

## Células T CAR: proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas

### CAR T cells: progress that passes the advances in the treatment of malignant hemopathies

Lina María Martínez-Sánchez, Luis Felipe Álvarez-Hernández, Mariana Roldán-Isaza

Universidad Pontificia Bolivariana. Venezuela.

---

#### RESUMEN

**Introducción** : el uso de células T con receptor de antígeno quimérico (T CAR, por sus siglas en inglés) es un nuevo tipo de tratamiento emergente clasificado entre las inmunoterapias de transferencia de células adoptivas (ACT, por sus siglas en inglés). Este receptor contribuirá a la detección los antígenos malignos específicos sobre la membrana de las células cancerígenas y la destrucción de estas, que junto a la quimioterapia, permiten un tratamiento antitumoral efectivo.

**Objetivo** : revisar las nuevas terapias con células CAR T en los linfomas más frecuentes, además de exponer las principales complicaciones y nuevos usos terapéuticos.

**Métodos** : se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva desde diciembre de 2017 hasta junio de 2018 en bases de datos como Medline, Science Direct, Lilacs y Embase, con los términos MeSH de búsqueda: linfoma, inmunoterapia, ingeniería genética, linfocitos T.

**Conclusión**: existen numerosas aplicaciones de las cuales este tipo de inmunoterapia es partícipe, en la actualidad propone una revolución terapéutica en la que incluye no solo hemopatías malignas, sino tumores sólidos, es sin duda una proeza de la ingeniería genética y de la medicina

**Palabras clave**: linfoma, inmunoterapia, ingeniería genética, linfocitos T, T CAR.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** CAR T cells (antigenic chimeric receptor) are a new type of emergent treatment classified among adoptive cell transfer immunotherapies (ACT). This receptor will contribute to the detection of specific malignant antigens on the membrane of cancer cells and the destruction of these, which together with chemotherapy, allow an effective anti-tumor treatment.

**Objective:** to review the new therapies with CAR T cells in the common lymphomas, besides exposing the main complications and new therapeutic uses .

**Methods:** an exhaustive bibliographic review was carried out from December 2018 to June 2018 in databases such as Medline, Science Direct, Lilacs and Embase, with the search MeSH terms: lymphoma, immunotherapy, genetic engineering, T lymphocytes.

**Conclusion:** there are numerous applications of which this type of immunotherapy is a participant, currently proposes a therapeutic revolution in which not only include hematological malignancies, but also in solid tumors, is undoubtedly a feat of genetic engineering and medicine.

