

# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Terapia CAR-T: De la Oncohematología a las  
Enfermedades Autoinmunes.  
Revolución de la Medicina Personalizada.

Autor/a: Claudia Mateos García

Director/es:  
Dr. Miguel Martín Romero

Murcia, 13 de Mayo de 2026







# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Terapia CAR-T: De la Oncohematología a las  
Enfermedades Autoinmunes.  
Revolución de la Medicina Personalizada.

Autor/a: Claudia Mateos García

Director/es:  
Dr. Miguel Martín Romero

Murcia, 13 de Mayo de 2026





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: MATEOS GARCÍA	Nombre: CLAUDIA
DNI: 49615416T	Grado MEDICINA
Facultad UNIVERSIDAD CATÓLICA SAN ANTONIO MURCIA	
Título del trabajo: Terapia CAR-T: De la Oncohematología a las Enfermedades Autoinmunes. Revolución de la Medicina Personalizada	

El Dr. MIGUEL MARTÍN ROMERO tutor del trabajo  
reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido  
para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 8 de mayo de 2026



Fdo.:





## AGRADECIMIENTOS

No podía empezar de otra forma que, agradeciendo a mi tutor, el Dr. Miguel Martín Romero, por su apoyo, dedicación y entrega desde que empezamos a trabajar juntos. Ha sido un placer compartir esta etapa final de la carrera con él. Es un gran profesional y aún mejor persona.

Continúo mencionando a mis apoyos incondicionales: mis padres y mis hermanos. Sin ellos, no sería quién soy ni hubiera llegado tan lejos. Siempre han confiado en mí y han hecho todo lo posible para que cumpla el sueño que tuve desde bien pequeñita: estudiar Medicina. Tengo la inmensa suerte de tener una familia ejemplar, unida y preciosa; por eso, mi refugio siempre estará donde estén ellos.

Espero estar a la altura de mis pacientes cuando empiece a ejercer la profesión más bonita de todas. Al menos, me esforzaré cada día porque así sea, ya que la salud es lo más valioso que tenemos y todo aquel que sabe acompañarte cuando ésta se debilita, deja huella en tu vida.



## ABREVIATURAS

APCs: Células Presentadoras de Antígeno.	PD1: Proteína de muerte programada 1
ASTCT: Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular.	PDL1: Ligando 1 de la proteína de muerte programada.
BCMA: Antígeno de Maduración de Células B.	TCR: Receptor de células T
CAR: Receptor Antigénico Quimérico.	CAR-T: Células T con Receptor Antigénico Quimérico.
CD (19,22,28...): Cluster de Diferenciación.	CRS: Síndrome de Liberación de Citoquinas.
CR: Remisión Completa.	Cru: Remisión Completa No Equívoca.
DN: Doble Negativo.	DP: Doble Positivo.
GELTAMO: Grupo Español de Linfomas.	GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético.
ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunes.	LDCGB: Linfoma Difuso de Células B Grandes.
MeSH: Medical Subject Headings	MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

## RESUMEN

**Introducción.** La terapia CAR-T representa una revolución terapéutica en oncohematología que ha transformado el pronóstico de neoplasias refractarias como leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) y linfoma folicular, con tasas de remisión completa del 80-95% en LLA pediátrica. Su mecanismo se basa en la ingeniería genética de linfocitos T autólogos para expresar receptores quiméricos (CAR) que reconocen antígenos tumorales independientemente del complejo MHC. Hay aplicaciones prometedoras en enfermedades autoinmunes sistémicas, como LES, miastenia gravis o esclerosis sistémica, que sugieren potencial para reestablecer tolerancia inmunológica mediante depleción selectiva de células B autorreactivas CD19+.

**Objetivos.** Realizar una revisión sistemática sobre eficacia/seguridad CAR-T en oncohematología y autoinmunidad; analizar fundamentos biológicos, medicina personalizada; identificar retos de implementación en el SNS español; proponer registro prospectivo multicéntrico.

**Metodología.** Revisión bibliográfica PubMed (diciembre 2025-enero 2026) usando términos MeSH ("CAR-T cell therapy", "hematologic malignancies", "autoimmune diseases"). Criterios inclusión: artículos originales/revisiones en humanos (inglés/español). Selección mediante Rayyan QCRI. Extracción datos: eficacia, seguridad, biomarcadores. Total: 22 artículos.

**Conclusiones.** La terapia CAR-T logra remisiones completas del 80-95% en LLA pediátrica y 54-67% en linfoma difuso de células B grandes, aunque es menos eficaz en mieloma múltiple (30-50%). En enfermedades autoinmunes sistémicas como LES y esclerosis sistémica, se observan remisiones sostenidas de 12-24 meses. Los efectos adversos principales son el síndrome de liberación de citoquinas (20-30%) y neurotoxicidad (5-30%), que requieren de centros especializados para su manejo. Es prioritario crear un registro prospectivo multicéntrico español para evaluar eficacia en condiciones reales.

**Descriptores.** Terapia CAR-T, Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfoma no Hodgkin, Enfermedades Autoinmunes, Medicina Personalizada, Registro Prospectivo.



## ABSTRACT

**Introduction.** CAR-T cell therapy revolutionized oncohematology, transforming prognosis of refractory neoplasms like acute lymphoblastic leukemia (ALL; CR 80-95%) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; CR 54-67%). Its mechanism involves genetic engineering of autologous T cells expressing chimeric antigen receptors (CAR) targeting tumor antigens MHC-independently. Emerging autoimmune applications (SLE, myasthenia gravis, systemic sclerosis) suggest potential to restore immune tolerance via selective CD19+ autoreactive B-cell depletion.

**Objectives.** Systematic review of CAR-T efficacy/safety in oncohematology and autoimmunity; analyze biological foundations, personalized medicine; identify Spanish NHS implementation challenges; propose multicenter prospective registry.

