

Células CAR-T en Dermatología: mecanismos de acción y aplicaciones en enfermedades autoinmunes

CAR-T cells in Dermatology: Mechanisms of action
and applications in autoimmune diseases

Osmara Morales-Hernández^{1a}, Silvia Méndez-Flores^{1b}

Resumen

Las células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han revolucionado el tratamiento de las neoplasias hematológicas, además de expandirse a enfermedades autoinmunes reumatológicas. En Dermatología, abren un nuevo campo terapéutico para trastornos autoinmunes.

El objetivo de este artículo es evaluar los mecanismos de acción y aplicaciones terapéuticas de las CAR-T en enfermedades dermatológicas autoinmunes, explorando desafíos y perspectivas futuras para su aplicación clínica.

Se realizó una revisión exhaustiva en *PubMed* de estudios preclínicos y clínicos sobre la aplicación de CAR-T en enfermedades dermatológicas, seleccionando artículos de los últimos 5 años con enfoque en patologías autoinmunes.

Se destaca el potencial de las células CAR-T en enfermedades dermatológicas autoinmunes, como el pénfigo vulgar, en donde las CAR-T dirigidas contra las células B patógenas anti-Dsg3 han mostrado eficacia. En el lupus eritematoso cutáneo las CAR-T dirigidas a CD19 han logrado remisiones clínicas significativas. Además, se exploran aplicaciones en psoriasis y melanoma, aunque la eficacia está limitada por factores adversos.

La terapia con células CAR-T representa una opción prometedora para el manejo de enfermedades dermatológicas refractarias, con resultados favorables en modelos preclínicos y clínicos. Sin embargo, su implementación clínica enfrenta desafíos, como la optimización de seguridad y la reducción de los efectos fuera del objetivo. La investigación futura deberá enfocarse en CARs de nueva generación y en ensayos clínicos que validen su perfil de eficacia y seguridad en Dermatología.

Abstract

Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cells have revolutionized the treatment of hematological malignancies and are expanding into autoimmune rheumatological diseases. In dermatology, they open a new therapeutic field for autoimmune disorders.

The aim of this article is to evaluate the mechanisms of action and therapeutic applications of CAR-T cells in autoimmune dermatological diseases, exploring the challenges and future perspectives for their clinical application.

A thorough review was conducted in *PubMed* of preclinical and clinical studies on the application of CAR-T in dermatological diseases, selecting articles from the last 5 years with a focus on autoimmune diseases.

The potential of CAR-T cells in autoimmune dermatological diseases is highlighted, such as in pemphigus vulgaris, where CAR-T cells targeting pathogenic anti-Dsg3 B cells have shown efficacy. In cutaneous lupus erythematosus, CAR-T cells directed at CD19 have achieved significant clinical remissions. Additionally, applications in psoriasis and melanoma are explored, although efficacy is limited by adverse factors.

CAR-T therapy represents a promising option for the management of refractory dermatological diseases, with favorable results in preclinical and clinical models. However, its clinical implementation faces challenges such as optimizing safety and reducing off-target effects. Future research should focus on next-generation CARs and clinical trials that validate their efficacy and safety profile in dermatology.

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0005-9433-3790^a, 0000-0003-3312-5953^b

Palabras clave

Inmunoterapia Adoptiva
Enfermedades de la Piel
Enfermedades Autoinmunes
Dermatología
Inmunoterapia

Keywords

Immunotherapy, Adopted
Skin Diseases
Autoimmune Diseases
Dermatology
Immunotherapy

Fecha de recibido: 04/11/2024

Fecha de aceptado: 16/12/2024

Comunicación con:

Silvia Méndez-Flores

 silvia.mendezf@incmnsz.mx

 55 5487 0900, extensión 2435

Cómo citar este artículo: Morales-Hernández O, Méndez-Flores S. Células CAR-T en Dermatología: mecanismos de acción y aplicaciones en enfermedades autoinmunes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2025;63(2):e6626. doi: 10.5281/zenodo.14617135

