A nivel mundial, los más prevalentes son el cáncer broncopulmonar, de mama y colorrectal (figura 1 y 2)(2). En Uruguay se diagnostican 16.817 casos y fallecen 8.980 personas al año, constituyendo la segunda causa de muerte(3,4). En las mujeres, el cáncer con mayor incidencia y morbimortalidad es el cáncer de mama, seguido por el colorrectal y broncopulmonar. En los hombres, son el cáncer de próstata, broncopulmonar y colorrectal, mientras que la mortalidad es mayor para el cáncer broncopulmonar, seguido del cáncer de próstata y el colorrectal (figura 2); observamos entonces un comportamiento similar al mundial(5).

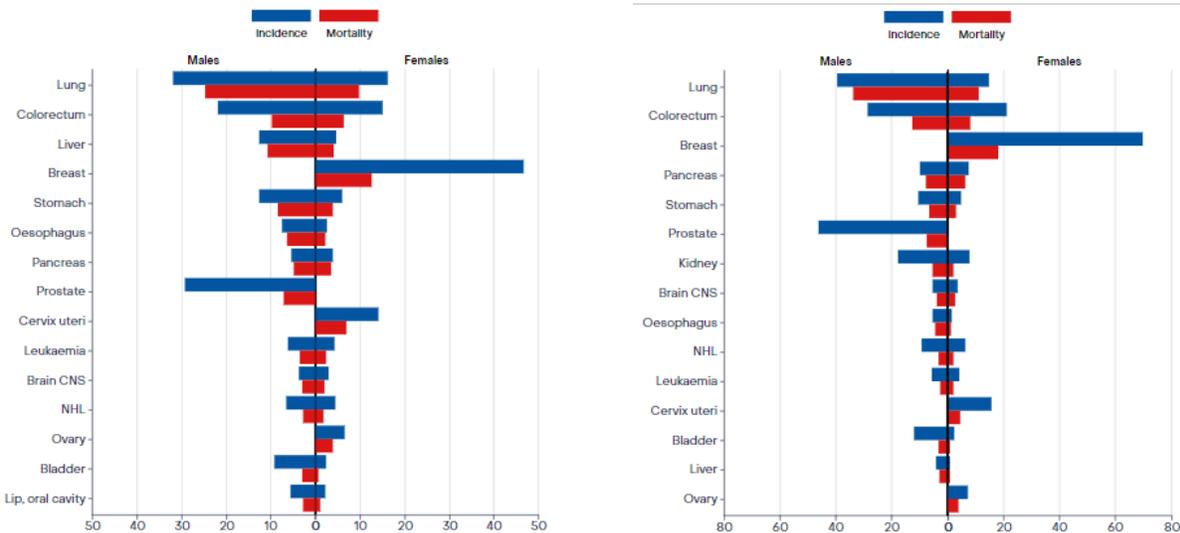


FIGURA 1(izquierda): Incidencia y mortalidad de distintos tipos de cáncer en el mundo separados por sexo (2022)(1). FIGURA 2(derecha): Incidencia y mortalidad de distintos tipos de cáncer en Uruguay separados por sexo (2022)(2)

Imágenes extraídas del Global Cancer Observatory de la OMS.

Conceptualizando al cáncer (neoplasia) como aquella patología en la cual sus células se reproducen mitóticamente de forma anormal sin control alguno, vinculadas a mutaciones de los genes que codifican proteínas que regulan la actividad del ciclo celular. Estas células son también capaces de trasladarse a otros sectores del organismo a través del fenómeno conocido como metástasis, diseminando así la enfermedad por todo el cuerpo(6).

La etapa de la enfermedad en la que se realiza el diagnóstico afecta directamente el pronóstico de supervivencia, teniendo mejor pronóstico aquellos pacientes con diagnóstico precoz por *screening*. Es importante también considerar estrategias para mejorar el pronóstico de aquellos cánceres que no son posibles de detectar con *screening*, y de aquellos que escaparon a una detección temprana(7). Debido a la alta morbimortalidad que genera el cáncer, se han aceptado tratamientos con efectos adversos graves, por ser estos marginalmente una mejor alternativa al curso natural de la enfermedad(8).

Las terapias disponibles incluyen: cirugía, radioterapia, quimioterapia y bioterapia. Esta última incluye las inmunoterapias y las terapias génicas. Cualquiera de ellas pueden usarse combinadas o en monoterapia(8).

La cirugía es la terapia de elección si el tumor es resecable, lo que sucede principalmente en estadios tempranos, pero puede resultar poco útil frente a metástasis(8).

La radioterapia daña el ADN y genera radicales libres que dañan las células, su desventaja radica en la falta de selectividad pudiendo dañar tejidos sanos circundantes al tiempo que depende del oxígeno para su funcionamiento, por lo cual las células hipóxicas presentes en tumores sólidos le ofrecen resistencia(8).

Por su parte, la quimioterapia resulta una terapia sistémica costo efectiva, al actuar en diferentes puntos de control y vías de transducción del ciclo celular, generando la regresión de los tumores, retardando su crecimiento, o induciendo su muerte. Al estar las células cancerosas en continua mitosis, la quimioterapia puede atacarlas con mayor facilidad. Su principal desventaja es no poder discernir entre una célula

sana y una cancerosa produciendo alta toxicidad, y consecuentemente efectos secundarios, sobre todo en aquellos tejidos con una elevada tasa de división. Además presentan un estrecho índice terapéutico y muchos pacientes generan resistencia a los tratamientos(9).

A partir de estas limitaciones, surge la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que proporcionan especificidad, menor daño a los tejidos sanos y mayor durabilidad de la respuesta terapéutica(10). Así surgen las inmunoterapias, tratamientos que utilizan el sistema inmune para el tratamiento de las neoplasias(11,12). En este trabajo se describirán brevemente varias de las inmunoterapias para luego centrarnos en el objeto de esta revisión: las inmunoterapias personalizadas, y particularmente las células CAR-T (células T con receptor de antígeno quimérico).

El Cáncer y el Sistema Inmune

Paul Enrich propuso en 1909 la hipótesis de la inmunovigilancia que explicaría en parte la conexión entre el sistema inmune y el cáncer. Enrich postuló que las células neoplásicas se generan continuamente en el cuerpo humano, y que su erradicación es posibilitada por un sistema inmune competente(6). Esta hipótesis fué apoyada en 2001 por Robert Schreiber, quien junto a su equipo comparó la incidencia de cáncer entre ratones *wild type* y ratones Rag2^{-/-}, que no poseían linfocitos B o T maduros. Encontraron un 20% de incidencia de lesiones neoplásicas espontáneas en ratones *wild type* en comparación a los Rag2^{-/-} que tuvieron una incidencia de 100%(13).