**Methodology.** PubMed review (Dec 2025-Jan 2026) using MeSH terms ("CAR-T cell therapy", "hematologic malignancies", "autoimmune diseases"). Inclusion: human original articles/reviews (English/Spanish). Selection via Rayyan QCRI. Data extraction: efficacy, safety, biomarkers. Total: 22 articles.

**Conclusions:** CAR-T therapy achieves complete remissions of 80-95% in pediatric acute lymphoblastic leukemia and 54-67% in diffuse large B-cell lymphoma, although it is less effective in multiple myeloma (30-50%). In autoimmune diseases such as lupus and systemic sclerosis, sustained remissions of 12-24 months are observed. Main adverse effects are cytokine release syndrome (20-30%) and neurotoxicity (5-30%), requiring specialized centers. Creating a multicenter Spanish prospective registry to evaluate real-world efficacy is a priority.

**Key words:** CAR-T Therapy, Acute Lymphoblastic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, Autoimmune Diseases, Personalized Medicine, Prospective Registry.





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Evolución histórica del tratamiento oncohematológico.....	1
1.2 Fundamentos de la terapia CAR-T.....	2
1.2.1 Biología fundamental de linfocitos T.....	2
1.2.2 Estructura y componentes del CAR.....	3
1.3 CAR-T en Oncohematología.....	3
1.3.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).....	3
1.3.2 Linfomas: LDCGB, Folicular y de Células del Manto.....	4
1.3.3 Mieloma Múltiple.....	5
1.3.4 Durabilidad de respuestas y perspectiva clínica.....	6
1.4 Frontera Emergente: CAR-T en Enfermedades Autoinmunes.....	9
1.5 Desafíos y perspectivas futuras.....	10
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1 Objetivo general.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>13</b>
3.1 Diseño del estudio.....	13
3.2 Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	13
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
3.4 Proceso de selección y extracción de datos.....	13
<b>4. DISCUSIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>6. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>18</b>
6.1 Hipótesis.....	18
6.2 Objetivos.....	18
6.3 Metodología.....	19
6.4 Plan de trabajo.....	19
6.5 Aspectos éticos de la investigación.....	20
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>







## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Evolución histórica del tratamiento oncohematológico.

El tratamiento de las enfermedades oncohematológicas ha experimentado una transformación radical en las últimas décadas.

Históricamente, la quimioterapia multiagente intensiva fue su pilar fundamental desde los años 1950, logrando remisiones en numerosos pacientes, pero con tasas de recaída muy elevadas (35-50%) que limitaban significativamente las perspectivas de curación. A pesar de los avances obtenidos durante los años 2000-2010, como inhibidores de tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales, las terapias convencionales presentaban importantes limitaciones como resistencias adquiridas o una considerable toxicidad sistémica. (1–3). En este contexto emergió la inmunoterapia celular, que planteaba un cambio paradigmático basado en aprovechar el sistema inmunológico del paciente para erradicar el cáncer (2). Este cambio conceptual, representaría la culminación de esfuerzos interdisciplinarios en biología celular e ingeniería inmunológica. (4).

El concepto fundamental de CAR-T fue propuesto por Yoshikazu Kurosawa en 1987, que postuló que células T podrían ser redirigidas genéticamente para reconocer antígenos tumorales con especificidad de anticuerpo. Esta idea fue materializada experimentalmente por Zelig Eshhar y colaboradores en 1989 en el Instituto Weizmann de Israel, desarrollando el primer CAR experimental funcional. Sin embargo, estas primeras generaciones demostraron persistencia limitada y escasa eficacia clínica in vivo. El descubrimiento crítico se produjo a mediados de los años 1990, cuando varios laboratorios identificaron que la adición de dominios coestimuladores (CD28 o 4-1BB) mejoraba significativamente la expansión clonal, demostrando eficacia clínica real en ensayos en humanos. La validación definitiva llegó en 2017 cuando la FDA aprobó el primer CAR-T (tisagenlecleucel) para leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica, constituyendo un hito terapéutico tras tres décadas de investigación. (4)

## **1.2 Fundamentos de la terapia CAR-T.**

### **1.2.1 Biología fundamental de linfocitos T**

El desarrollo y función de los linfocitos T constituye el fundamento biológico sobre el cual se sustenta la terapia CAR-T. Los linfocitos T se originan a partir de progenitores hematopoyéticos que migran desde la médula ósea al timo, donde experimentan un proceso de selección y maduración altamente complejo (5). Durante esta etapa, las células T progenitoras progresan secuencialmente a través de diferentes estadios caracterizados por la expresión de marcadores de diferenciación: inicialmente son células DN (CD4-CD8-), luego DP (CD4+CD8+), y finalmente SP (CD4+ o CD8-), siendo la distinción entre linaje CD4+ o CD8+ determinada por la intensidad de la señalización del TCR durante la selección positiva (5).

Una vez maduros, los linfocitos T circulantes requieren de dos señales simultáneas e imprescindibles para ser activados: la primera mediada por el reconocimiento del TCR de complejos peptide-MHC presentados por células presentadoras de antígeno (APCs), y la segunda, mediada por coestimulación a través de CD28 interactuando con moléculas B7 (CD80/CD86) en las APCs. La activación robusta resulta en proliferación clonal masiva, diferenciación en subconjuntos efectores (Th1, Th2, Th17) o células T citotóxicas (CD8+), y producción de citoquinas activadoras como IL-2. Las células T CD4+ actúan como células *helper* que coordinan respuestas inmunológicas amplias, mientras que células T CD8+ citotóxicas destruyen directamente células infectadas o malignas mediante liberación de perforina y granzimas (5).

