



O-072 - ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE CAR-T CELLS ANTI-CEA COMO TRATAMIENTO EFECTIVO EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL

Qian Zhang, Siyuan¹; Domínguez Prieto, Víctor¹; Jiménez Fuertes, Montiel¹; Jiménez Galanes, Santos²; Guadalajara, Héctor¹; García-Olmo, Damián¹; García-Arranz, Mariano¹; Villarejo Campos, Pedro¹

¹Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ²Hospital Infanta Elena, Valdemoro.

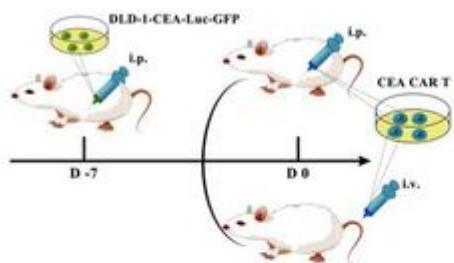
Resumen

Objetivos: Evaluar la respuesta de la inmunoterapia celular mediante el uso de células CAR-T dirigidos contra el CEA para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal en un modelo animal y su efecto en implantes extraperitoneales. En este mismo estudio se compara la eficacia del tratamiento con *CAR-T cells* administrados por vía sistémica frente a la administración local intraperitoneal.

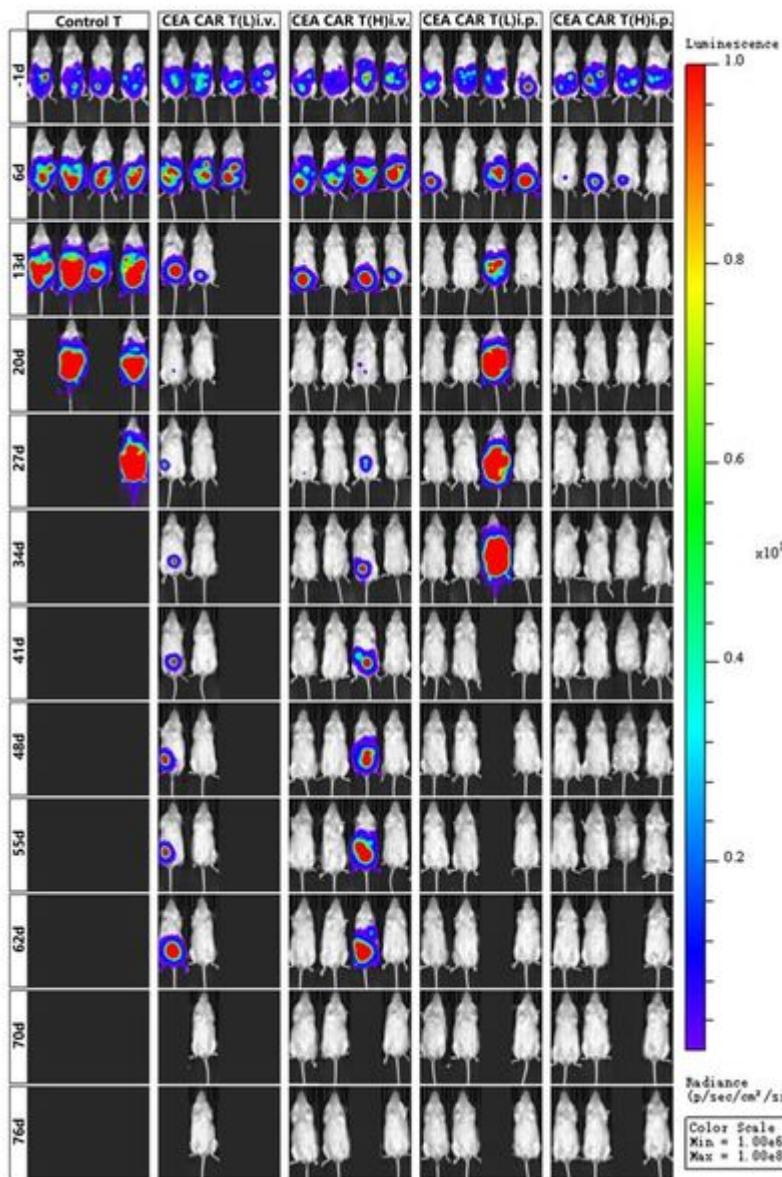
Métodos: Para generar *CAR-T cells* CEA específicos empleamos plásmidos de transferencia lentiviral que codifican CAR de segunda generación. Se crearon varios modelos animales de ratones con carcinomatosis peritoneal a los cuales se les inyectó células tumorales CEA+. Un grupo consistía en ratones con solo carcinomatosis peritoneal y otro en ratones con carcinomatosis peritoneal e implante tumoral en el tejido subcutáneo del flanco. Se establecieron 3 grupos de tratamiento, un grupo control que recibió células T no modificadas, un grupo tratamiento que recibió *CAR-T cell* por vía sistémica a bajas y altas dosis mediante inyección por la vena de la cola y otro grupo tratamiento que recibió *CAR-T cell* a bajas y altas dosis por vía intraperitoneal.