El sistema inmune realiza un monitoreo constante de nuestro organismo, eliminando aquellas células transformadas que resultan potencialmente dañinas, a esto se le denomina inmunovigilancia. Este mecanismo cumple un rol importante en la prevención del cáncer en individuos sanos. Sin embargo, la aparición de tumores en aquellas personas inmunocompetentes indica un mecanismo de escape de las células malignas(14). Las células tumorales pueden expresar antígenos propios de

novo (neoantígenos,) y señales de estrés celular, que junto con el daño al ADN generan reconocimiento por el sistema inmune, permitiendo su posterior eliminación. La mayoría de los neoantígenos se sintetizan en el citosol o son proteínas asociadas al complejo mayor de histocompatibilidad clase I (*MHC-I*), por lo que son reconocidos por los linfocitos T CD8 + específicos(14).

Teniendo en cuenta este mecanismo de eliminación de células potencialmente malignas, cabe preguntar: ¿Por qué el sistema inmune falla en el proceso de eliminación de estas células? Esto se debe a que las células tumorales desarrollan un microambiente tumoral que evade la respuesta inmune y favorece la progresión neoplásica, confiriendo resistencia al reconocimiento por parte de la vigilancia inmunitaria, y evadiendo la respuesta inmune inhibiendo las células antitumorales y activando células con actividad pro-tumoral(14,15). Este mecanismo es considerado actualmente una de las características principales del cáncer.

Existe una marcada relación entre la infiltración linfocitaria tumoral y la supervivencia del paciente. Dentro de los mecanismos inmunosupresores se destacan: disminución de la expresión de *MHC-I*, la secreción de citoquinas supresoras de la respuesta inmune, la regulación positiva de la expresión de moléculas inhibitoras de linfocitos T, tales como la PD-1 o CTLA-4, o incluso la estimulación de linfocitos T reguladores. A estos mecanismos de evasión del sistema inmune, se suma el proceso de Inmunoedición, el cual comprende cambios en el genotipo y fenotipo de las células neoplásicas en respuesta a la presión evolutiva impuesta por la respuesta inmune del organismo, que resulta en la selección de clones de células cancerosas menos inmunogénicas, es decir con menor expresión de neoantígenos(15).

Si se toma en cuenta la dinámica de población celular, se pueden distinguir tres fases de la inmunoedición: eliminación, equilibrio y escape (figura 3).

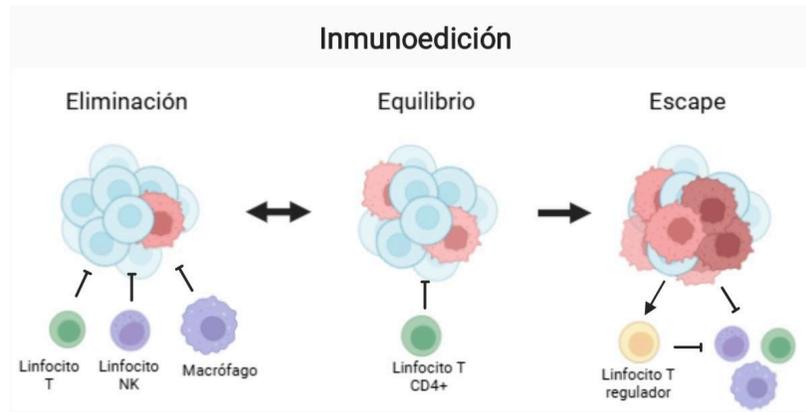


Figura 3. Etapas de inmunoedición. Elaborada con Biorender

Durante la fase de eliminación el sistema inmune detecta y destruye las células malignas, dando como consecuencia la ausencia de signos clínicos que indiquen su existencia. Si estas células reducen su inmunogenicidad o evaden la inmunovigilancia por otros medios, progresan a la fase de equilibrio, donde la proliferación de células tumorales y su eliminación se mantienen en un equilibrio relativo y dinámico que puede durar muchos años. Finalmente, se alcanza la fase de escape, que implica una ruptura del balance existente debido a un periodo de inmunodepresión, o por el proceso natural del tumor en el que adquiere mutaciones que favorecen su progresión. Es en este período donde comienza el crecimiento descontrolado de las células tumorales y donde se genera un microambiente inmunosupresor. Pese a los avances recientes, no es posible aún detectar tumores en las fases de eliminación y equilibrio, por lo que el objetivo de las inmunoterapias actuales están dirigidas en su gran mayoría a la fase de escape(15).

Clasificación de las inmunoterapias

Se pueden clasificar en: específicas e inespecíficas; activas o pasivas; personalizadas, aquellas formuladas específicamente para un individuo, y no personalizadas. En esta revisión se hará hincapié sobre las inmunoterapias personalizadas(16).

Hay distintos tipos de inmunoterapias no personalizadas, como los inhibidores de puntos de control inmunitario, las terapias con anticuerpos monoclonales, y los moduladores del sistema inmunológico. Estas terapias se enfocan en revertir las alteraciones en el microambiente tumoral mejorando así la capacidad del organismo para eliminar las células tumorales(12).

Sin embargo, es importante recordar que la eficacia y los efectos adversos de las inmunoterapias varían en cada paciente y en el tipo de cáncer. La investigación continua es crucial para optimizar estos tratamientos y maximizar sus beneficios clínicos, minimizando sus riesgos, y las terapias personalizadas vienen a superar estos problemas.

Las Inmunoterapias Personalizadas, de las cuales pocas se encuentran aprobadas, constituyen una oportunidad terapéutica innovadora ya que generan una respuesta específica e individualizada, basada en antígenos tumorales o células inmunes del propio paciente. Esto permitiría administrar una terapia más selectiva y manipular el sistema inmune del propio paciente de una forma racional para favorecer la eliminación de células tumorales y actuar frente a recidivas mediante la generación de memoria inmunológica(19).

Por ejemplo, algunas de las vacunas contra el cáncer son personalizadas, ya que se desarrollan utilizando fragmentos de células cancerosas o antígenos específicos del propio tumor(16). Las nuevas vacunas ARNm, entregan ARNm que codifica antígenos tumorales del propio paciente, instruyendo al sistema inmune a generar una respuesta inmune específica contra las células cancerosas(17). Estas aproximaciones aún se encuentran en fase de evaluación clínica. Por otro lado, otras inmunoterapias personalizadas utilizan células inmunes del paciente. Por ejemplo, las vacunas a células dendríticas como *Sipuleucel-T* o las células CAR-T, donde los linfocitos T se modifican para expresar receptores de antígenos quiméricos con el objetivo de dirigir y mejorar su función antitumoral(16).

OBJETIVO

Objetivo general

Proporcionar información actualizada sobre las células CAR-T como inmunoterapia personalizada para el tratamiento del cáncer en la población Uruguaya.