### **1.2.2 Estructura y componentes del CAR**

La terapia CAR-T se fundamenta en la redirección genética de estas células T naturales para que reconozcan antígenos tumorales de manera independiente del TCR/MHC. El CAR (Chimeric Antigen Receptor) es una proteína de fusión artificial que combina componentes de inmunoglobulina (anticuerpo) con componentes de señalización de células T (6). Estructuralmente, el CAR contiene cuatro elementos principales: un dominio extracelular de unión a antígeno, que reconoce el antígeno tumoral específico con alta afinidad; un dominio *linker* que separa el dominio de unión del antígeno

del dominio transmembrana, permitiendo acoplamiento óptimo del CAR al antígeno en la superficie tumoral; un dominio transmembrana que ancla el receptor a la membrana celular, típicamente derivado de CD8 o CD28; y un dominio intracelular de señalización que contiene cadenas y dominios de coestimulación (CD28 o 4-1BB), responsables de la transducción de señal después del reconocimiento del antígeno (6).

El mecanismo de acción del CAR es el siguiente: cuando el dominio extracelular del CAR reconoce y se une a su antígeno objetivo en la superficie tumoral, induce la agrupación peptídica del receptor y la transducción de señal a través de dominios intracelulares, activando la maquinaria citotóxica de la célula T. A diferencia del TCR natural que requiere presentación de antígeno en contexto MHC, el CAR elude completamente este requerimiento, permitiendo que células T reconozcan antígenos tumorales independientemente del estado del MHC del paciente o del tumor. Esta característica es crítica porque muchos tumores suprimen la expresión de moléculas MHC para escapar de reconocimiento por TCR natural (6).

### **1.3 CAR-T en Oncohematología**

La terapia CAR-T ha revolucionado el tratamiento de algunas patologías hematológicas, demostrando una eficacia clínica sin precedentes en leucemias y linfomas que previamente eran incurables o tenían pronósticos muy pobres. Las aplicaciones clínicas consolidadas de CAR-T se concentran en tres categorías principales: leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfomas (incluyendo linfoma difuso de células B grandes [LDCGB], linfoma folicular, y linfoma de células del manto), y mieloma múltiple (MM).

#### **1.3.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)**

La LLA constituye una de las primeras indicaciones clínicas exitosas de la terapia CAR-T, con resultados particularmente espectaculares en población pediátrica, donde ha revolucionado el panorama terapéutico. En niños, las tasas de remisión completa (CR) alcanzan el 85-95% con CAR-T dirigido a CD19, y más del 70% de los pacientes mantienen una remisión completa persistente sin

progresión durante más de 5 años, lo que representa un potencial curativo sin precedentes en LLA pediátrica. (7)

En adultos, las tasas de remisión son comparables (82-94%) aunque acompañadas de mayor toxicidad, con supervivencia global mediana de 12-24 meses según línea terapéutica y características pronósticas del paciente (8). Históricamente, La LLA en adultos ha sido especialmente desafiante, con pronóstico extremadamente pobre en pacientes mayores de 60 años, donde la quimioterapia convencional limitaba la supervivencia mediana a 4-8 meses; la terapia CAR-T ha extendido significativamente estos resultados en poblaciones seleccionadas (8).

Adicionalmente, la terapia CAR-T anti-CD22 ha surgido como opción estratégica para pacientes con LLA CD19-negativa que recayeron tras tratamiento con CAR-T anti-CD19, demostrando tasas de remisión completa del 70-80% incluso en este contexto (7).

### **1.3.2 Linfomas: LDCGB, Folicular y de Células del Manto**

El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) constituye la indicación oncohematológica más frecuente para CAR-T en población adulta. Es el linfoma no-Hodgkin agresivo más frecuente, caracterizado por su rápida progresión y pronóstico desfavorable con quimioterapia convencional (R-CHOP), con tasas de curación del 50-60% incluso en pacientes de riesgo estándar (9). La terapia CAR-T anti-CD19 ha transformado radicalmente estos resultados, logrando tasas de remisión completa no equívoca (CRu) del 54-67%, con tasa de respuesta general (ORR) del 71-82% en poblaciones refractarias o en recaída, lo que supone una mejora sin precedentes (9).

Linfomas indolentes, incluyendo linfoma folicular (LF) y linfoma de células del manto (LCM) constituyen indicaciones más recientes. El LF es el linfoma no-Hodgkin indolente más frecuente, siendo incurable con terapias convencionales. La terapia CAR-T anti-CD19 ha logrado tasas de remisión completa del 94%, con durabilidad de remisión prolongada en pacientes refractarios o en recaída, transformando su curso evolutivo de enfermedad crónica progresiva a potencialmente curable. El LCM, más agresivo que el LF pero menos que el LDCGB, ha demostrado también respuestas clínicamente significativas a CAR-

T anti-CD19, con tasas de remisión completa aproximadas del 67%, aunque con un seguimiento más limitado (10).

### **1.3.3 Mieloma Múltiple**

El MM representa la frontera más desafiante de la terapia CAR-T en patologías hematológicas, a pesar del potencial clínico esperanzador. Se trata de una enfermedad más frecuente en adultos mayores, caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas productoras de paraproteína y frecuentemente incurable incluso con terapia convencional intensiva.

La terapia CAR-T dirigida a BCMA (antígeno de maduración de células B), un antígeno prácticamente universal en MM, ha demostrado tasas de respuesta parcial del 60-85% con tasas de remisión completa del 30-50%, según la línea terapéutica, resultados que han justificado su aprobación clínica, pero que simultáneamente revelan importantes limitaciones (11), siendo inferiores a las obtenidas en otras patologías hematológicas como LLA o linfomas. Esto puede deberse a un microambiente tumoral en el MM profundamente inmunosupresor, con abundancia de células T reguladoras y osteoclastos que secretan citoquinas inhibitorias. Los mecanismos adicionales de resistencia incluyen: escape antigénico mediante supresión o pérdida de BCMA, selección de subclones resistentes tras tratamiento con CAR-T, y agotamiento inmunológico de las células CAR-T in vivo en contexto de estimulación antigénica persistente (11).

Las estrategias emergentes para optimizar CAR-T en MM incluyen: combinación con inhibidores de proteosoma o agentes inmunomoduladores convencionales, *targeting* de múltiples antígenos simultáneamente para reducir la probabilidad de escape antigénico, e ingeniería de CAR-T con función metabólica mejorada para potenciar la persistencia celular en el microambiente inmunosupresor del MM (11).