**Keywords:** Lymphoma, immunotherapy, genetic engineering, T-lymphocytes, CAR T.

---

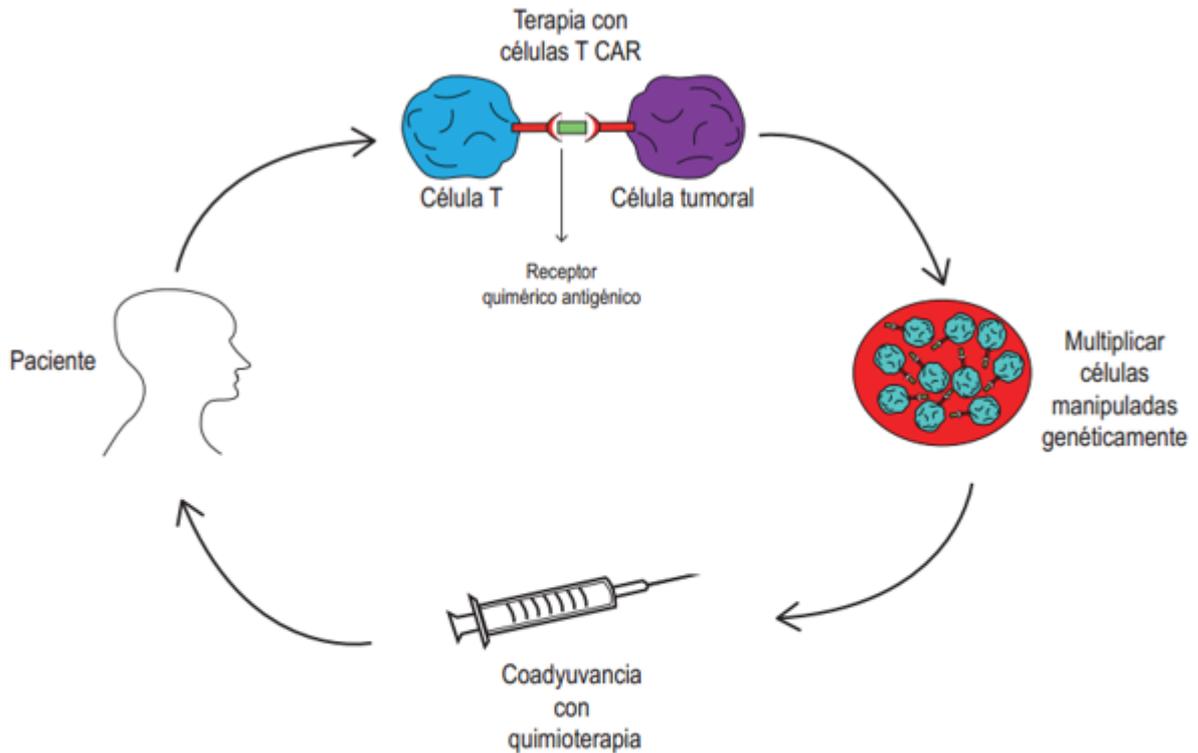
## INTRODUCCIÓN

Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T) son un nuevo tipo de tratamiento emergente clasificado entre las inmunoterapias de transferencia de células adoptivas, que en general consiste en extraer células del sistema inmune del paciente y modificarlas.<sup>1, 2</sup>

Como su nombre lo indica, este tratamiento requiere de la extracción de sangre del paciente diagnosticado con alguna alteración neoplásica y la posterior separación de linfocitos T de esta.<sup>3</sup> Luego se realiza la transferencia del gen que codifica para la construcción del antígeno quimérico al genoma del linfocito T.<sup>4</sup> Este paso de información se realiza por medio de transfección con el uso de vectores virales, como adenovirus, lentivirus y retrovirus, o por medio de otros mecanismos como la electroporación, transposones o sistemas de edición de genes.<sup>5</sup> Dicha incorporación genera una modificación del genoma de las células T que conduce a la expresión del receptor de antígeno quimérico en la superficie de la membrana.<sup>6, 7</sup> (figura)

Este receptor es una proteína de fusión que está compuesta por varios dominios: *el intracelular*, gracias al cual se generan las reacciones de señalización intracelular e interviene en la activación y las señales de coestimulación del linfocito T; además tiene una bisagra y un segmento transmembrana, que viene originalmente del *cluster* de diferenciación 8a (CD8a) o de la inmunoglobulina G4 (IgG4). Por último, está el dominio *extracelular* de reconocimiento o de unión específica al antígeno.<sup>4, 5, 8</sup> Generalmente, este último es un fragmento variable de cadena simple (scFv) proveniente de un anticuerpo monoclonal que tiene unión específica a un antígeno tumoral, tal como el CD19, cuya expresión predomina en los linfomas; este contribuye a que el linfocito T reconozca la célula tumoral para luego generar su destrucción.<sup>4, 9, 10</sup>

---



La terapia consiste en extraer las células T del paciente, manipularlas genéticamente y añadirle el receptor quimérico antigénico (CAR), para permitir que se multipliquen exponencialmente dentro del sujeto, permitiéndole una adecuada preparación para el tratamiento coadyuvante con quimioterapia.

**Fig.** Terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T).

Posteriormente, las células se expanden en el laboratorio y se inyectan al paciente, luego de realizarle una quimioterapia de acondicionamiento. Se ha evidenciado por estudios con modelos murinos que la depleción de linfocitos que se produce, favorece la actividad de las células T transferidas adoptivamente, ya que incrementa los niveles de citocinas séricas como la interleucina 15 (IL-15) y probablemente reduce la cantidad de células T reguladoras.<sup>4, 11</sup> Al final, en el cuerpo del paciente se deberían multiplicar por sí solo las células CAR T y proceder al reconocimiento de los antígenos específicos en la superficie de las células tumorales.<sup>12</sup>