Objetivos específicos

- a) Revisar el estado de arte de la situación de las inmunoterapias personalizadas para el tratamiento del cáncer.
- b) Seleccionar un tipo de inmunoterapia personalizada e indagar cuáles de estas terapias están aprobadas para el tratamiento del cáncer o se encuentran en fases avanzadas de investigación.
- c) Profundizar sobre los fundamentos, población objetivo, expectativas y biotecnología necesaria para la implementación de la inmunoterapia seleccionada.
- d) Evaluar oportunidad de aplicación y/o producción en Uruguay para el tratamiento de neoplasias prevalentes en el país.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica en la que se comenzó definiendo palabras claves utilizando el tesoro DeCS-MeSH, y conectores booleanos para recuperar la literatura disponible para el tema. Se priorizaron materiales de los últimos 5 años. Para la selección de la bibliografía se establecieron criterios de inclusión y exclusión, se usaron las bases de datos: PubMed, Cochrane library, SciElo, Timbó, LILACS, Dynamed, Clinicaltrials.gov, entre otros. Se sistematizó la bibliografía recolectada mediante Zotero y hojas de cálculo de elaboración propia.

Inicialmente se buscaron metaanálisis y revisiones para conocer el estado del arte sobre inmunoterapias personalizadas, se procedió a buscar ensayos clínicos en las bases de datos para verificar cuales se encontraban aprobadas o en etapas clínicas

avanzadas. Se prosiguió con la búsqueda de artículos, con la que se profundizó en las inmunoterapias personalizadas CAR-T y finalmente se realizó una discusión sobre su aplicabilidad en Uruguay en base a la bibliografía recabada (figura 4).

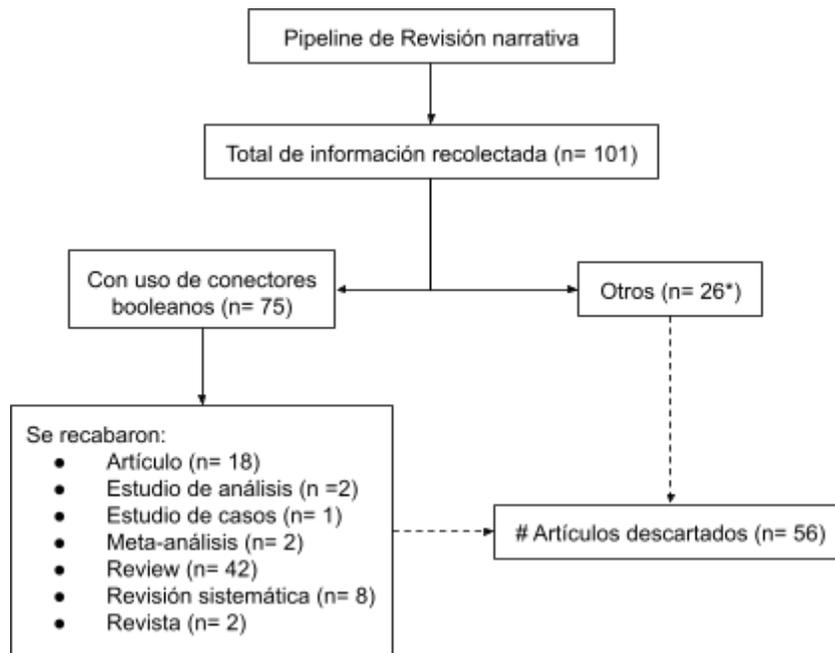


Figura 4. Pipeline de "Inmunoterapias personalizadas para el tratamiento del cáncer en Uruguay: Revisión narrativa"

RESULTADOS

Células CAR-T

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica se puso el foco en las células CAR-T, una innovadora inmunoterapia que utiliza los efectores modificados del sistema inmune del paciente contra antígenos específicos, y ha demostrado excelente respuesta frente a tumores hematológicos, posicionándose como una de las estrategias más prometedoras en la lucha contra neoplasias(18).

La FDA aprobó una serie de tratamientos con células CAR-T para su uso clínico en el tratamiento de neoplasias, del que se destaca el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con tisagenlecleucel (Kymriah) (véase en anexo tabla I). Estos tratamientos han logrado tasas de remisión completa de hasta el 80% en pacientes que no habían respondido a múltiples líneas de tratamiento convencional, demostrando el enorme potencial de las células CAR-T en neoplasias hematológicas(19,20).

Sin embargo, su potencial no debe limitarse a los tumores hematológicos; explorar su aplicación en tumores sólidos ofrece un camino lleno de posibilidades para pacientes que, actualmente, tienen opciones terapéuticas limitadas o con resultados insuficientes.

En referencia al mecanismo de acción, esta inmunoterapia utiliza las células T del propio paciente, las cuales se modifican mediante ingeniería genética para que expresen en su superficie receptores quiméricos que reconocen neoantígenos, permitiéndole detectar, atacar y eliminar el tumor de manera eficiente(21,22).

Su producción, presenta peculiaridades. Primeramente, se realiza la recolección de células T del paciente por leucoféresis. Estas células T aisladas se activan mediante estimulación de los receptores CD3 y CD28, en combinación con citoquinas como IL-2, IL-7 o IL-15, que promueven su expansión(21). A posterior, se modifican genéticamente para que expresen el receptor CAR. Este proceso se lleva a cabo mediante vectores virales, que integran el gen del CAR en el ADN de las células. Luego, las células modificadas se expanden para así optimizar el potencial terapéutico(21). Una vez alcanzada la cantidad deseada de células modificadas, se procede con criopreservación para asegurar la estabilidad hasta el momento de la infusión. Durante este último paso, se realizan controles de calidad para luego administrarlas por vía intravenosa (figura 5).



JEM | Revista de medicina experimental

Figura 5. Proceso de fabricación de células CAR-T y estrategia de próxima generación.

Imagen modificada y extraída de Ayala et al (21).

Estructuralmente los receptores CAR presentan cuatro sectores: dominio de reconocimiento, región bisagra, dominio transmembrana y dominio intracelular (figura 6).

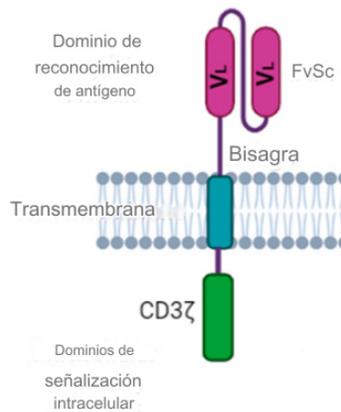


Figura 6. Estructura de receptor quimérico de células CAR-T.

Imagen modificada y extraída de Uscanga-Palomenque et al (18).

El dominio de unión al antígeno (dominio de reconocimiento) presenta la capacidad de unirse al epítipo específico. Éstos derivan de la cadena sencilla de las inmunoglobulinas: scFv (*single chain variable fragment*). El scFv se une directamente a epítopos de antígenos tumorales extracelulares, posibilitando la

activación de la célula T independientemente del complejo MHC. Para que esto suceda, la afinidad unión antígeno-anticuerpo deberá ser suficientemente alta, sin ser excesiva con el fin de evitar inducir la muerte de la célula CAR-T y producir toxicidades(22).