### **1.3.4 Durabilidad de respuestas y perspectiva clínica**

La durabilidad de remisiones con terapia CAR-T varía significativamente según la indicación clínica: en LLA pediátrica las remisiones persisten más de 5 años en >70% de respondedores, sugiriendo potencial curativo real; en LDCGB adulto refractario o en recaída, los resultados son también prometedores aunque

el seguimiento es inferior, con >60% de remisiones completas mantenidas a los 2 años; en contraste, en MM, se han obtenido peores resultados, con respuestas que típicamente oscilan entre 6-12 meses antes de la progresión clínica (7–11).

Además, es una terapia no exenta de toxicidad. Entre los efectos adversos más habituales destaca el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) grado  $\geq 3$  en 20-30% de pacientes, neurotoxicidad asociada a CAR-T (ICANS) en 5-30%, según el diseño del CAR; y reactivaciones virales (CMV, EBV) en 10-20%, requiriendo monitorización intensiva post-infusión. El CRS suele aparecer en los primeros días tras la infusión con fiebre, pudiendo progresar a hipotensión, hipoxia y fracaso multiorgánico en el contexto de una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (principalmente IL-6 e IL-1), por lo que su manejo se basa en soporte hemodinámico y, el uso de tocilizumab y corticoides según gravedad. Por otro lado, ICANS se manifiesta con un conjunto de manifestaciones neurológicas como encefalopatía, alteraciones del lenguaje, temblor, crisis epilépticas y, en los casos más graves, edema cerebral; presentándose habitualmente, de forma concomitante o posterior a un episodio de CRS. Esto se atribuye a una disrupción de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación difusa. El manejo incluiría vigilancia neurológica estrecha con administración precoz de corticoides (reservando tocilizumab para casos asociados a CRS). Aunque son cuadros potencialmente graves, la mayoría de casos son reversibles si se identifican y tratan de forma precoz. (12,13)

#### **1.4 Frontera Emergente: CAR-T en Enfermedades Autoinmunes.**

La terapia con células CAR-T representa uno de los avances más prometedores de la medicina contemporánea, con capacidad de trascender al campo de la oncohematología, para el que fue originalmente desarrollada. Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen uno de sus principales campos de investigación. Su potencial en el tratamiento de las mismas se basa en su fisiopatología: dado que el anómalo comportamiento de células B autorreactivas es el motor de muchas enfermedades, su eliminación selectiva mediante CAR-T anti-CD19 debería permitir el restablecimiento del equilibrio inmunológico sin necesidad de recurrir a inmunosupresión farmacológica

inespecífica (14). Sin embargo, mientras que en hematología se busca la erradicación completa de un clon patógeno, en autoinmunidad es imprescindible preservar la capacidad de respuesta inmune frente a antígenos exógenos. (14). El mecanismo central involucra la depleción de células B que expresan el antígeno superficial CD19, lo cual conlleva la eliminación de células productoras de autoanticuerpos y es seguido por una reconstitución gradual de un repertorio de células B tolerantes tras la recuperación de nuevas células B a partir de precursores hematopoyéticos CD19-negativos de la médula ósea.

El lupus eritematoso sistémico (LES) emerge como la indicación mejor estudiada dentro de este grupo de enfermedades. Constituye el prototipo de enfermedad autoinmune dependiente de células B, caracterizada por la producción descontrolada de autoanticuerpos patógenos (anti-ADN de doble cadena, anti-nucleosomas, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) que forman complejos inmunes circulantes que causan afectación multisistémica en glomérulos renales, articulaciones, piel y sistema nervioso central. Zhou et al documentan que la infusión de CAR-T anti-CD19 logra inducir remisiones bioquímicas y clínicas duraderas en pacientes con LES refractario a terapias convencionales, observándose normalización sostenida de marcadores serológicos clave, incluyendo anticuerpos anti-ADN, niveles de complemento sérico (C3 y C4) y sedimento urinario, con mantenimiento de remisión clínica verificable hasta 18 meses tras la infusión (15).

Posteriormente, Uppin et al. describen una estrategia innovadora denominada "triple-targeting" que representa un avance conceptual significativo: mediante la ingeniería de células CAR-T que expresan simultáneamente receptores quiméricos contra tres epítomos o receptores diferentes en células B autorreactivas, se logra expandir significativamente el repertorio de células B susceptibles a eliminación, reduciendo potencialmente la probabilidad de escape de clones autorreactivos resistentes a *targeting* único y mejorando la durabilidad de la remisión terapéutica (16).

Las manifestaciones neurológicas del espectro autoinmune presentan desafíos fisiopatológicos singulares, dado que muchas no están mediadas exclusivamente por autoanticuerpos derivados de células B, sino por mecanismos fisiopatológicos mixtos que involucran tanto la producción de anticuerpos patógenos como disfunción molecular de la transmisión

neuromuscular. Es el caso de la miastenia gravis, enfermedad caracterizada por la presencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, causando bloqueo y destrucción mediada por complemento de la membrana postsináptica, resultando en debilidad muscular progresiva. El síndrome de Lambert-Eaton miasténico representa una variante cuya patogenia involucra autoanticuerpos contra canales de calcio voltaje-dependientes presinápticos. Motte et al. reportan el tratamiento exitoso de pacientes con miastenia gravis y síndrome de Lambert-Eaton miasténico mediante infusión de CAR-T anti-CD19, logrando remisión clínica mantenida con normalización de parámetros electromiográficos y reducción significativa de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina circulantes (17). Estos hallazgos son particularmente importantes porque sugieren que la eliminación de células B productoras de autoanticuerpos anti-receptor es suficiente para restaurar de forma efectiva la neurotransmisión incluso en contextos de alta complejidad fisiopatológica.