## RECEPTOR DE ANTIGÉNICO QUIMÉRICO (CAR)

Uno de los beneficios de las células CAR T con respecto a otros tipos de terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T es que es totalmente independiente del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) y tiene la capacidad de reconocer de manera eficaz un antígeno expresado en la superficie de la membrana de células tumorales de manera suficiente.<sup>5, 13</sup>

Desde el desarrollo del primer CAR, se han implementado cambios en la composición del dominio intracelular de este receptor, que han implicado diferencias en el metabolismo específico de los linfocitos CAR T.<sup>14</sup> Los CAR de primera generación solo comprendían la subunidad de transducción de señales  $\zeta$  del complejo receptor TCR

(receptor de células T)/CD3.<sup>5, 15</sup> Los CAR posteriores, tanto de segunda como de tercera generación, incluyeron dominios coestimuladores que provenían de receptores del mismo nombre, como CD28, 4-1BB (CD137), CD27, DAP-12, OX40 (CD134) o coestimulador de células T inducible (ICOS), además del dominio CD3 $\zeta$  antes mencionado.<sup>4, 5, 16</sup> Otra diferencia entre los CAR de primera y segunda generación es que estos últimos proporcionan una mejor activación, proliferación y perpetuación dentro del organismo.<sup>5</sup>

Hasta el momento, los CAR más utilizados para estudios son los de segunda y tercera generación, de los cuales aún se trata de evaluar las ventajas de uno sobre otro para su uso clínico.<sup>5</sup> A pesar del gran uso de estos receptores y que los dominios coestimuladores son los que diferencian las distintas generaciones de CAR, las características de estos dominios, que proporcionan una mayor subsistencia y resistencia a la disminución de dichas células, aún no están bien esclarecidas.<sup>14</sup> Una de las inquietudes que aún quedan, es con respecto a la activación sinérgica de los tres dominios de señalización de los CAR de tercera generación, lo que produciría una disminución notable del umbral de activación de estas células induciendo a que se activen, aún sin haberse encontrado con un antígeno.<sup>5</sup>

Hasta ahora se han visto ciertas diferencias metabólicas con respecto las células CAR T que expresan CD28 o 4-1BB como dominio de señalización. Por ejemplo, al introducir el dominio 4-1BB en la estructura del CAR se favoreció el crecimiento de los linfocitos T de memoria CD8+, los cuales presentaron una mayor oxidación de ácidos grasos, una mejor capacidad respiratoria, además una biogénesis mitocondrial superior. Mientras que los CAR con dominio CD28 generaron células de memoria efectoras con una mejor versión de la glucólisis. Otra comparación entre estos dos dominios se puede ver con respecto a persistencia de las células CAR T *in vivo* en el paciente. La información reportada sobre la persistencia de estas células con dominio CD28 es cerca de 30 días, diferente de los CAR que expresan el dominio 4-1BB, los cuales pueden sobrepasar los 4 años en algunos pacientes.<sup>14, 17</sup>

## Linfomas y leucemias en los que actúan la CAR T

En 1990, se comenzaron a realizar los primeros estudios preclínicos de las células CAR T para el tratamiento del cáncer, en un principio de ovario. En 2003, se publicaron los primeros estudios preclínicos que demostraron la actividad, tanto *in vitro* como *in vivo*, de las células CAR T dirigidas al antígeno CD19.<sup>4</sup>

En el 2010, se publicaron los primeros reportes sobre la actividad anticáncer de las células CAR T contra el antígeno CD19, en el cual se describió el caso de un paciente con linfoma folicular con múltiples recaídas tratado en el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI, por sus siglas en inglés). A este se le administró un régimen de quimioterapia consistente en fludarabina y ciclofosfamida y, posteriormente, se le añadió una infusión de células T autólogas, las cuales expresaron un CAR anti-CD19. Luego de la administración de las células, se suministró interleucina 2(IL-2) en altas dosis. Los resultados del tratamiento fueron bastante prometedores: en primera instancia alcanzó una remisión parcial (RP) de una duración de 7 meses; posteriormente con la administración del mismo tratamiento se logró otra RP, permaneciendo durante 7 años libre de progresión aunque no recibió más dosis de células CAR T. A pesar de que el paciente sufrió una aplasia de células B prolongada a causa de la muerte de todas las células que presentaran el antígeno CD19, no tuvo ninguna toxicidad crónica. También observaron éxito con el trasplante de células madre alogénicas en cuatro pacientes con linfomas de células B refractario a todos los tratamientos, siguiendo el mismo procedimiento clínico. Esto sirvió para dar paso a conclusiones sobre el posible funcionamiento de este tratamiento no solo para masa de linfoma, sino también para otras hemopatías malignas.<sup>4</sup>