La región bisagra es la región extracelular que une el dominio de unión al antígeno con el dominio transmembrana. Provee flexibilidad para permitir el mejor enlace posible entre el dominio de unión al antígeno y el epítipo(23).

En referencia al dominio transmembrana, tiene como principal función el anclaje del receptor a la membrana de la célula T. Principalmente son derivados de CD3 ζ , CD4, CD8 α , y CD28(23). El tipo de dominio puede afectar la expresión y estabilidad del CAR. A modo de ejemplo, los dominio transmembrana CD3 ζ parecieran facilitar la activación de la célula T y su sobrevida(25).

Por último, el dominio intracelular, es el que se caracterizó más exhaustivamente, ya que su actualización ha permitido optimizar la señalización y sobrevida celular. Estos esfuerzos han culminado en 5 generaciones de receptores hasta el momento, las cuales han buscado sobreponerse a las desventajas presentadas por la generación anterior (figura 7)(23).

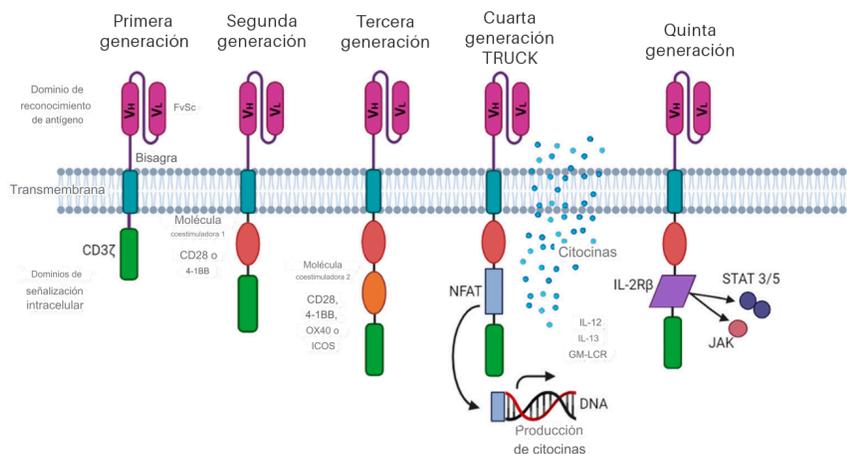


Figura 7. Generaciones de CAR-T. Imagen modificada y extraída de Uscanga-Palomenque et al (18).

La primera generación de CAR-T fue desarrollada exitosamente en 1993. Presenta un dominio extracelular (scFv) y uno citoplasmático (CD3ζ) que se activa cuando se fosforila. Las limitaciones de esta generación son su escasa potencia y persistencia, dada la falta de co-estimulantes necesarios para potenciar la actividad y función de células T, resultando en una secreción de citoquinas inadecuada(24).

Para la segunda generación de CAR-T se incluyeron dominios co-estimuladores tales como CD28, CD134 o CD137, logrando doble activación de la vía de señalización mediada por CD3ζ y los dominios previamente mencionados, logrando una mayor activación, proliferación y función de células T. En un estudio realizado por Savoldo, B. *et al* realizado en 2011 se compararon las dos primeras generaciones, evidenciándose que la segunda generación (expresando CD28) supera por un amplio margen la sobrevivida *in vivo*(21).

Sin embargo, resultó evidente la necesidad de lograr una mejora en la capacidad de activación y la potencia de las células CAR-T mediante su proliferación, por lo que se adicionó un tercer dominio co-estimulante logrando el objetivo deseado. Si bien aumentó la respuesta antitumoral también aumentó el riesgo de efectos adversos y agotamiento de las células CAR-T respecto a la generación anterior.

Para mejorar este problema, se desarrollaron terapias inductoras de liberación de citoquinas, llamadas TRUCKs por sus siglas en inglés (T-cell redirected for universal cytokine-mediated killing) y corresponden a la cuarta generación. Esta CAR-T tiene una estructura similar a la segunda generación, con modificaciones a su dominio intracelular que permiten, adicionalmente a las respuestas mencionadas anteriormente, la liberación de citoquinas tales como IL-2, IL-5, IL-12 e IFN-γ para promover una mejor respuesta antitumoral de otras células inmunitarias. Este cambio resulta en una menor incidencia de efectos adversos en comparación con generaciones previas, así como una reversión del microambiente inmunosupresor producido por las células tumorales.

Actualmente, se está desarrollando la quinta generación de CAR-T. Esta presenta la particularidad de expresar el receptor IL-2Rβ y STAT3, mejorando los atributos

previamente mencionados en generaciones anteriores y permitiendo infiltración en tumores sólidos; todo a través de la vía de señalización JAK/STAT. Por otro lado, también prevé mayor seguridad que generaciones pasadas y una ventana terapéutica más amplia(23).

Ventajas de la inmunoterapia con células CAR-T

Las células CAR-T presentan una gran especificidad y potencial que mejora los resultados terapéuticos obtenidos. Además, su diseño disminuye algunos de los efectos adversos que producen las terapias convencionales al atacar células sanas, mejorando la calidad de vida de los pacientes(24). La capacidad de las células CAR-T para expandirse y persistir permite un tratamiento más duradero, de meses a años, luego de la infusión. Además, utilizar células del propio sistema inmune del paciente, evita los rechazos inmunológicos que sí pueden presentarse en tratamientos con trasplantes de células(24).

Respecto a su administración, la terapia requiere una única infusión con un menor tiempo de estadía hospitalaria (menor a dos semanas) respecto a terapias convencionales, lo que mejora la adherencia al tratamiento sin requerir de una inmunosupresión prolongada.

Lo dicho anteriormente se observa frente a tumores hematológicos desde la aprobación por la FDA en el 2017 de las terapias CAR-T dirigidas a CD19 y a BCMA. Investigaciones recientes están centradas en adaptar esta tecnología contra tumores sólidos para la traspolación de sus beneficios(24).

Limitaciones de la inmunoterapia con células CAR-T

1. Efectos adversos

El más frecuente y potencialmente grave es el Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS) el cual resulta de la activación de las células T luego de la unión de las células CAR-T con su objetivo, provocando una respuesta inflamatoria sistémica con liberación masiva de citoquinas al torrente sanguíneo, activando

consecutivamente a otras células inmunitarias productoras de citoquinas como monocitos, macrófagos y células dendríticas(34). En casos severos puede provocar fuga capilar, resultando en shock distributivo(25).

Ensayos clínicos en neoplasias hematológicas tratadas con CAR-T CD19 han informado una incidencia variable de CRS, entre 35-100% para cualquier grado y de 1-28% para CRS grave, siendo más frecuente en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). El CRS se puede ver asociado a niveles elevados de ferritina sérica, hemofagocitosis, insuficiencia renal y hepática, esplenomegalia, edema pulmonar y actividad deficiente de células NK, constituyendo lo que se describe como síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica. Este síndrome hiperinflamatorio grave tiene una incidencia desconocida por estar solapado con el CRS de alto grado, pero es importante diferenciarlo ya que puede ser refractario al tratamiento del CRS y requerir de quimioterapia para controlarlo(22).