Introducción

Los receptores de antígeno quiméricos (CAR) son proteínas recombinantes que integran la especificidad y función de los linfocitos T, así como de otras células inmunitarias, en una estructura única. Estos receptores están diseñados para identificar y eliminar células específicas o antígenos asociados a tumores.¹

Estructura: un CAR combina un dominio de reconocimiento de antígeno, generalmente derivado de un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) de un anticuerpo monoclonal, con dominios de señalización intracelular que incluyen la cadena CD3 ζ del receptor de células T (TCR) y uno o más dominios coestimuladores, como CD28 o 4-1BB.² Los CAR están constituidos principalmente por un dominio de reconocimiento antigénico extracelular o ectodominio, un dominio de bisagra y transmembrana, y un dominio de transducción de señales intracelular o endodominio. La estructura principal del ectodominio consiste en una cadena única con un fragmento variable (scFv) derivado de un anticuerpo monoclonal (mAb), fusionado a un dominio de señalización intracelular. La cadena CD3 ζ , comúnmente empleada en el complejo del TCR, se dirige contra un antígeno tumoral específico, que incluye regiones variables de la cadena pesada (VH) y la cadena ligera (VL) del anticuerpo específico contra el antígeno asociado al tumor (TAA). Los dominios de bisagra y transmembrana, usualmente derivados de CD8 α o CD28, conectan los dominios extracelular e intracelular, facilitando el reconocimiento mutuo entre CAR y antígeno y promoviendo la activación de las células CAR-T a través de señales coestimuladoras. Están diseñados para superar las limitaciones del reconocimiento antigénico mediado por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).³

De acuerdo con sus dominios estructurales de señalización intracelular, se clasifican en cinco generaciones. La primera generación presenta una estructura básica sin dominios coestimuladores. En la segunda se incorporaron moléculas coestimulantes (por ejemplo, CD28, 4-1BB e ICOS) para mejorar la viabilidad y la proliferación de las células T. Los CAR de tercera generación se basan en la segunda generación, pero añaden múltiples dominios coestimulantes, como CD28 combinado con OX-40 o 4-1BB, optimizando así la capacidad de eliminación de células tumorales. Los CAR de cuarta generación, también conocidos como células T redirigidas para la muerte universal mediada por citocinas (TRUCKs), incluyen genes que codifican citocinas para activar y reclutar más células inmunes hacia el microambiente tumoral inmunosupresor mediante la secreción de citocinas inflamatorias como IL-12, IL-15 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. La quinta generación incorpora un segmento

del receptor de IL-2 β (IL-2R β) en lugar de OX-40 o CD27, ofreciendo mejoras en funcionalidad, proliferación y secreción de citocinas. Actualmente, la segunda generación es la más utilizada debido a su eficacia clínica y resultados favorables.⁴

Las células CAR-T son células T modificadas genéticamente que incorporan un receptor CAR y han sido aisladas fuera del cuerpo del paciente. Estas células expresan anticuerpos de cadena simple capaces de reconocer y unirse específicamente a antígenos, como el CD19, comúnmente presente en células cancerosas. De este modo, la terapia con células CAR-T combina la especificidad de un anticuerpo con las funciones citotóxicas y de memoria de las células T.⁵

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura en la base de datos electrónica *PubMed*. Se utilizaron términos específicos y operadores booleanos para identificar estudios relevantes, aplicando la siguiente estrategia de búsqueda: ((*Melanoma AND "CAR-T Cell" Therapy AND Treatment*) OR (*Pemphigus vulgaris AND "CAR-T Cell" Therapy AND Treatment*) OR (*CAR-T cell therapy in dermatology*) OR (*autoimmune disease AND "CAR-T"*) OR (*Chimeric Antigen Receptor AND Alopecia areata*)). Esta estrategia inicial arrojó un total de 2400 artículos. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión rigurosos: se incluyeron únicamente estudios publicados en los últimos 12 años y se excluyeron aquellos enfocados en aplicaciones terapéuticas de CAR-T en patologías no dermatológicas. Finalmente, se seleccionaron 26 artículos que cumplían con los criterios establecidos para esta revisión.