Inicialmente, el desarrollo de este tratamiento fue utilizado principalmente en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Según una prueba realizada en el *Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP), el 80 % de los niños diagnosticados con dicho cáncer de predominio de linfocitos B lograron una remisión completa gracias a una sesión intensiva de quimioterapia. Aunque algunos de los pacientes recayeron a pesar de haberles realizado trasplante de células madre. Este grupo por lo tanto se sometió a una prueba con células CAR T, las cuales reconocían específicamente CD19, antígeno que se expresa con gran cantidad en los linfocitos B tumorales. Los resultados fueron bastante gratificantes, de los 30 pacientes que se trataron 27 presentaron una respuesta completa al tratamiento. Además, muchos de estos pacientes no presentaron signos de recaídas de la enfermedad mucho tiempo después del tratamiento.<sup>6, 18-20</sup>

Gracias al éxito de este tratamiento se pudo desarrollar un ensayo más grande de una terapia de células CAR T anti-CD19 llamada *Tisagenlecleucel* (Kymriah™) para niños y adolescentes que presentaran LLA. Gracias a esta prueba financiada por la casa farmacéutica Novartis, muchos pacientes alcanzaron una respuesta completa y prolongada, lo que dio paso a la aprobación de dicho tratamiento por la FDA en agosto del 2017.<sup>19, 21</sup>

Se ha visto que las células CAR T dirigidas al CD19 no solo lograron funcionar en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, sino también en casos de linfomas.<sup>22</sup> El potencial que puede lograr este tratamiento se demostró en un ensayo realizado por la NCI, en el cual utilizaron dicho tratamiento en 11 pacientes con casos avanzados de linfomas no Hodgkin (LNH) de células B posterior a quimioterapia depresora de linfocitos (ciclofosfamida y fludarabina). Los resultados mostraron la infiltración exitosa de las células CAR T en los ganglios linfáticos malignos, además de lograr que 2 de los 4 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) refractario consiguieran una respuesta completa (RC), al igual que en 2 de 4 pacientes con linfoma primario mediastinal de células B (LPMB).<sup>4</sup> También se han realizado estudios con células CAR T dirigidas hacia el CD30, antígeno que se altamente expresado por las células tumorales en linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma anaplásico de células grandes (LACG). En dicho estudio, se evaluaron 9 pacientes con LH y LACG recidivantes, a los cuales se les aplicaron linfocitos T autólogos que fueron genéticamente modificados gracias a la utilización de vector viral (retrovirus), expresando un CAR con dominios de coestimulación tipo CD28. De los siete pacientes con LH, uno tuvo RC al tratamiento después de la segunda infusión de dichas células que duró más de dos años y medio, otro también obtuvo RC de menos de dos años de duración aproximada, y 3 continuaron su enfermedad de manera estable. De los dos pacientes diagnosticados con LACG, solo uno tuvo una respuesta completa con una duración de nueve meses después de la cuarta infusión de células CAR T. Además, se observó que a pesar de que una pequeña parte de los linfocitos B y T activados expresaran este antígeno normalmente, en ninguno de los pacientes se presentaron cambios en los niveles de dichas células, ni desarrollaron infecciones que pudieran hacer sospechar su depleción.<sup>23</sup>