Otro de los efectos adversos es el Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Efectoras Inmunes (ICANS). En casos graves pueden ocurrir convulsiones y edema cerebral que puede ser fatal. La incidencia de neurotoxicidad varía entre los diferentes ensayos clínicos y depende del tipo específico de terapia CAR-T utilizada. Alrededor del 40% de los pacientes tratados con CAR-T dirigida a CD19 presentaron neurotoxicidad, con un tiempo promedio de aparición de 4 días tras la infusión, que suele ser autolimitada. Los principales factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar ICANS incluyen: edad joven, mayor carga tumoral al inicio del tratamiento, una rápida expansión de las células CAR-T in vivo y niveles séricos elevados de citoquinas proinflamatorias sobre todo en las primeras etapas post infusión(26).

Estas altas tasas de toxicidad requieren de centros especializados para su monitoreo por ser amenazantes para la vida e impiden que se convierta en un tratamiento de primera línea, sobre todo en poblaciones vulnerables. Por esto, se

están explorando o implementando diversas estrategias con el fin de obtener resultados clínicamente efectivos sin superar el umbral de toxicidad(22).

2. Escape antigénico

Uno de los mayores desafíos de las células CAR-T es la resistencia tumoral, lo cual ocurre cuando las células malignas pierden parcial o totalmente el antígeno objetivo. Esto se observa, por ejemplo, en la terapia dirigida al antígeno CD19 en pacientes con LLA, donde hasta el 70% de los pacientes tratados presentan recaída debido a la disminución de la expresión de CD19(22).

3. "On Target, Off Tumor"

Uno de los desafíos al dirigir antígenos de tumores sólidos es que a menudo estos antígenos también se expresan en tejidos normales a diferentes niveles. Por lo tanto, la selección de antígenos es crucial en el diseño de los CAR para asegurar no sólo la eficacia terapéutica, sino también para limitar la toxicidad "on-target off-tumor" (sobre el objetivo pero fuera del tumor)(22).

4. Tráfico de células CAR-T e infiltración tumoral

La terapia con células CAR-T en tumores sólidos está limitada por su capacidad para infiltrarse en estos. Teniendo en cuenta que el microambiente tumoral inmunosupresor y las barreras físicas, como el estroma tumoral, restringen la penetración y movilidad de las células CAR-T(27).

5. Microambiente inmunosupresor

El microambiente tumoral presenta varios tipos de células que impulsan la inmunosupresión permitiendo camuflar a los tumores sólidos, entre ellas las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs), los macrófagos asociados a tumores (TAMs) y las células T reguladoras (Tregs). Además, las vías de control inmunológico, como PD-1 o CTLA-4, pueden disminuir la inmunidad antitumoral. Una de las principales causas de la falta de respuesta o de una respuesta débil a la

terapia con células CAR-T es la escasa expansión de células T y la persistencia a corto plazo de las mismas. Se ha planteado la hipótesis de que el desarrollo de este agotamiento de células T es desencadenado por vías co-inhibitorias(22).

6. Costos y logística

En Estados Unidos el costo de una única infusión de CAR-T oscila entre 424.000 a 543.828 USD, pero este monto puede aumentar hasta un millón de dólares al considerar costos adicionales, como hospitalización y cuidados de soporte necesarios para el manejo de efectos adversos severos. A pesar de los altos costos iniciales, varios estudios indican que la terapia con células CAR-T puede ser costo-efectiva debido a su capacidad para proporcionar beneficios en términos de años de vida ajustados por calidad (QALYs). Sin embargo, el índice de costo-efectividad incremental (ICER) es altamente variable, depende de factores como el tipo específico de cáncer, el modelo económico utilizado y la duración proyectada de los beneficios. Los ICER para CAR-T en adultos varían entre 47.680 y 4.124.105 USD por QALY(28).

El elevado costo inicial se debe, en parte, a la complejidad de la producción y administración de la terapia CAR-T que requiere de una infraestructura y personal especializado restringiendo además su disponibilidad. El proceso de producción puede extenderse, requiriendo una terapia puente, incrementando el costo(29).

En comparación, los costos de tratamientos convencionales para cánceres hematológicos, como el trasplante de células madre o combinaciones de quimioterapia, suelen ser más bajos. En Estados Unidos, el costo del protocolo BFM, tratamiento estándar para la LLA, puede oscilar entre 338.000 y 695.000 USD para un ciclo de tratamiento(30).

Inmunoterapias frente al cáncer en Uruguay

En Uruguay, el Mieloma Múltiple (MM) y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se tratan actualmente con múltiples fármacos que incluyen inmunomoduladores,

corticoides, antiangiogénicos, inhibidor de tirosin quinasa y agentes alquilantes. Los cuales causan inmunosupresión aumentando el riesgo de infecciones, y pueden presentar graves efectos adversos durante sus tiempos de tratamiento prolongado que requieren de la estadía hospitalaria del paciente(31,32).

Si bien el MSP no ha aprobado el uso de células CAR-T, las últimas noticias muestran una apertura a la utilización a nivel nacional de terapias innovadoras, acercando a Uruguay a los estándares internacionales en tratamiento del cáncer. Recientemente se incorporaron a la cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) 16 nuevos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de tumores sólidos como cáncer de mama, pulmón, colorrectal, hígado, próstata, riñón y melanoma, que hasta el momento solo eran adquiribles mediante recurso de amparo(33,34).

DISCUSIÓN

La terapia con células CAR-T ha mostrado grandes resultados al implementarla sobre neoplasias hematológicas. Con respecto al tratamiento de patologías como leucemia linfoblástica aguda y mieloma múltiple, que ya se han aprobado en otros países, aún están en vías de implementación en Uruguay. Se han establecido convenios con instituciones internacionales que han permitido un intercambio a través del cual se ha capacitado profesionales para la producción y aplicación de estas terapias, al tiempo que mediante donaciones se ha adquirido el equipamiento necesario para su producción. Resta al momento de la elaboración de esta monografía la aprobación por el MSP. Una vez aprobadas, dichas terapias podrían ser utilizadas en pacientes pediátricos en estadios avanzados de su enfermedad o refractarios al tratamiento convencional(35–37).

Nuestro país posee entonces una posición única en la región. Tal es así que se han llevado a cabo aquí la asamblea anual CLOSER y LATAM Master Course, convocatorias en las que participaron referentes sobre inmunoterapia de la Unión

Europea, oncólogos, hematólogos y científicos de la región para discutir sobre los avances y las nuevas vías terapéuticas en el tratamiento de las leucemias(33,34).