Resultados de la revisión de la literatura

Las células CAR-T han mostrado resultados particularmente prometedores en pacientes con neoplasias refractarias.⁶

Proceso de obtención y mecanismos de acción de las células CAR-T

La terapia con células CAR-T involucra una serie de etapas clave (figura 1). Previo al paso de reinfusión en el paciente, se requiere un régimen de linfodepleción para optimizar el microambiente para la acción de las células CAR-T. Una vez reintroducidas, estas células CAR-T reconocen y se unen a células que expresan el antígeno objetivo, desencadenando una cascada de señalización

intracelular que culmina en la liberación de citocinas y la destrucción de las células diana.⁴

Función de los linfocitos T en la inmunoterapia y nuevas aplicaciones clínicas

En los últimos años se han desarrollado enfoques terapéuticos avanzados para redirigir y potenciar la actividad de los linfocitos T contra los tumores malignos. Entre estos enfoques se incluye la inmunoterapia basada en células T, que ha evolucionado como una opción relevante para el tratamiento de neoplasias, especialmente hematológicas. Esta terapia incluye tres modalidades principales: linfocitos infiltrantes de tumores, células T modificadas con TCR y células CAR-T. No debe olvidarse que los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria mediada por células, siendo esenciales para el control y la eliminación de células tumorales o potencialmente malignas.^{5,7}

Limitaciones de las terapias convencionales y avances en medicina de precisión e inmuno-oncología

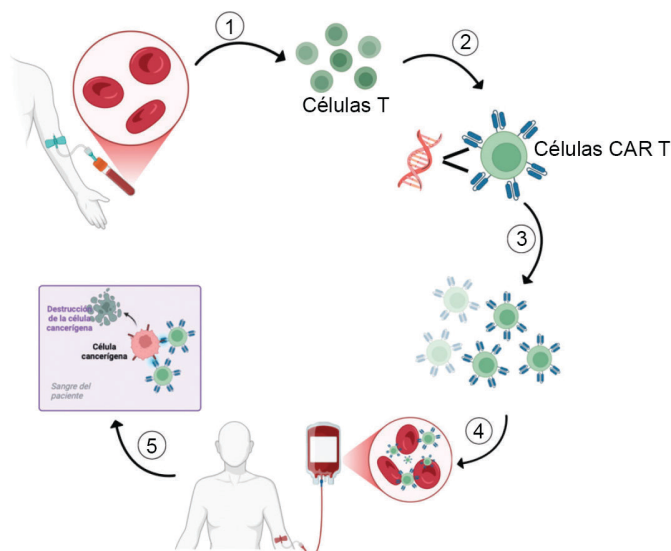
Los tratamientos convencionales, como la cirugía, radioterapia y quimioterapia, se asocian con efectos

adversos significativos y, en muchos casos, los resultados en enfermedades metastásicas o recurrentes son desfavorables. Estos retos han impulsado avances en medicina molecular e inmuno-oncología, permitiendo la evolución de la medicina de precisión como una opción terapéutica más específica y menos tóxica para el control del cáncer. La inmunoterapia, que utiliza el sistema inmunológico para identificar y destruir células malignas mediante el reconocimiento de receptores específicos en su superficie, representa un avance crucial en el tratamiento oncológico.^{6,7}

Éxito de las células T modificadas en neoplasias hematológicas y su potencial en tumores sólidos

Las células CAR-T dirigidas contra antígenos específicos de células B, como CD19, han mostrado un éxito significativo en malignidades hematológicas, incluidas leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma y mieloma múltiple (MM).⁸ En ensayos clínicos, se han reportado tasas de remisión completa entre el 29% y el 60% para mieloma múltiple recidivante/refractario, y hasta un 100% para LLA-B refractaria o recidivante. Este éxito ha motivado la exploración de células CAR-T en tumores sólidos, tales como melanoma, cáncer de pulmón, próstata, glioblastoma, sarcoma y cáncer de mama. A pesar de las limitaciones relacionadas con el microambiente tumoral