Resultados: Tras la administración del tratamiento en el grupo de ratones con carcinomatosis peritoneal se observó que la administración intraperitoneal o intravenosa de *CAR-T cells* era efectiva para eliminar células tumorales con una sola dosis. La dosis intraperitoneal mostró una actividad antitumoral más potente comparado con la sistémica ($p < 0,01$). Los ratones que recibieron dosis altas de *CAR-T cells* tuvieron una mayor respuesta que a dosis bajas independientemente de la vía de administración, con una mayor respuesta en el grupo que recibió *CAR-T cells* intraperitoneal a altas dosis donde no se evidenció tumor detectable con bioluminiscencia en el día 13. Este efecto antitumoral se mantuvo hasta el día 76. De la misma forma en el grupo de ratones con carcinomatosis peritoneal e implante en flanco, el tratamiento con *CAR-T cells* por vía intraperitoneal no solo mostró ser más efectivo en eliminar los implantes peritoneales sino también en los implantes subcutáneos comparado con la administración sistémica.

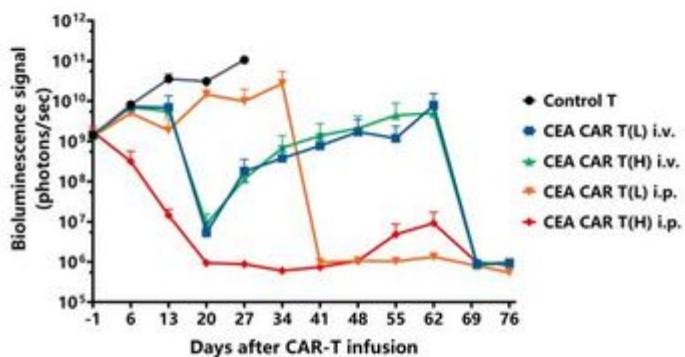
A



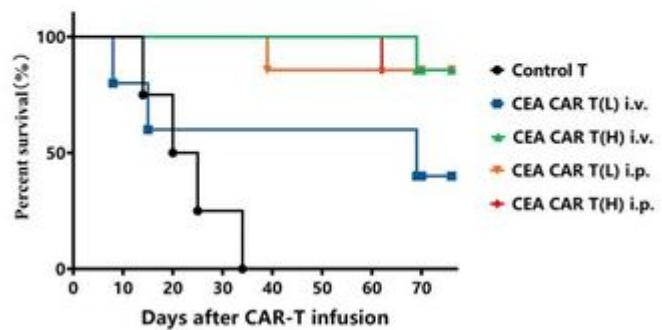
D



B



C



Conclusiones: El uso de *CAR-T cells* como tratamiento de la carcinomatosis peritoneal es eficaz y factible. Nuestro estudio demuestra que la administración intraperitoneal es superior frente a la intravenosa en eliminar implantes peritoneales. Esta actividad antitumoral no se limita únicamente al peritoneo, sino que se extiende a localizaciones extraperitoneales lo que constata que la administración intraperitoneal tiene una adecuada absorción sistémica. El hecho de que el efecto distal sea mayor en la administración intraperitoneal es debido a que el peritoneo promueve la respuesta inmune de estos *CAR-T cells* por su ambiente inmunológico, y por lo tanto tiene un impacto antitumoral más potente a nivel sistémico. Estos resultados se traducen en que la administración de *CAR-T cells* es un tratamiento novedoso, eficaz y prometedor para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal incluso en pacientes que tienen enfermedad extraperitoneal donde actualmente no existe tratamiento curativo y que la vía intraperitoneal, al igual que el HIPEC, ofrece un efecto mayor.