



FORO DE RESIDENTES

FR- Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) en dermatología

RF- Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy in Dermatology

E.L. Pinto-Pulido ^{a,*} y G. López de Hontanar-Torres ^b^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Terapia CAR-T;
 Inmunoterapia;
 Oncología dermatológica;
 Enfermedades autoinmunes;
 Efectos adversos cutáneos

KEYWORDS

CAR-T therapy;
 Immunotherapy;
 Dermatologic oncology;
 Autoimmune diseases;
 Cutaneous adverse effects

El desarrollo de terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) está revolucionando el manejo de las neoplasias hematológicas. Al mismo tiempo, se está investigando su utilidad en otras neoplasias y enfermedades

autoinmunes¹, en las que el dermatólogo desarrolla un papel fundamental.

Las células CAR-T son células T autólogas transducidas con un receptor quimérico dirigido contra un antígeno. Mediante aféresis de sangre periférica se recogen las células T del paciente y, a través de un vector viral, se transducen con un gen que se dirige contra un antígeno tumoral. Posteriormente, el paciente recibe quimioterapia linfodeplectiva y se le infunden las células CAR-T, que deben prender y expandirse. Las CAR-T dirigidas frente a CD19 han demostrado eficacia en el tratamiento de las neoplasias hematológicas B². Se han descrito toxicidades específicas como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y los síndromes de neurotoxicidad y de toxicidad hematológica asociados a las células inmunoefectoras. Además, se está estudiando el uso de CAR-T y CAR-NK alogénicas³.

Los linfomas cutáneos suelen presentar un comportamiento poco agresivo, posibilitando terapias locales. Sin embargo, su manejo en casos avanzados (generalmente linfomas T) es complejo. Desafortunadamente, no se ha logrado desarrollar CAR-T para neoplasias T debido a las similitudes entre células T sanas y tumorales, que condicionan el potencial desarrollo de aplasia de células T o contaminación del producto (obtención de CAR-T que incluyan células tumorales)⁴. En cuanto al melanoma, a pesar de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elucia.pinto95@gmail.com (E.L. Pinto-Pulido).

ser un importante objeto de investigación, solo se han publicado los resultados de un ensayo clínico. Incluye 3 pacientes refractarios a al menos 2 líneas de inmunoterapia que recibieron CAR-T frente al oncogén *MET*. Todos interrumpieron el tratamiento por progresión⁵. Se están investigando otras dianas tumorales, como la proteína relacionada con la tirosinasa 1 (TRP1), que ha demostrado actividad antitumoral en ratones y en modelos preclínicos derivados de pacientes⁶.

Más allá de la oncología, esta terapia está emergiendo como promesa en enfermedades autoinmunes. En un artículo reciente se trataron con CAR-T dirigidas contra CD19 a pacientes con lupus eritematosos sistémico (LES) grave (n=8), miositis inflamatoria idiopática (MII, n=3) y esclerosis sistémica (ES, n=4). Todos presentaban afectación cutánea excepto 2 con MII. A los 6 meses se alcanzó remisión completa en todos los pacientes con LES o MII y una reducción en la actividad pulmonar y cutánea en aquellos con ES. Todos se mantuvieron estables durante el seguimiento (mediana: 15 meses, rango: 4-29), sin otros tratamientos inmunosupresores. Se observó remisión de autoanticuerpos patológicos, incluso tras la reconstitución completa de las células B, apoyando la idea de que las CAR-T puedan producir un reajuste inmunológico, condicionando una remisión mantenida a largo plazo¹.

En cuanto a los efectos adversos cutáneos con esta terapia, en función de la serie consultada, aparecen en el 4-36% de los pacientes. La mayoría consisten en exantemas maculopapulares leves/moderados. Sin embargo, se han descrito también erupciones ampollosas y petequiales, y algunos pacientes requieren tratamiento sistémico. Su etiopatogenia es incierta, posiblemente vinculada al SLC o a la reactividad cruzada con antígenos cutáneos similares a la diana de las CAR-T, sin haberse estudiado aún su implicación pronóstica².

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390:687-700, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2308917>.
2. Nusbaum KB, Dulmage B, Choi JN, Jaglowski SM, Korman AM. Cutaneous manifestations of chimeric antigen receptor T-cell therapy: An introduction for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:597-604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.017>.
3. Marin D, Li Y, Basar R, Rafei H, Daher M, Dou J, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19+ B cell tumors: A phase 1/2 trial. *Nat Med*. 2024;30:772-84, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02785-8>.
4. To V, Evtimov VJ, Jenkin G, Pupovac A, Trounson AO, Boyd RL. CAR-T cell development for Cutaneous T cell Lymphoma: Current limitations and potential treatment strategies. *Front Immunol*. 2022;13:968395, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.968395>.
5. Shah PD, Huang AC, Xu X, Orłowski R, Amaravadi RK, Schuchter LM, et al., Phase I. Trial of Autologous RNA-electroporated cMET-directed CAR T Cells Administered Intravenously in Patients with Melanoma and Breast Carcinoma. *Cancer Res Commun*. 2023;3:821-9, <http://dx.doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0486>.
6. Jilani S, Saco JD, Mugarza E, Pujol-Morcillo A, Chokry J, Ng C, et al. CAR-T cell therapy targeting surface expression of TYRP1 to treat cutaneous and rare melanoma subtypes. *Nat Commun*. 2024;15:1244, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-45221-2>.