Figura 1 Proceso de obtención y mecanismo de acción de las células CAR-T



En la figura se ilustran los pasos relacionados a la obtención y mecanismo de acción en general de la terapia con células CAR-T. 1) recolección de los linfocitos T del paciente mediante aféresis, 2) modificación genética de los linfocitos T para expresar el receptor CAR deseado, 3) expansión mediante técnica ex vivo de las células modificadas, 4) reinfusión en el paciente y 5) las células CAR-T identifican las células cancerosas o a las cuales son dirigidas con antígenos diana para eliminarlas

inmunosupresor y la expresión limitada de antígenos específicos en algunos tumores sólidos, esta terapia continúa siendo una herramienta prometedora.^{9,10}

Aplicaciones de las células CAR-T en enfermedades dermatológicas

La evidencia sobre el éxito emergente de la terapia con células CAR-T en enfermedades autoinmunes, especialmente en el lupus eritematoso sistémico (LES), ha incentivado la investigación de su aplicación en otras enfermedades autoinmunes, incluyendo el pénfigo vulgar en el ámbito dermatológico. Asimismo, también se ha probado en un amplio rango de tumores sólidos, como el melanoma, en estudios tanto preclínicos como clínicos. Actualmente, más del 70% de los estudios clínicos sobre CAR-T se enfocan en enfermedades hematológicas, con un 40% en CD19, mientras que menos del 30% se centra en tumores sólidos.^{8,10} Esta diferencia se debe a los desafíos que enfrentan las células T modificadas en el tratamiento de tumores sólidos, donde deben atravesar los vasos sanguíneos y lidiar con el microambiente tumoral inmunosupresor (TME), que incluye barreras físicas que limitan la penetración y el tráfico de las células CAR-T, afectando su funcionalidad. Además, es esencial que expresen un antígeno específico para evitar toxicidades en tejidos no tumorales.⁹

Pénfigo vulgar y células CAR-T

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3, proteínas cruciales en la adhesión celular epidérmica. La alteración de estas interacciones desmosomales da lugar a ampollas intraepidérmicas, una característica distintiva de la enfermedad.¹¹ La terapia convencional se basa en esteroides sistémicos e inmunosupresores; sin embargo, la morbilidad y mortalidad continúan siendo elevadas debido a la resistencia al tratamiento y a los efectos adversos a largo plazo.

La terapia ideal con células CAR-T en el pénfigo vulgar sería aquella capaz de eliminar de forma duradera solo las células B anti-DSG causantes de la enfermedad, preservando las células B normales que confieren inmunidad protectora.¹² El tratamiento con células CAR-T ha demostrado su capacidad para inducir remisión duradera en cánceres de células B. En el caso del pénfigo vulgar, las células B de memoria patógena expresan receptores de células B anti-Dsg3 (BCR), lo que permite el diseño de una terapia dirigida al expresar Dsg3 como dominio extracelular de un inmunorreceptor quimérico (fusión de Dsg3 a CD137-

CD3ζ). Este diseño potencia una citotoxicidad específica hacia las células B con BCR anti-Dsg3, eliminando las células plasmáticas de slg-Dsg3 responsables de la producción de autoanticuerpos.¹³

En estudios realizados en 2016, Ellebrecht *et al.* evaluaron *in vivo* la eficacia de las células Dsg3 CAAR-T en modelos murinos de pénfigo vulgar, mostrando una eliminación efectiva de la enfermedad. En aplicaciones en humanos, las células T de los pacientes se modificaron utilizando Dsg3 como parte de un receptor en su superficie, lo cual permitió que las células T atacaran únicamente a las células B productoras de anticuerpos anti-Dsg3, reduciendo los síntomas de la enfermedad y disminuyendo los niveles de anticuerpos anti-Dsg3.¹⁴ La introducción de células CAAR-T ha abierto una nueva vía en el tratamiento del pénfigo vulgar. Estas células CAAR-T están diseñadas para expresar un receptor que imita el epítipo del autoantígeno, lo que permite a las células T identificar y eliminar selectivamente las células B productoras de autoanticuerpos patogénicos. Los estudios preclínicos han demostrado una reducción significativa en los niveles de autoanticuerpos y una mejora clínica en modelos murinos de pénfigo, sugiriendo que las células CAAR-T podrían ofrecer remisiones duraderas con un perfil de seguridad favorable.¹⁵