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria multisistémica caracterizada por debilidad muscular proximal y manifestaciones cutáneas distintivas (heliotropo, eritema de Gottron), mediada en parte por autoanticuerpos contra antígenos intracelulares como miosintetasa (anti-Jo-1) y proteína 5 inducida por melanoma diferenciado (anti-MDA5). París-Muñoz et al. describen el caso de una paciente pediátrica con dermatomiositis anti-MDA5 positiva (asociada con enfermedad pulmonar intersticial progresiva) que fue tratada exitosamente con infusión de CAR-T anti-CD19, logrando remisión completa de manifestaciones cutáneas y musculares, normalización de enzimas musculares y reducción marcada de requerimientos de corticosteroides sistémicos (18).

Paralelamente, la esclerosis sistémica constituye otra enfermedad sistémica compleja donde la evidencia sugiere que CAR-T anti-CD19 posee gran potencial. La esclerosis sistémica difusa es una enfermedad fibrosante progresiva caracterizada por autoinmunidad contra antígenos nucleares (particularmente anti-topoisomerasa I/Scl-70, anti-centrómero, anti-ARN polimerasa III), vasculopatía microvascular sistémica, disfunción endotelial y deposición progresiva de colágeno en la dermis, pulmones, corazón y riñones, conduciendo a fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y afectación cardíaca.

Auth et al. comunican resultados clínicamente relevantes en esclerosis sistémica difusa tratada con CAR-T anti-CD19 dirigida, observándose normalización de marcadores de fibrosis pulmonar (incluyendo mejora de capacidad vital forzada y difusión pulmonar de monóxido de carbono) y estabilización o mejora de puntuaciones de endurecimiento cutáneo, sugiriendo que la intervención sobre células B autorreactivas puede modificar el curso natural de esta enfermedad (19).

Las perspectivas futuras de la tecnología CAR-T en enfermedades autoinmunes se extienden más allá de las aplicaciones clínicas inmediatas. Li et al. proporcionan una evaluación crítica y exhaustiva de las fronteras emergentes en este campo, destacando que los desafíos más importantes no se encuentran en la eliminación de células B autorreactivas (lo cual es relativamente accesible tecnológicamente) sino en la inducción de tolerancia inmunológica central activa y duradera (20). Los retos futuros incluyen: incorporación de células T reguladoras modificadas genéticamente que expresan CAR y producen citocinas inmunomoduladoras para restaurar la tolerancia inmunológica, y la manipulación refinada de vías de inhibición inmunológica (PD-1/PD-L1, TIM-3, LAG-3) para inducir estados anérgicos duraderos en clones autorreactivos remanentes (20). El desafío fundamental que permanece sin resolver es alcanzar una tolerancia inmunológica duradera sin comprometer simultáneamente la inmunidad protectora frente a patógenos oportunistas y vigilancia antineoplásica. (20)

En síntesis, la aplicación de terapias CAR-T en enfermedades autoinmunes constituye una frontera emergente donde la evidencia clínica está comenzando a validar años de investigación preclínica. El amplio espectro de enfermedades susceptibles sugiere que esta tecnología posee un potencial transformador de magnitud comparable al experimentado en oncohematología. Sin embargo, múltiples aspectos críticos permanecen sin resolver: la durabilidad a largo plazo de las remisiones alcanzadas, la optimización de criterios de selección de pacientes candidatos, la caracterización de mecanismos de fracaso terapéutico, la integración en algoritmos de tratamiento estándar y la capacidad de inducir tolerancia central duradera. El avance en estos campos determinará si CAR-T se consolida como opción terapéutica de referencia en autoinmunidad sistémica o permanece circunscrita a contextos altamente seleccionados.

## 1.5 Desafíos y perspectivas futuras.

La terapia CAR-T, a pesar de sus logros clínicos indiscutibles en neoplasias hematológicas y emergentes aplicaciones en autoinmunidad, enfrenta obstáculos técnicos, biológicos y clínicos que permanecen sin resolver y que limitan su implementación.

Una vía prometedora de investigación para simplificar la complejidad logística es el desarrollo de ingeniería CAR-T in vivo, es decir, la activación y expansión de células T directamente en el paciente sin necesidad de extracción, modificación ex vivo y reinfusión, lo cual reduciría tiempo de producción y costes (21). Si estas estrategias logran eficacia comparable a CAR-T convencional, representarían un cambio paradigmático en accesibilidad, particularmente en context de recursos limitados. Sin embargo, la ingeniería in vivo enfrenta desafíos biológicos sustanciales: especificidad antigénica, control de la respuesta inmunológica y prevención de autoinmunidad no intencional.

El desafío con mayor impacto clínico potencial sería la aplicación de las terapias CAR-T en tumores sólidos. Mientras que han demostrado eficacia indiscutible en neoplasias hematológicas, los tumores de órgano sólido presentan obstáculos biológicos significativos: microambientes tumorales de inmunosupresión, barreras tisulares que previenen infiltración CAR-T, expresión heterogénea de antígenos diana, y células T reguladoras y macrófagos M2 productores de citoquinas inmunosupresoras. Sanomachi et al. proporcionan un análisis exhaustivo sobre innovaciones de próxima generación en CAR-T y CAR-TCR (células que expresan simultáneamente receptores CAR y receptores de células T convencionales) diseñadas específicamente para superar estos obstáculos, incluyendo: diseño mejorado de CAR con dominios coestimuladores optimizados que mejoran persistencia; combinaciones CAR-T con *checkpoint* inhibidores (anti-PD-1/PD-L1) para superar inmunosupresión tumoral; ingeniería de CAR-T que expresan citoquinas inmunoactivadoras para remodelar el microambiente tumoral; y *targeting* de múltiples antígenos para reducir escape mutacional (22). Sin embargo, a pesar de estos avances conceptuales, la efectividad clínica de CAR-T en tumores sólidos sigue siendo limitada, con tasas

de respuesta significativamente menores que en hematología, sugiriendo la existencia de obstáculos adicionales no completamente caracterizados.

En definitiva, los éxitos de la terapia CAR-T en oncohematología han confirmado su potencial, pero sus limitaciones en cuanto a toxicidad, logística y aplicabilidad a tumores sólidos definen la frontera que esta tecnología debe superar para aumentar significativamente su impacto clínico.