Actualmente, se investiga sobre la utilización de linfocitos NK (del inglés *natural killer*) para el tratamiento de leucemias y linfomas de linfocitos T, en los cuales no se ha logrado gran avance con las células CAR T gracias a la similitud de antígenos de superficie entre las células T normales y las malignas. Gracias a que el antígeno CD5 no se encuentra en los linfocitos NK, pero si en células T normales, es posible utilizar dichas células para la construcción de CAR CD5, las que son útiles en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfomas de células T periféricas (LCTP) ya que este antígeno está altamente expresado en ambas enfermedades. De las investigaciones anteriores con una línea de NK humana (NK-92) se encontró que las células NK CAR CD5 tenían actividad antitumoral potente y específica contra varias

líneas de células T, leucemia de linfocitos T y células tumorales primarias; además de demostrar *in vivo* en un ratón la capacidad para inhibir y controlar la progresión del cáncer, gracias a la inoculación de xenoinjerto de LLA-T al ratón. Estos descubrimientos podrían llegar a ser una nueva forma de tratamiento viable para este tipo de cánceres.<sup>24</sup>

Hasta ahora las estadísticas han demostrado que la terapia de células CAR T anti-CD19 para tumores hematológicos positivos para este antígeno tales como LLA, leucemia linfocítica crónica (LLC) y los diferentes tipos de LNH en estados refractarios o recidivantes, han resultado bastante alentadoras y se han posicionado como un tratamiento eficaz de células adoptivas, con la capacidad de superar los estados de no respuesta a la quimioterapia en este tipo de afecciones. Por ejemplo, tanto en pacientes pediátricos como adultos, ha habido respuesta clínica del 81 % en LLA, del 50 % de LLC y 40 % de LNH, los cuales fueron pretratados por leucemia o linfoma. Por esto se ha ganado la designación por parte de la FDA a este tratamiento como " *terapia innovadora*".<sup>5, 18, 25</sup>

### Principales efectos adversos

Los efectos no deseados se presentan debido a la dosis administrada y la persistencia de las células CAR T, incluso a la carga tumoral. Los principales efectos adversos son:<sup>26</sup>

#### *Síndrome de liberación de citocinas*

Es el efecto no deseado más frecuente de todos. Se debe a una fuerte y rápida activación de las células T, que genera un aumento exagerado de su proliferación; de esta manera, se genera un aumento de la producción de citocinas como: interferón  $\gamma$ , IL 2, IL 6 y 10.<sup>26</sup>

La IL 6, es una de las citocinas inflamatorias de mayor importancia, no solo en el proceso fisiopatológico de este efecto adverso, sino también en numerosas reacciones inflamatorias del cuerpo. Se ha demostrado un pico concentración cuando las células CAR T se encuentran en su máximo nivel de proliferación, lo que contribuye a la iniciación de una cascada de señalización proinflamatoria.<sup>26, 27</sup> Como esta IL favorece la formación de la proteína C reactiva en el hígado, suele ser utilizada para el monitoreo y seguimiento de este síndrome en los pacientes que lo padecen.<sup>27</sup>

Este síndrome genera un cuadro clínico que se inicia días después del inicio de la terapia con células CAR T y que suele asemejar a un síndrome infeccioso, con sintomatología consistente en taquicardia, hipotensión, fatiga, náuseas, disnea, hipoxia, entre otros. El manejo se centra en el uso de inmunosupresores como los corticosteroides, ya que el manejo sintomático con analgésicos y líquidos endovenosos no soluciona la complicación de base.<sup>26, 27</sup>

#### *Aplasia de las células B*

El CD19 se regula positivamente cuando las células B se encuentran en las primeras etapas de su formación y continúa expresándose a lo largo de su linaje; en la única etapa en que no continúa en las células es cuando estas se diferencian en células plasmáticas. Por lo tanto, como las células CAR T actúan contra dicho receptor, es inevitable que como efecto secundario de la terapia se produzca una depleción de las células B endógenas que puede derivar en una hipogammaglobulinemia, lo que aumenta la probabilidad de adquirir infecciones graves y conduce a un gran riesgo para la vida del paciente.<sup>28</sup>

### *Síndrome de lisis tumoral*

Se debe a un aumento de la liberación de productos derivados de la muerte celular por la lisis de células tumorales, que como consecuencia ocasiona una alteración metabólica que, en los casos más graves, genera insuficiencia renal aguda y puede llevar a la muerte. Estos pacientes son de especial cuidado y requieren soporte hemodinámico con líquidos endovenosos.<sup>26</sup>