Actualmente, desde diciembre de 2022, se lleva a cabo un estudio abierto de fase 1 para evaluar la seguridad y dosificación de CAART Dsg3 en pacientes con pénfigo vulgar positivo para anti-Dsg3 de predominio mucoso. Aunque las células CAAR-T ofrecen una supresión específica de células B en comparación con otras terapias, su efecto sobre las células plasmáticas de vida corta no es el objetivo principal, lo que podría anticipar posibles recaídas.¹⁶ Una limitación potencial de la terapia con células CAAR-T es la producción de múltiples autoanticuerpos patógenos en algunos pacientes, además de los dirigidos contra Dsg3. El alto costo de esta terapia en comparación con otras opciones es también un factor a considerar, ya que el éxito de esta innovadora estrategia terapéutica dependerá del nivel socioeconómico del paciente y del diagnóstico molecular preciso para definir la respuesta autoinmune individual.¹⁷

Lupus eritematoso cutáneo (LEC)

El LEC es una enfermedad autoinmune en la que las células B juegan un rol crucial en la patogénesis a través de la producción de autoanticuerpos. Las terapias CAR-T dirigidas contra CD19, un marcador expresado en varias subpoblaciones de células B, han mostrado eficacia en el tratamiento del LES. Mackensen *et al.* reportaron que cinco pacientes con LES refractario alcanzaron una remisión clínica y de laboratorio sostenida sin necesidad

de tratamiento farmacológico tras recibir infusión de células CAR-T dirigidas a CD19. En estos pacientes, las células T CAR infundidas alcanzaron su concentración máxima alrededor del día 10 y luego disminuyeron rápidamente en la sangre periférica, en un patrón similar al observado en pacientes oncológicos. Notablemente, tres meses después de la infusión, la tasa de remisión completa según los criterios DORIS fue del 100%, y hasta la fecha no se han reportado recaídas. Aunque la aplicación directa en LEC es aún incipiente, la evidencia en LES sugiere que las células CAR-T podrían ofrecer una opción terapéutica efectiva para pacientes con LEC refractario a tratamientos convencionales, al eliminar células B autorreactivas, lo cual podría reducir las manifestaciones cutáneas y la actividad de la enfermedad.¹⁸

Psoriasis y alopecia areata

La psoriasis y la alopecia areata son enfermedades autoinmunes que, aunque no representan riesgo de vida inmediato, impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes. En la psoriasis, la patogenia es impulsada por factores derivados de células T que llevan a una proliferación exagerada de queratinocitos, mediada principalmente por células T auxiliares (Th) 1, Th17, Th22 y células T reguladoras (Tregs). Las terapias CAR-T podrían ser una estrategia viable para eliminar estas poblaciones de células T autorreactivas. Las Tregs constituyen hasta el 20-40% de las células T CD4 y pueden expresar ST2, un receptor de IL-33 relacionado con el daño tisular. Estudios han demostrado que los Tregs disfuncionales en pacientes con psoriasis presentan fosforilación y activación aberrantes de STAT3 debido a la influencia de citocinas proinflamatorias, contribuyendo al cuadro clínico. Yan *et al.* reportaron una disminución en la expresión de CD73 y una alteración en la vía CD73/AMPK en Tregs de pacientes con psoriasis. Las placas psoriásicas humanas contienen una gran cantidad de células T productoras de IL-17A con un fenotipo TRM (células de memoria residentes en el tejido) CD69+ y/o CD103+. Estas células TRM CD8+IL-17A+ están presentes en mayor cantidad en piel psoriásica, lesionada y no lesionada, en comparación con la piel normal, y se correlacionan con la duración de la enfermedad.¹⁹ En estudios preclínicos, las células CAR-T se han diseñado para eliminar células T patogénicas en modelos de psoriasis, obteniendo resultados prometedores que sugieren una posible remisión sin necesidad de inmunosupresión crónica.