Para analizar la posibilidad de la implementación de terapia CAR-T en Uruguay es necesario también tener en cuenta las consideraciones económicas. A diferencia de países desarrollados como Estados Unidos, el costo de la terapia con células CAR-T sería menor en Uruguay, alrededor de 60.000 dólares por paciente. Esto se debe a que en nuestro país se desarrollaría mediante instituciones académicas y sin fines de lucro y no como una terapia comercial, lo que eleva su costo por los intereses de las empresas farmacéuticas(37). Dicho costo podría reducirse aún más si se aplicaran a gran escala, por lo que el desarrollo de la terapia en nuestro país nos permitirá, no solo presentarnos como un centro de referencia en la región sino también disminuir los costos para todos los pacientes.

Si bien esta terapia recién está arribando a nuestro país para tratar neoplasias hematológicas, consideramos importante que eventualmente se pueda aplicar para tumores sólidos, ya que son los que se presentan con mayor frecuencia en Uruguay (5). Como se mencionó anteriormente las CART presentan limitaciones en su actividad con este tipo de tumores, por ello actualmente se están desarrollando diversas estrategias para sortear las mismas. Una de las mayores limitaciones que presenta la terapia con CAR-T en tumores sólidos es su baja infiltración. Para lo cual han surgido distintos mecanismos que lo mejoran como el uso de receptores de citoquinas(como el CXCR2) que mejora la migración de las células CAR-T al sitio del tumor, aumentando su actividad antitumoral, en particular en tumores con altas concentraciones de IL-8 que se asocian a mal pronóstico. Para los tumores sólidos con gran matriz extracelular que dificulta la infiltración, se han obtenido mejores resultados utilizando CAR-T con enzima hialuronidasa que degrada el ácido hialurónico de la matriz y con anti-PDL1 que contrarresta la inhibición a linfocitos que generan las células tumorales, sin presentar efectos adversos sistémicos significativos(38).

Considerando el fenómeno en el que las células CAR-T se agotan (célula T extenuada) al encontrarse expuestas constantemente a sus antígenos específicos, se propone disminuir la interacción receptor-antígeno mediante la incorporación de un dominio desestabilizador de la proteína de unión.

Los tumores sólidos poseen una resistencia intrínseca a la citotoxicidad, dificultando su tratamiento con terapias de CAR-T. Esto se da debido a la falta de expresión de receptores a IFN γ en neoplasias sólidas. Para evitar este problema, se plantea el uso de TRUCKs, las que pueden liberar citoquinas para compensar la falta de IFN γ R(38).

Como se mencionó anteriormente el microambiente tumoral resulta hostil para la activación y función de las células CAR-T dado su flujo sanguíneo insuficiente y la creación de un entorno inmunosupresor. Una estrategia para superarlo consiste en generar CAR-T insensibles a citoquinas supresoras, especialmente TGF β , mediante la eliminación de su receptor, lo que potencia la eliminación del tumor por las células T. Otra línea de estudio se enfoca en contrarrestar el efecto de la prostaglandina E2 (PGE2), que suprime la inmunidad antitumoral. Además, las CAR-T de tercera y cuarta generación, como aquellas que secretan IL-7 y CCL19, han mostrado en estudios preclínicos una expansión y migración mejoradas, junto con una superior supresión tumoral en modelos de hepatocarcinoma y cáncer de páncreas. En ensayos clínicos de fase I, el uso de CAR-T dirigidas a GPC3 o MSLN logró remisiones completas o parciales en pacientes con hepatocarcinoma y cáncer de páncreas avanzados, demostrando su potencial terapéutico.

Por otro lado, también es importante considerar el uso de CAR-T en conjunto con otras terapias para aumentar su efectividad y lidiar así con sus limitaciones. Se ha encontrado que la administración de CAR-T en combinación con quimioterapia en bajas dosis estimula la activación de células dendríticas, facilitando la presentación de antígenos por estas. Además, inhibe la autoinmunidad y la inmunidad supresiva, promoviendo una mayor supervivencia de CAR-T, y sensibiliza al tumor a través de la estimulación de la penetración de la granzima B(38).

La radioterapia aumenta la permeabilidad de la matriz extracelular, facilitando la infiltración de las células CAR-T al tumor, y puede modular la expresión de neoantígenos, promoviendo su reconocimiento.

La pérdida de expresión antigénica representa el 30-70% de las recidivas post-tratamiento. Dicha pérdida puede ser resultado de mutaciones en las variantes de empalme del codificador de antígeno, que causa una pérdida total o parcial de su expresión. Algunas formas de sortear esta limitante sería utilizar una variante de CAR-T de doble objetivo, el cual seguiría la lógica de comandos booleanos para obtener distintas condiciones de activación, utilizando en este caso la variedad bajo el comando "OR", requiriendo para su activación la unión a uno solo de los dos antígenos a los que puede unirse, ya que esta variante presenta dos sitios de unión a dos diferentes antígenos.

Resulta importante destacar la necesidad de mejorar la seguridad de esta terapia, dada la gravedad de sus efectos adversos, para lo cual también se han propuesto diferentes estrategias con el fin de navegar esta limitación(38).

Una estrategia planteada es su administración local para minimizar su interacción con tejidos normales limitando las toxicidades "on-target off-tumor". Aunque la inyección localizada parece tener una mayor eficacia, teóricamente, este enfoque está limitado a lesiones tumorales únicas o enfermedades oligometastásicas(39). Otra estrategia es el desarrollo de CARs de doble objetivo ya mencionado, en este caso se utiliza una CAR-T que requiere de la presencia de ambos antígenos para su activación (utilizando el comando booleano "AND"), aumentando su especificidad hacia el tumor.

Se han planteado diversas modificaciones en la estructura del receptor CAR con el fin de controlar ciertos efectos adversos: Reducir la afinidad del dominio de unión para aumentar la selectividad hacia células tumorales, requiriendo una mayor densidad de antígenos para la activación de las células CAR-T, evitando así atacar tejidos sanos; modificar la región bisagra y transmembrana permite modular la secreción de citoquinas y proliferación de células CAR-T disminuyendo la incidencia

de CRS; alternar el dominio coestimulador optimiza su efecto y reduce riesgos. Los dominios 4-1BB activan las células CAR-T de forma más lenta y segura, mientras que los dominios CD28 impulsan una activación más rápida, ideal en tumores con pocos antígenos. Por otro lado, emplear anticuerpos humanizados en lugar de derivados de ratón disminuye la inmunogenicidad y reduce toxicidades(22).

Otras estrategias para circunnavegar los efectos de terapia con CAR-T incluye la modificación de las células T transducidas con CAR. La inhibición de GM-CSF con lenzilumab disminuye tanto la neurotoxicidad como el CRS, además de aumentar la actividad de las células CAR-T. También se ha sugerido que la inhibición de la tirosina hidroxilasa con metyrosina reduce los niveles de catecolaminas y citoquinas, mientras que antagonistas del receptor IL-1 han mostrado disminuir la neuroinflamación en modelos de leucemia/linfoma tratados con CARs dirigidos a CD19(22).