También existen otros daños deletéreos para la salud generados por este tratamiento, como la neurotoxicidad que genera confusión, delirio, afasia, convulsiones y coma, además se reportan casos de anafilaxia debido a que las CAR poseen anticuerpos derivados del roedor murino.<sup>29</sup>

A pesar de que existe el riesgo de padecer alguno de estos efectos, la ciencia no se ha detenido para tratar de mitigarlos, un ejemplo de esto es la implementación de ARNm para la transferencia de genes, que reemplazaría los métodos virales y limitaría la vida media de las células CAR y el consiguiente riesgo de generar alguno de los efectos adversos. También se ha descrito un compuesto bivalente que mejora las propiedades de seguridad, fue experimentado en ratones que presentaban un tumor epitelial en presencia del factor del crecimiento epidérmico.<sup>30-32</sup>

## **OTRO PANORAMA TERAPÉUTICO CON LAS CÉLULAS T CAR**

A pesar de que esta terapia se use principalmente en las hemopatías malignas, existen otros órganos que pueden ser diana en este tratamiento, como es el caso de los cánceres primarios y metastásicos del hígado; donde cerca del 85 % de los tumores primarios se deben al carcinoma hepatocelular. Por tratarse de un órgano especializado con características linfoides se han realizado numerosos ensayos clínicos que prometen un futuro diferente en el tratamiento de los tumores hepáticos.<sup>33</sup>

El cáncer gástrico no es la excepción con este tratamiento, ya se ha estudiado su aplicabilidad a través del receptor FOLR1 o receptor de folato tipo 1.<sup>33</sup> En un estudio realizado por Kim y cols, se diseñó un compuesto FOLR1-CAR, se evaluó la actividad antitumoral de las células T contra células malignas y benignas gástricas y se demostró actividad antitumoral contra dichas células malignas.<sup>34</sup> Además, este receptor es capaz de expresarse en otros órganos además del estómago como el pulmón, el ovario, mama y riñón. Se han realizado estudios donde el complejo FOLR1-CAR presentó seguridad en cuanto a la aplicación en los pacientes con cáncer de ovario.<sup>34,35</sup>

Existen numerosas aplicaciones de las cuales este tipo de inmunoterapia es partícipe que, sin dudas, es una proeza de la ingeniería genética y de la medicina para el abordaje, no solo malignidades hematológicas o tumores sólidos, sino también otras enfermedades. A pesar de que todavía existen muchos ensayos en fase preclínica acerca de este tratamiento, es seguro que las CAR T constituyen la siguiente era del tratamiento, especialmente en cáncer.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science. 2015;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967.

2. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(8):725-33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849
3. Pishko A, Nasta SD. The role of novel immunotherapies in non-Hodgkin lymphoma. *Transl Cancer Res.* 2017;6(1):93-103. doi: 10.21037/tcr.2017.01.08
4. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.128.
5. Schubert ML, Hoffmann JM, Dreger P, Müller-Tidow C, Schmitt M. Chimeric antigen receptor transduced T cells: Tuning up for the next generation. *Int J Cancer.* 2017 Nov 9. doi: 10.1002/ijc.31147.
6. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nature Rev Clin Oncol.* 2016;13(6):370- 383. doi:10.1038/nrclinonc.2016.36.
7. Song D-G, Ye Q, Poussin M, Chacon JA, Figini M, Powell DJ. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor-alpha redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level. *J Hematol Oncol.* 2016;9:56. doi:10.1186/s13045-016-0285-y.
8. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* 2013;3(4):388-98. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548.
9. Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med.* 2017;9(9):1183-1197. doi:10.15252/emmm.201607485.
10. MacLeod DT, Antony J, Martin AJ, Moser RJ, Hekele A, Wetzel KJ, et al. Integration of a CD19 CAR into the TCR Alpha Chain Locus Streamlines Production of Allogeneic Gene-Edited CAR T Cells. *Mol Ther.* 2017;25(4):949-961. doi:10.1016/j.ymthe.2017.02.005
11. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Develop.* 2017;4:92-101. doi:10.1016/j.omtm.2016.12.006.
12. Tasian SK, Gardner RA. CD19-redirection chimeric antigen receptor-modified T cells: a promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ther Adv Hematol.* 2015;6(5):228-241. doi:10.1177/2040620715588916.
13. Varghese AM. Chimeric antigen receptor (CAR) T and other T cell strategies for pancreas adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(6):66. doi:10.21037/cco.2017.09.04
14. Kawalekar OU, O'Connor RS, Fraietta JA, Guo L, McGettigan SE, Posey AD, et al. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity.* 2016;44(2):380-90.
15. Abate-Daga D, Davila ML. CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. *Mol Ther Oncol.* 2016;3:16014-. doi:10.1038/mto.2016.14.