En la alopecia areata (AA), las células T atacan los folículos pilosos, provocando pérdida de cabello. Aunque la patogenia de la AA no está completamente comprendida, se ha propuesto que las Tregs están involucradas. Aunque los estudios en esta patología están menos avanzados que

en otras autoinmunes, la eliminación específica de células T autorreactivas podría restaurar el crecimiento capilar sin comprometer la inmunidad global del paciente.^{20,21}

Melanoma

El melanoma es el cáncer de piel más agresivo y se origina en los melanocitos ubicados en la unión dermoepidérmica. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, siendo responsable del 80% de las muertes por cáncer cutáneo y afectando mayormente a individuos de piel clara. Esto ha impulsado la búsqueda de nuevos enfoques clínicos y terapéuticos, con la inmunoterapia como la opción más avanzada actualmente.²² Las terapias estándar, como quimioterapia, radioterapia y cirugía, encuentran limitaciones debido a la resistencia intrínseca del melanoma y su tendencia a recurrir. La estimulación del sistema inmunitario ha emergido como una estrategia potencial para erradicar células tumorales.²³

La terapia CAR-T ha mostrado una efectividad antitumoral notable en cánceres hematológicos, lo que llevó a su aprobación por la FDA para CD19 y BCMA. Sin embargo, el tratamiento de tumores sólidos enfrenta mayores retos, como el tráfico hacia el tumor, el microambiente inmunosupresor y la falta de antígenos específicos en el tumor. La proteína transmembrana de interés es el proteoglicano de sulfato de condroitina 4 (CSPG4), cuya sobreexpresión en melanoma lo convierte en un objetivo potencial para la inmunoterapia CAR-T. Además, otras moléculas como el gangliósido GD2, GD3, Glipicán-3 (GPC3), HER2, la proteína envoltura del retrovirus humano endógeno (HERV-K), podoplanina (PDPN) y el factor de tejido (TF) se han identificado como posibles objetivos en el diseño de CAR-T para melanoma, con un enfoque en minimizar la toxicidad en tejidos sanos. Actualmente, existen ensayos clínicos evaluando la eficacia y seguridad de estas terapias, como uno dirigido a GD2 en melanoma estadio IV y otro con células T CD4/CD8 dirigidas a CD20 en melanoma cutáneo irreseccable en estadio III o IV. La proteína TYRP1, una glicoproteína transmembrana esencial en la síntesis de melanina, ha demostrado ser un objetivo viable para la terapia CAR-T en melanoma cutáneo y subtipos raros con alta expresión de TYRP1.^{23,24}

Desafíos y perspectivas futuras

A pesar de su potencial, la implementación de las terapias CAR-T en enfermedades dermatológicas presenta varios desafíos. Efectos adversos cutáneos como erupciones maculopapulares, vesículas y ampollas han sido reportados en pacientes tratados con CAR-T, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia dermatológica rigurosa.²⁵

Los efectos adversos sistémicos, como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y la neurotoxicidad (ICANS), aunque menos frecuentes en enfermedades autoinmunes, siguen siendo motivo de preocupación. La necesidad de un seguimiento a largo plazo para evaluar la persistencia de las células CAR-T y la durabilidad de la respuesta terapéutica es crucial. Además, se trabaja en la optimización de los CARs para evitar efectos fuera del objetivo y mejorar la seguridad y eficacia.^{2,3} El desarrollo de CARs de última generación con dominios de seguridad para inducir apoptosis en caso de reacciones adversas graves representa un avance prometedor.² Además, la combinación de terapias CAR-T con agentes inmunomoduladores, como los inhibidores de puntos de control inmunitarios, podría superar barreras de inmunosupresión en el microambiente tumoral y aplicarse a enfermedades cutáneas autoinmunes.²⁶