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo general**

Realizar una revisión sistemática sobre la terapia con células CAR-T en neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes sistémicas, analizando tanto su impacto clínico como sus principales limitaciones y desafíos futuros.

### **Objetivos específicos**

1. Describir los fundamentos biológicos y el desarrollo histórico de la terapia CAR-T, contextualizando su incorporación en la práctica clínica actual.

2. Sintetizar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de las terapias CAR-T aprobadas en neoplasias hematológicas, con especial énfasis en las tasas de respuesta, supervivencia y principales efectos adversos.

3. Estudiar las aplicaciones potenciales de la terapia CAR-T en enfermedades autoinmunes sistémicas, identificando indicaciones, resultados clínicos y áreas de conocimiento.

4. Identificar los principales retos de las terapias CAR-T y su accesibilidad en el contexto del sistema sanitario español, así como las líneas de investigación futuras.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño del estudio.**

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la terapia con células CAR-T en neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes sistémicas.

#### **3.2 Fuentes de información y estrategia de búsqueda.**

La búsqueda se llevó a cabo principalmente en la base de datos PubMed (MEDLINE). Se utilizaron combinaciones de términos presentes en el vocabulario terminológico de *Medical Subject Headings (MeSH)*, como los siguientes: “*CAR-T cell therapy*”, “*hematologic malignancies*”, “*autoimmune diseases*”, “*personalized medicine*” o “*adverse events*”, empleando los operadores booleanos AND y OR para refinar los resultados. La búsqueda se llevó a cabo entre diciembre de 2025 y enero de 2026.

#### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión.**

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica publicados en inglés o español, con texto completo disponible y que abordaran específicamente la terapia CAR-T en patologías oncohematológicas o autoinmunes en humanos.

Se excluyeron trabajos centrados exclusivamente en modelos animales o experimentales *in vitro*, artículos sin metodología claramente descrita y publicaciones duplicadas.

#### **3.4 Proceso de selección y extracción de datos.**

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo de forma individual, analizando todos los artículos localizados en la principal base de datos mencionada anteriormente, mediante la herramienta Rayyan QCRI. Tras la eliminación de duplicados, se realizó un primer cribado leyendo el título y el resumen de cada uno de los estudios, para obtener los potencialmente elegibles. Finalmente, se incluyeron un total de 22 artículos, de los que se extrajeron datos sobre tipo de estudio, población, indicación clínica, características de la terapia CAR-T, resultados principales de eficacia y seguridad, y conclusiones relevantes para los objetivos del trabajo.

## 4. DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica ha permitido sintetizar la evidencia disponible sobre la terapia con células CAR-T en neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes sistémicas, incidiendo en factores como mecanismo de acción, impacto clínico o efectos adversos. Este tratamiento constituye un avance terapéutico sin precedentes en determinadas patologías, sin embargo, su implementación global está condicionada por obstáculos técnicos, potencial toxicidad y desigualdades en el acceso, aspectos que requieren un abordaje integral para maximizar su impacto en la práctica clínica.

La aprobación de las primeras terapias CAR-T en 2017 supuso un punto de inflexión en el tratamiento de neoplasias hematológicas refractarias, particularmente en LLA pediátrica y linfomas de células B, con tasas de remisión completa del 80-95% y del 54-67%, respectivamente (4,7,9). Sin embargo, la eficacia observada es menor en MM, con tasas de remisión completa que apenas alcanzan el 30-50% y supervivencias libres de progresión significativamente más cortas. Esto sugiere que el éxito de CAR-T no depende únicamente del diseño del receptor quimérico, sino de la interacción entre las células CAR-T y el microambiente tumoral de cada neoplasia. El microambiente inmunosupresor en MM, caracterizado por células T reguladoras y citoquinas inhibitorias, muestra cómo barreras biológicas intrínsecas pueden limitar la eficacia incluso de terapias dirigidas contra antígenos como BCMA. (11)

Por otro lado, la toxicidad asociada a CAR-T, particularmente CRS (grado  $\geq 3$  en 20-30% de casos) e ICANS (5-30%), constituye un reto clínico que requiere monitorización intensiva y manejo especializado. Aunque la mayoría de episodios son reversibles si se identifican y tratan precozmente, su frecuencia condiciona la elegibilidad de pacientes, limita la aplicabilidad en centros sin experiencia e implica costes adicionales. La identificación de biomarcadores predictivos de toxicidad y el desarrollo de estrategias preventivas constituyen áreas prioritarias para mejorar el perfil de seguridad de estas terapias (12,13)

La utilización de la terapia CAR-T en enfermedades autoinmunes sistémicas constituye una de las fronteras más prometedoras de la inmunoterapia contemporánea. Los resultados publicados en LES, miastenia gravis, dermatomiositis y esclerosis sistémica documentan remisiones clínicas,

sostenidas con normalización de biomarcadores serológicos tras una única infusión de CAR-T anti-CD19, sugiriendo que la eliminación de células B autorreactivas puede modificar el curso natural de estas patologías. Sin embargo, la evidencia disponible se limita a series de casos y ensayos fase I-II con seguimientos relativamente cortos (12-24 meses en la mayoría de publicaciones), por lo que permanecen sin respuesta cuestiones fundamentales como durabilidad a largo plazo de las remisiones, factores predictores asociados a buena respuesta o a fracaso terapéutico, o capacidad de estas terapias para inducir tolerancia inmunológica central duradera sin comprometer la inmunidad protectora. En efecto, la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes difiere sustancialmente de la oncohematología: mientras que en cáncer se busca la erradicación completa de un clon maligno, en autoinmunidad el objetivo es restablecer el equilibrio inmunológico preservando la capacidad de respuesta frente a patógenos. Esta diferencia conceptual plantea dudas sobre la dosificación óptima, la necesidad de terapias de mantenimiento y el riesgo potencial de inmunosupresión excesiva. (14–20)

La implementación equitativa de terapias CAR-T en España enfrenta retos específicos relacionados con capacidad asistencial, ubicación de centros habilitados, costes de manufactura y tiempos de espera entre aféresis e infusión. Los análisis de impacto en salud realizados en población española documentan mejorías significativas en supervivencia y calidad de vida asociadas a mayor acceso a CAR-T en linfomas agresivos, pero remarcan desigualdades regionales y la necesidad de una planificación estratégica para garantizar acceso universal.