16. Van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(7):499-509. doi:10.1038/nrd4597
17. Guedan S, Posey AD, Shaw C, Wing A, Da T, Patel P.R, et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight.* 2018;3(1):e96976. doi:10.1172/jci.insight.96976.
18. Avanzi MP, Brentjens RJ. Emerging Role of CAR T Cells in Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(11):1429-1437. doi: 10.6004/jnccn.2017.7045
19. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New Engl J Med.* 2014;371(16):1507-1517. doi:10.1056/NEJMoa1407222.
20. Ghosh A, Smith M, James SE, Davila ML, Velardi E, Argyropoulos KV, et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nat Med.* 2017;23(2):242-249. doi: 10.1038/nm.4258
21. Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel - the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(1):11-12. doi:10.1038/nrclinonc.2017.156
22. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545-2554. doi: 10.1056/NEJMoa1708566.
23. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, Dakhova O, Gee AP, Mei Z, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor - redirected lymphocytes. *J Clin Invest.* 2017;127(9):1-10. doi: 10.1172/JCI94306
24. Chen KH, Wada M, Pinz KG, Liu H, Lin KW, Jares A, et al. Preclinical targeting of aggressive T-cell malignancies using anti-CD5 chimeric antigen receptor. *Leukemia.* 2017(10):2151-2160. doi: 10.1038/leu.2017.8.
25. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2017;108(6):1109-18.
26. Badiéyan ZS, Hoseini SS. Adverse Effects Associated with Clinical Applications of CAR Engineered T Cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2018. doi: 10.1007/s00005-018-0507-9.
27. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014, 10;124(2):188-95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
28. Paszkiewicz PJ, Fräßle SP, Srivastava S, Sommermeyer D, Hudecek M, Drexler I, et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. *J Clin Invest.* 2016;126(11):4262-4272. doi: 10.1172/JCI84813

29. Curran KJ, Pegram HJ, Brentjens RJ. Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy: current understanding and future directions. *J Gene Med.* 2012;14(6):405-15. doi: 10.1002/jgm.2604.
30. Albert S, Arndt C, Koristka S, Berndt N, Bergmann R, Feldmann A, et al. From mono- to bivalent: improving theranostic properties of target modules for redirection of UniCAR T cells against EGFR-expressing tumor cells in vitro and in vivo. *Oncotarget.* 2018;9(39):25597-616. doi:10.18632/oncotarget.25390.
31. Zhao Y, Moon E, Carpenito C, Paulos CM, Liu X, Brennan AL, et al. Multiple injections of electroporated autologous T cells expressing a chimeric antigen receptor mediate regression of human disseminated tumor. *Cancer Res.* 2010; 70(22):9053-61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2880.
32. Ma JSY, Kim JY, Kazane SA, et al. Versatile strategy for controlling the specificity and activity of engineered T cells. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2016;113(4):E450-E458. doi:10.1073/pnas.1524193113.
33. Chen Y, E CY, Gong ZW, Liu S, Wang ZX, Yang YS, et al. Chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018. pii: S1499-3872(18)30113-9. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.05.005.
34. Kim M, Pyo S, Kang CH, Lee CO, Lee HK, Choi SU, et al. Folate receptor 1 (FOLR1) targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of gastric cancer. *PLoS One.* 2018; 13(6):e0198347. doi: 10.1371/journal.pone.0198347.
35. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 1):6106-15.

Recibido: junio 18, 2018.

Aceptado: octubre 30, 2018.

*Dra. Lina María Martínez-Sánchez*. Universidad Pontificia Bolivariana. Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Teléfono: +57(4) 4488388 Correo electrónico: linam.martinez@upb.edu.co