Discusión

La terapia CAR-T ha mostrado ser revolucionaria en el tratamiento de neoplasias hematológicas, siendo su éxito en patologías oncológicas refractarias la base para explorar su aplicación en enfermedades autoinmunes dermatológicas. Esta terapia no solo permite una remisión sostenida en ciertos casos, sino que también representa un avance en medicina de precisión e inmunoterapia. La evidencia sugiere que su aplicación en enfermedades dermatológicas y tumores sólidos enfrenta desafíos únicos, especialmente debido al microambiente tumoral inmunosupresor.^{6,7}

Un aspecto clave a destacar es la especificidad de las células CAR-T, como en el caso del pénfigo vulgar, donde el uso de células CAAR-T dirigidas a células B específicas que expresan receptores anti-Dsg3 ha mostrado resultados prometedores. Estudios como los de Ellebrecht *et al.* han demostrado la efectividad de las células CAAR-T para reducir los autoanticuerpos en modelos murinos, abriendo la posibilidad de terapias más selectivas y con menos efectos adversos sistémicos.¹² Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos múltiples en algunos pacientes y el costo elevado de la terapia son limitantes que deberán ser abordados en futuros estudios para garantizar la accesibilidad y el éxito terapéutico.

En el lupus eritematoso, los estudios con CAR-T dirigidos a CD19, como los reportados por Mackensen *et al.*, muestran que estos tratamientos pueden inducir remisiones completas sin requerir terapia de mantenimiento, un hallazgo clínico relevante para enfermedades autoinmunes refractarias. Aunque estos resultados son alentadores, su aplicación en lupus cutáneo sigue siendo incipiente, y será necesario evaluar la seguridad y eficacia en estudios controlados.²⁷

La aplicación de CAR-T en la psoriasis y alopecia areata es un área emergente, especialmente considerando el impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Los estudios preclínicos sugieren que CAR-T puede ofrecer remisiones sin inmunosupresión crónica en psoriasis, una propuesta innovadora y menos invasiva para el manejo de esta enfermedad.¹⁸

Finalmente, en melanoma, el éxito en hematología no se ha replicado completamente en tumores sólidos debido a la resistencia del microambiente tumoral. A pesar de esto, proteínas como TYRP1 y CSPG4 representan dianas potenciales en melanoma, y los ensayos clínicos en curso son prometedores para evaluar su seguridad y eficacia en esta enfermedad.^{21,23} La terapia con células CAR-T ofrece ventajas significativas sobre los tratamientos convencionales, aunque de la misma manera presenta algunos inconvenientes como la complejidad en el proceso de fabricación, su alto costo y el requerimiento de instalaciones especializadas.²⁸