Finalmente, la inclusión de CAR "off-switches" permite implementar "interruptores" o genes suicidas que disminuyen selectivamente las células modificadas cuando se presentan eventos adversos, siendo activadas por un agente secundario. Por ejemplo, la expresión de CD20 en las células CAR-T, permite la eliminación de estas mediante la utilización de rituximab, sin embargo, el inicio de depleción sería lento limitando la eficacia de este enfoque en situaciones que requieren una reversión inmediata. Se han desarrollado "interruptores" más rápidos (SWIFF-CARs) aunque efectivo para controlar las toxicidades, presenta la limitación de detener abruptamente la terapia, lo cual no es ideal en el tratamiento de enfermedades de rápida progresión comprometiendo la continuidad del tratamiento. Una estrategia prometedora es el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, como el dasatinib, funcionando como un "interruptor" farmacológico que permite pausar temporalmente la actividad de las células CAR-T y reiniciar la terapia una vez que las toxicidades disminuyen(22).

CONCLUSIÓN

Como inicio, y dado que son las más ampliamente utilizadas, los autores de este trabajo consideran que la introducción de terapias de células CAR-T en Uruguay sería de gran importancia y alto impacto, y debería ser dirigida, en primera instancia, a las neoplasias hematológicas, dada su ya demostrada eficacia, seguridad y aprobación por la FDA. Especialmente si se tiene en cuenta que ya existe la infraestructura necesaria para su elaboración en Uruguay y el personal está en proceso de capacitación. Se considera importante además el seguimiento de la continua investigación y desarrollo de estrategias para la implementación de dichas terapias en neoplasias sólidas, resultando de especial interés el cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer que ello conllevaría.

Ante la eventual aprobación de terapias de células CAR-T para el tratamiento de neoplasias sólidas a nivel mundial, Uruguay ya contaría con la infraestructura, capacitación y experiencia en el uso de dichas terapias para neoplasias hematológicas, permitiendo convertir al Uruguay en un centro de referencia para los países de la región, cuyos pacientes actualmente se enfrentan a la disyuntiva entre viajar a países de Europa, Estados Unidos o no elegir estas terapias.

Los tratamientos convencionales, pese a ser menos costosos requieren múltiples ciclos o tratamientos de rescate y no siempre ofrecen los mismos resultados clínicos que la terapia con células CAR-T, la cual ha demostrado en determinados estudios tener menor tasa de recidiva debido a su efecto de memoria inmunitaria inducida.

Es necesario además, indagar sobre la viabilidad económica de producir terapias de células CAR-T en Uruguay, así como su relación costo-beneficio, dado que su alto costo, podría llegar a ser una gran limitante al momento de producirlas localmente.

A título personal de los autores, si bien las nuevas terapias resultan muy prometedoras, se considera que no se debe perder el foco sobre la prevención y diagnóstico precoz para lograr una atención oportuna con mejor calidad de vida para los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 900-world-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Cancer Today [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. 858-uruguay-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/858-uruguay-fact-sheet.pdf>
4. Ministerio de Desarrollo Social [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Número de defunciones según causa. Total país. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/indicador/numero-defunciones-segun-causa-total-pais>
5. Cancer Today [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
6. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* noviembre de 2020;20(11):651-68.
7. Miquelotti LB, Sari MHM, Ferreira LM. Immunotherapy in Cancer Management: A Literature Review of Clinical Efficacy of Pembrolizumab in the Non-small Cell Lung Cancer Treatment. *Adv Pharm Bull.* 10 de octubre de 2021;13(1):88-95.
8. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L. Harrison Principios de Medicina Interna. Santa Fe Bogotá, Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
9. Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
10. La tecnología que revoluciona la investigación y el tratamiento del cáncer [Internet]. 2021 [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/nca50/historias/tecnologia-e-innovacion>
11. Inmunoterapia para el cáncer [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
12. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* agosto de 2020;17(8):807-21.
13. Carlson RD, Flickinger JC, Snook AE. Talkin' Toxins: From Coley's to Modern Cancer Immunotherapy. *Toxins.* abril de 2020;12(4):241.
14. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Básica: Funciones Y Trastornos del Sistema Inmunitario. 6a ed. Elsevier; 2020.
15. Liu S, Sun Q, Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoediting therapy. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 13 de abril de 2023;16(1):38.
16. Naranjo-Vela TK, Rosero-Freire DA. Inmunoterapia en el cáncer. *Rev Peru Cienc Salud* [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 27 de agosto de 2024];5(3). Disponible en: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=a28f6cda-954c-386c-9921-5ba73f29ef79>
17. Weissman D. mRNA transcript therapy. *Expert Rev Vaccines.* febrero de 2015;14(2):265-81.
18. Uscanga-Palomeque AC, Chávez-Escamilla AK, Alvizo-Báez CA, Saavedra-Alonso S, Terrazas-Armendáriz LD, Tamez-Guerra RS, et al. CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* enero de 2023;24(21):15688.
19. Alliance for Cancer Gene Therapy [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Which Cell and

- Gene Therapies Are Approved to Treat Cancer? Disponible en: <https://acgftfoundation.org/for-patients/approved-cell-and-gene-therapies/>
20. Research C for BE and. Approved Cellular and Gene Therapy Products. FDA [Internet]. 8 de febrero de 2024 [citado 13 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
 21. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med*. 16 de enero de 2024;221(2):e20230903.
 22. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies | *Blood Cancer Journal* [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>
 23. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html#>
 24. Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Med Oncol*. 22 de agosto de 2023;40(9):275.
 25. A review of cancer immunotherapy toxicity - Kennedy - 2020 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21596>
 26. Rodríguez-Nava C, Ortuño-Pineda C, Illades-Aguiar B, Flores-Alfaro E, Leyva-Vázquez MA, Parra-Rojas I, et al. Mechanisms of Action and Limitations of Monoclonal Antibodies and Single Chain Fragment Variable (scFv) in the Treatment of Cancer. *Biomedicines*. 1 de junio de 2023;11(6):1610.
 27. Guo X, Chang M, Wang Y, Xing B, Ma W. B7-H3 in Brain Malignancies: Immunology and Immunotherapy. *Int J Biol Sci*. 2023;19(12):3762-80.
 28. Thavorn K, Thompson ER, Kumar S, Heiskanen A, Agarwal A, Atkins H, et al. Economic Evaluations of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Hematologic and Solid Malignancies: A Systematic Review. *Value Health*. 1 de agosto de 2024;27(8):1149-73.
 29. Geethakumari PR, Ramasamy DP, Dholaria B, Berdeja J, Kansagra A. Balancing Quality, Cost, and Access During Delivery of Newer Cellular and Immunotherapy Treatments. *Curr Hematol Malig Rep*. 1 de agosto de 2021;16(4):345-56.
 30. Stenger M. Real-World Cost of Care for Pediatric ALL Among Commercially Insured Patients [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://ascopost.com/news/october-2022/real-world-cost-of-care-for-pediatric-all-among-commercially-insured-patients/>
 31. Normativa de tratamiento de Leucemias [Internet]. Fondo Nacional de Recursos. [citado 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/normativa-para-tratamiento-de-leucemias/>
 32. Burgueño Rodríguez G. Farmacogenética de la Leucemia Linfoblástica Aguda pediátrica en Uruguay: eventos adversos vinculados a fármacos de la fase de inducción. 2022 [citado 10 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/35158>
 33. Telenoche [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2024]. FNR incorporó 16 tratamientos contra el cáncer a la cobertura gratuita; se beneficiarán 700 pacientes por año. Disponible en: [https://www.telenoche.com.uy/nacionales/fnr-incorporo-16-tratamientos-contra-el-cancer-la-](https://www.telenoche.com.uy/nacionales/fnr-incorporo-16-tratamientos-contra-el-cancer-la)