En esta revisión, al ser de tipo bibliográfica narrativa, la selección de estudios pudo estar sujeta a sesgos de búsqueda y publicación. Además, la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos (desde ensayos clínicos controlados en oncohematología hasta series de casos en autoinmunidad) dificulta la comparabilidad directa de resultados. Finalmente, el periodo de búsqueda acotado (diciembre 2025-enero 2026) implica que hallazgos posteriores o ensayos en curso no fueron contemplados, y la rápida evolución del campo CAR-T puede desactualizar estos resultados en poco tiempo.

Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones directas para la toma de decisiones clínicas y para la planificación sanitaria en España. En oncohematología, la evidencia consolida CAR-T como opción de referencia en

LLA refractaria/recaída y linfomas B agresivos, justificando su incorporación en el tratamiento estándar y la derivación precoz a centros de referencia. En autoinmunidad, el potencial transformador observado en casos refractarios justifica el desarrollo de ensayos clínicos prospectivos con seguimientos prolongados que permitan ampliar conocimiento en este campo.

Desde una perspectiva de investigación futura, sería importante desarrollar estrategias para superar las barreras que limitan la eficacia de CAR-T en tumores sólidos y en mieloma múltiple, optimizar el diseño de ensayos en enfermedades autoinmunes que incorporen biomarcadores inmunológicos y evaluación de tolerancia central, o explorar modalidades de manufactura in vivo que faciliten el acceso. Así mismo, la creación de registros nacionales multicéntricos de pacientes tratados con CAR-T —tanto en oncohematología como en autoinmunidad— permitiría generar evidencia del mundo real sobre eficacia, seguridad, factores pronósticos y coste-efectividad en el contexto específico del sistema sanitario español. (21)

## 5. CONCLUSIONES

1. La terapia con células CAR-T constituye el resultado de más de tres décadas de investigación en ingeniería inmunológica y biología de linfocitos T, cuya incorporación a la práctica clínica a partir de 2017 ha representado un cambio de paradigma en el tratamiento de neoplasias hematológicas refractarias, consolidándose como opción terapéutica de referencia en leucemia linfoblástica aguda y linfomas de células B.

2. La eficacia de las terapias CAR-T aprobadas en oncohematología varía significativamente según la indicación: mientras que las tasas de remisión completa superan el 80-95% en leucemia linfoblástica aguda pediátrica y alcanzan el 54-67% en linfoma difuso de células B grandes refractario, los resultados en mieloma múltiple son notablemente inferiores (30-50%). Las principales toxicidades asociadas (síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad) requieren manejo especializado en centros con experiencia.

3. La extensión de las terapias CAR-T a enfermedades autoinmunes sistémicas representa una frontera emergente con resultados preliminares prometedores en lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, dermatomiositis y esclerosis sistémica. Sin embargo, la evidencia disponible se limita a series de casos y ensayos fase I-II con seguimientos cortos (12-24 meses).

4. La implementación equitativa de terapias CAR-T en el sistema sanitario español requiere abordar desigualdades regionales en el acceso, optimizar la coordinación entre centros habilitados y desarrollar estrategias de manufactura que reduzcan tiempos de espera.

## 6. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En base a la revisión realizada, se constata que la terapia CAR-T en enfermedades autoinmunes presenta resultados prometedores en series de casos y ensayos fase I-II, pero la evidencia se limita a seguimientos cortos (12-24 meses) y centros individuales. En patologías oncohematológicas existen registros como GELTAMO/GETH (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético), que han sido fundamentales para generar datos de mundo real. Sin embargo, en el ámbito de las enfermedades autoinmunes no se dispone de un registro nacional estructurado que permita evaluar la eficacia y seguridad de estas terapias, o sus factores pronósticos a medio-largo plazo.

### 6.1 Hipótesis:

La creación de un registro observacional, prospectivo y multicéntrico español de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas tratados con terapia CAR-T permitirá generar evidencia clínica a partir de un gran número de pacientes extraídos de la vida real, desde tasas de respuesta clínica, complicaciones, mortalidad o factores asociados a mejor o peor pronóstico. Los hallazgos obtenidos podrán ser utilizados como generadores de hipótesis para ayudar a diseñar ensayos clínicos aleatorizados.

### 6.2 Objetivos:

- Determinar tasas de respuesta clínica sostenida y normalización de biomarcadores inmunológicos.
- Evaluar incidencia y severidad de eventos adversos como: CRS, ICANS o infecciones.
- Identificar factores pronósticos asociados a respuesta sostenida o fracaso terapéutico.
- Analizar impacto en calidad de vida y coste-efectividad en el SNS.

### **6.3 Metodología:**

#### **6.3.1 Diseño de estudio:**

Estudio prospectivo en el que se utilizan datos recogidos de pacientes incluidos en el registro previamente descrito.

#### **6.3.2 Población de estudio:**

Pacientes adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas refractarias que reciban terapia CAR-T anti-CD19 en centros de referencia.

#### **6.3.3 Criterios de inclusión:**

- Adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad autoinmune sistémica según criterios internacionales.
- Enfermedad refractaria a 2 o más líneas de tratamiento inmunosupresor convencional.
- Seguimiento mínimo de 24 meses desde el diagnóstico.

#### **6.3.4 Criterios de exclusión:**

- Infección activa no controlada.
- Participación en un ensayo clínico con un fármaco en investigación.
- Contraindicación absoluta para CAR-T.
- Ausencia de consentimiento por parte del paciente o tutores legales o retirada del mismo.