Conclusiones

A diferencia de los tratamientos tradicionales utilizados en dermatología para enfermedades autoinmunes y oncológicas, que inducen una supresión generalizada del sistema inmunológico, la terapia con células CAR-T tiene el potencial de atacar y eliminar de manera específica las células inmunitarias patógenas que median la respuesta autoinmune. Aunque los hallazgos preliminares sugieren que las células CAR-T podrían proporcionar remisiones duraderas y una mejora en la calidad de vida de los pacientes, es cierto que se presentan desafíos importantes, como los previamente abordados en esta revisión. Por lo tanto, concluimos que aún queda mucho por aprender sobre su eficacia, impacto y seguridad a largo plazo, para así minimizar los riesgos asociados al tratamiento. Gracias a su creciente uso en la dermatología, es probable que puedan surgir nuevas barreras terapéuticas en relación con la piel y el sistema inmunológico, por lo que el tiempo irá proporcionando información al respecto. Se puede esperar que la terapia CAR-T sea un componente clave en el futuro de la dermatología, ofreciendo soluciones innovadoras y personalizadas para una variedad de enfermedades cutáneas. Este enfoque no solo tiene el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes, sino que también podría transformar la manera en que entendemos y tratamos las patologías dermatológicas más complejas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. 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.
2. Uslu U. Driving CAR T cells towards dermatologic oncology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(3):359-62. doi: 10.1111/ddg.14402.
3. Simon B, Uslu U. CAR-T cell therapy in melanoma: A future success story? *Exp Dermatol.* 2018;27(11):1315-21. doi: 10.1111/exd.13792.
4. Chen L, Chen F, Li J, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer.* 2022;13(7):889-99. doi: 10.1111/1759-7714.14375.
5. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for the Community Oncologist. *Oncologist.* 2016;21(5):608-17. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0421.
6. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):539-51. doi: 10.1016/j.apsb.2018.03.001.
7. Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer.* 2023;22(1):20. doi: 10.1186/s12943-023-01723-z.
8. Chung JB, Brudno JN, Borie D, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(11):830-45. doi: 10.1038/s41577-024-01035-3.
9. Yang Z, Liu Y, Zhao H. CAR T treatment beyond cancer: Hope for immunomodulatory therapy of non-cancerous diseases. *Life Sci.* 2024;344:122556. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122556.
10. Pan K, Farrukh H, Chittepu VCSR, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):119. doi: 10.1186/s13046-022-02327-z.
11. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012;45(1):7-35. doi: 10.3109/08916934.2011.606444.
12. Ellebrecht CT, Maseda D, Payne AS. Pemphigus and pemphigoid: From disease mechanisms to druggable pathways. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):907-14. doi: 10.1016/j.jid.2021.04.040.
13. Bieber K, Kridin K, Emtenani S, et al. Milestones in personalized medicine in pemphigus and pemphigoid. *Front Immunol.* 2021;11:591971. doi: 10.3389/fimmu.2020.591971.
14. Abulikemu K, Hu F, Liang J, et al. Targeting therapy in pemphigus: Where are we now and where are we going? *Heliyon.* 2023;9(6):e16679. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16679.
15. Múzes G, Sipos F. CAR-based therapy for autoimmune diseases: A novel powerful option. *Cells.* 2023;12(11):1534. doi: 10.3390/cells12111534.
16. Ermiş Akkuş H. Treatment of pemphigus beyond rituximab: chimeric autoantibody receptor T cell (CAAR-T cell) therapy. *Mucosa.* 2023;6(1):1-9. doi: 10.33204/mucosa.1235968.
17. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 2 - emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(10):1061-71. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672539.
18. Blache U, Tretbar S, Koehl U, et al. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open.* 2023;9(4):e002907. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907.
19. Pietraforte I, Frasca L. Autoreactive T-cells in psoriasis: Are they spoiled Tregs and can therapies restore their functions? *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4348. doi: 10.3390/ijms24054348.
20. Wan S, Xu W, Xie B, et al. The potential of regulatory T cell-based therapies for alopecia areata. *Front Immunol.* 2023;14:1111547. doi: 10.3389/fimmu.2023.1111547.
21. Passeron T, King B, Seneschal J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: Recent developments and new directions. *Front Immunol.* 2023;14:1243556. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243556.
22. Hao J. Therapeutic cancer vaccines in advanced melanoma: Mechanism, application, and future direction. *SPIE.* 2023;1261(1):1508-14. doi: 10.1117/12.2669534.
23. Razavi A, Keshavarz-Fathi M, Pawelek J, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for melanoma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(3):209-23. doi: 10.1080/1744666X.2021.1880895.
24. Jilani S, Saco JD, Mugarza E, et al. CAR-T cell therapy targeting surface expression of TYRP1 to treat cutaneous and rare melanoma subtypes. *Nat Commun.* 2024;15(1):1244. doi: 10.1038/s41467-024-45221-2.
25. Nusbaum KB, Dulmage B, Choi JN, et al. Cutaneous manifestations of chimeric antigen receptor T-cell therapy: An introduction for dermatologists. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(3):597-604. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.017.
26. Cruz-Ramos M, García-Foncillas J. CAR-T cell and personalized medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1168:131-45. doi: 10.1007/978-3-030-24100-1_9.
27. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-44. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1.
28. Vukovic J, Abazovic D, Vucetic D, et al. CAR-engineered T cell therapy as an emerging strategy for treating autoimmune diseases. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1447147. doi: 10.3389/fmed.2024.1447147.