cobertura-gratuita-se-beneficiaran-700-pacientes-ano-n5373230

34. Uruguay Presidencia [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2024]. Gobierno anunció financiación de medicamentos contra tres tipos de cáncer. Disponible en: <https://www.gub.uy/presidencia/comunicacion/noticias/gobierno-anuncio-financiacion-medicamentos-contra-tres-tipos-cancer>
35. Búsqueda [Internet]. 2024 [citado 2 de noviembre de 2024]. Uruguay será pionero en la región en técnica contra leucemia a partir de células propias. Disponible en: <https://www.búsqueda.com.uy/Secciones/Uruguay-sera-pionero-en-la-region-en-tecnica-contra-leucemia-a-partir-de-celulas-propias-uc60259>
36. la. la diaria. 2022 [citado 2 de noviembre de 2024]. La fundación Pérez Scremini incorporará inmunoterapia Car T, una alternativa para pacientes con leucemia aguda. Disponible en: <https://ladiaria.com.uy/salud/articulo/2022/11/la-fundacion-perez-scremini-incorporara-inmunoterapia-car-t-una-alternativa-para-pacientes-con-leucemia-aguda/>
37. Células CAR-T: terapia para leucemia en niños con 80% de respuesta que estará en Uruguay - EL PAÍS Uruguay [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.elpais.com.uy/vida-actual/celulas-car-t-terapia-para-leucemia-en-ninos-con-80-de-respuesta-que-estara-en-uruguay>
38. Amorós-Pérez B, Rivas-Pardo B, Gómez del Moral M, Subiza JL, Martínez-Naves E. State of the Art in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors: Is There a Sweeter Future? *Cells*. enero de 2024;13(9):725.
39. Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, Blaylock M, Holland M, Gilham DE. The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3 ζ Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex. *J Immunol*. 15 de junio de 2010;184(12):6938-49.
40. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. julio de 2000;1(1):1-9.
41. Definición de lisocabtagén maraleucel - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/lisocabtag-en-maraleucel>

ANEXOS

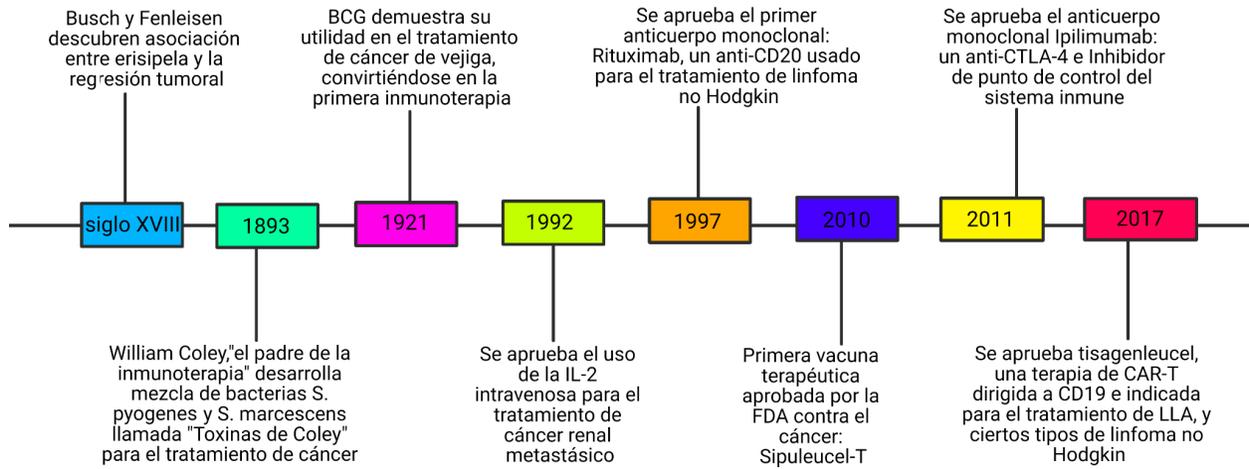


Figura 8. Historia de las Inmunoterapias como tratamiento del cáncer (13,14,40,40,41).

Tabla I: Terapias de CAR-T aprobadas por la FDA para el tratamiento del cáncer (19,20,23)

Año	Nombre Comercial	Nombre Genérico	Descripción	Neoplasia Diana	Efectos Adversos	Empresa
8/2017	Kymriah	tisagenlecleucel	CAR-T dirigido a CD19	Leucemia linfoblástica aguda, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Linfocitosis hemofagocítica, Reacciones alérgicas, Citopenias	Novartis Pharmaceuticals Corporation
10/2017	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	CAR-T dirigido a CD19	Linfoma de células B grandes, linfoma folicular	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Leucopenia, Plaquetopenia	Kite Pharma, Incorporated
7/2020	Tecartus	brexucabtagene autoleucel	CAR-T dirigido a CD19	Linfoma de células del manto, leucemia linfoblástica aguda	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Citopenias, Hipogammaglobulinemia	Kite Pharma, Incorporated
2/2021	Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	CAR-T dirigido a CD19	Linfoma de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Citopenias, Hipogammaglobulinemia	Bristol-Myers Squibb Company
3/2021	Abecma	idecabtagene vicleucel	CAR-T dirigido a CD38, inhibidor de proteasoma y agente inmunomodulador	Mieloma Múltiple	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Linfocitosis hemofagocítica, Citopenias, Neoplasias de células T	Bristol-Myers Squibb Company
2/2022	Carvykti	ciltacabtagene autoleucel	CAR-T dirigido a CD38, inhibidor de proteasoma y agente inmunomodulador	Mieloma Múltiple	Síndrome de tormenta de citoquinas, Neurotoxicidad, Linfocitosis hemofagocítica, Citopenias, Neoplasias de células T, Parkinson, Sd. de Guillain-Barré	Johnson & Johnson Innovative Medicine