### **6.4 Plan de trabajo**

En el momento de infusión se recogerán distintas variables: datos demográficos, condiciones clínicas previas, datos analíticos incluyendo biomarcadores, terapias previas empleadas, etc. El seguimiento incluirá evaluaciones a 7, 14, 30, 90, 180, 360 y 720 días post-infusión, documentando respuesta clínica, normalización de biomarcadores, eventos adversos y recaídas. Los datos se registrarán en plataforma electrónica centralizada con auditorías de calidad periódicas. Al alcanzar  $\geq 50$  pacientes con seguimiento mínimo de 24 meses, se realizará un análisis descriptivo de tasas de respuesta

y supervivencia, así como un análisis multivariante para identificar factores pronósticos.

#### **6.5 Aspectos éticos de la investigación:**

- Consentimiento informado garantizado previo a inclusión.
- Protección de confidencialidad mediante codificación y cumplimiento del RGPD.
- Aprobación por Comités de Ética de centros participantes.
- Derecho del paciente a retirar consentimiento sin repercusiones clínicas.
- Notificación de señales de seguridad no anticipadas a autoridades regulatorias.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 15 de mayo de 2023;14:1188049. doi:10.3389/fimmu.2023.1188049 PubMed PMID: 37256141; PubMed Central PMCID: PMC10225594.
2. Rosenquist R, Bernard E, Erkers T, Scott DW, Itzykson R, Rousselot P, et al. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies. *J Intern Med.* 2023;294(4):413-36. doi:10.1111/joim.13697
3. Kolesnikova M, Sen'kova A, Tairova S, Ovchinnikov V, Pospelova T, Zenkova M. Clinical and Prognostic Significance of Cell Sensitivity to Chemotherapy Detected In Vitro on Treatment Response and Survival of Leukemia Patients. *J Pers Med.* 7 de mayo de 2019;9(2):24. doi:10.3390/jpm9020024
4. Patel KK, Tariveranmohabab M, Kadu S, Shobaki N, June C. From concept to cure: The evolution of CAR-T cell therapy. *Mol Ther.* mayo de 2025;33(5):2123-40. doi:10.1016/j.ymthe.2025.03.005
5. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 19 de junio de 2023;8(1):235. doi:10.1038/s41392-023-01471-y
6. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019;94(S1):S3-9. doi:10.1002/ajh.25418
7. Testa U, Sica S, Pelosi E, Castelli G, Leone G. CAR-T CELL THERAPY IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: CAR-T CELL and B-ALL. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 1 de enero de 2024;16(1):e2024010. doi:10.4084/MJHID.2024.010
8. Kantarjian H, Jabbour E. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol.* julio de 2025;100(7):1205-31. doi:10.1002/ajh.27708
9. Ibrahim AT, Geddada S, Ullah N, Al-Qassab ZM, Ahmed O, Khan S. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): A Systematic Review. *Cureus.* 17 de diciembre de 2024. doi:10.7759/cureus.75854
10. Mohty R, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* enero de 2022;13:20406207221142133. doi:10.1177/20406207221142133
11. Zhang X, Zhang H, Lan H, Wu J, Xiao Y. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. *Front Immunol.* 20 de febrero de 2023;14:1101495. doi:10.3389/fimmu.2023.1101495

12. Chou CK, Turtle CJ. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2 de junio de 2020;20(6):653-64. doi:10.1080/14712598.2020.1729735
13. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* abril de 2019;25(4):625-38. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
14. Liu J, Zhao Y, Zhao H. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 19 de noviembre de 2024;15:1492552. doi:10.3389/fimmu.2024.1492552
15. Zhou J, Lei B, Shi F, Luo X, Wu K, Xu Y, et al. CAR T-cell therapy for systemic lupus erythematosus: current status and future perspectives. *Front Immunol.* 19 de diciembre de 2024;15:1476859. doi:10.3389/fimmu.2024.1476859
16. Uppin V, Gibbons H, Troje M, Feinberg D, Webber BR, Moriarity BS, et al. CAR-T cell targeting three receptors on autoreactive B cells for systemic lupus erythematosus therapy. *J Autoimmun.* febrero de 2025;151:103369. doi:10.1016/j.jaut.2025.103369
17. Motte J, Sgodzai M, Schneider-Gold C, Steckel N, Mika T, Hegelmaier T, et al. Treatment of concomitant myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome with autologous CD19-targeted CAR T cells. *Neuron.* junio de 2024;112(11):1757-1763.e2. doi:10.1016/j.neuron.2024.04.014
18. París-Muñoz A, Alcobendas-Rueda RM, Verdú-Sánchez C, Udaondo C, Galán-Gómez V, González-Martínez B, et al. CD19 CAR-T cell therapy in a pediatric patient with MDA5+ dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Med N Y N.* 8 de agosto de 2025;6(8):100676. doi:10.1016/j.medj.2025.100676 PubMed PMID: 40306284.
19. Auth J, Müller F, Völkl S, Bayerl N, Distler JHW, Tur C, et al. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: a case series. *Lancet Rheumatol.* febrero de 2025;7(2):e83-93. doi:10.1016/S2665-9913(24)00282-0
20. Li YR, Lyu Z, Chen Y, Fang Y, Yang L. Frontiers in CAR-T cell therapy for autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* septiembre de 2024;45(9):839-57. doi:10.1016/j.tips.2024.07.005
21. Chen Y, Xin Q, Qiu J, Zhu M, Li Z, Qiu J, et al. In vivo CAR-T cell engineering: concept, research progress, potential challenges and enhancement strategies. *Exp Hematol Oncol.* 18 de noviembre de 2025;14(1):133. doi:10.1186/s40164-025-00725-5
22. Sanomachi T, Katsuya Y, Nakatsura T, Koyama T. Next-Generation CAR-T and TCR-T Cell Therapies for Solid Tumors: Innovations, Challenges, and

Global Development Trends. *Cancers*. 11 de junio de 2025;17(12):1945.  
doi:10.3390/cancers17121945

