



## **Estrategias basadas en el receptor de antígeno quimérico de las células NK para el tratamiento del cáncer**

Strategies based on chimeric antigen receptor NK cells for cancer treatment

Yesdel Acosta Castro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0008-8472-3690>

Leivys Laura Serrano Jaime<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0008-2576-728X>

María del Carmen Luzardo Lorenzo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7550-3268>

<sup>1</sup>Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [mcluzardo@fbio.uh.cu](mailto:mcluzardo@fbio.uh.cu)

### **Cómo citar este artículo**

Luzardo Lorenzo M, Acosta Castro Y, Serrano Jaime L. Estrategias basadas en el receptor de antígeno quimérico de las células NK para el tratamiento del cáncer. Arch Hosp Univ "Gen Calixto García". 2023;11(3):562-73. Acceso: 00/mes/2023. Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/1182>

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las células asesinas naturales o células NK son una parte esencial de la inmunovigilancia tumoral. Debido a su capacidad innata para eliminar las células tumorales, las inmunoterapias contra el cáncer basadas en células NK se han investigado durante años. Una de las herramientas más novedosas

en inmunoterapias adoptivas contra leucemias y tumores malignos es el uso del receptor de antígeno quimérico (CAR). Se consultaron trabajos de los últimos 20 años en las bases de datos Scielo, PubMed, Web of Science y Google Académico. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos que incluyó el nombre de las células y la terapia.

**Objetivo:** Describir las características de las células NK, y elementos de la terapia CAR-NK como alternativa en el tratamiento del cáncer.

**Obtención de células NK:** Las células NK se pueden obtener a partir de sangre periférica, de cordón umbilical y células madre embrionarias humanas. Se le realizan modificaciones genéticas para expresar CAR que reconocen un antígeno específico expresado de forma única o sobre-expresado por las células diana.

**El receptor de antígeno quimérico en tratamientos contra el cáncer:** Las células utilizadas en la terapia CAR-NK conservan su capacidad citotóxica contra los tumores gracias a su acción dependiente del CAR. Su importancia radica en los beneficios de su uso terapéutico en el cáncer. CAR-NK vs CAR-T.

**CAR-NK en ensayos clínicos:** Se presentan resultados de ensayos clínicos en pacientes, algunos avances y los desafíos del uso de esta terapia basada en células asesinas naturales.

**Conclusiones:** Aunque en la actualidad muchos ensayos clínicos se encuentran en fase I y II, los resultados obtenidos resultan positivos y hacen que la terapia CAR-NK se convierta en una estrategia promisoriosa.

**Palabras clave:** Células NK; cáncer; inmunoterapia.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Natural killer cells are an essential part of tumor immune surveillance. Due to its innate capacity to eliminate tumor cells, cancer immunotherapies based on NK cells have been investigated for years. The use of the chimeric antigen receptor (CAR) is one of the most innovative tools in adoptive immunotherapies against leukemia and malignant tumors. Several works published in the last twenty years in Scielo, Pubmed, Web of Science, and Google Scholar databases were reviewed. The combination of terms that included the cell type and therapy were used as a search strategy.

**Objective:** To describe the characteristics of NK cells, and the features of CAR-NK cell therapy as an alternative treatment for cancer.

**Procurement of NK cells:** NK cells can be obtained from peripheral blood, umbilical cord blood, and human embryonic stem cells. Genetic modifications are made to express CAR that recognize a specific antigen uniquely expressed or overexpressed by the target cells.

**Chimeric antigen receptor for cancer treatment:** The cells used in CAR-NK therapy retain their cytotoxic capacity against tumors thanks to their CAR-dependent action. Its importance lies in the benefits of its therapeutic use in cancer; CAR-NK vs CAR-T.

**Clinical trial of CAR-NK:** Results of clinical trials in patients, some advances, and the challenges of the use of this NK cell-based therapy are presented.

**Conclusions:** Although many clinical trials are currently in phase I and II, the results obtained are positive and make CAR-NK therapy a promising strategy.



**Keywords:** NK Cell; cancer; immunotherapy.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer representa uno de los desafíos más apremiantes de la actualidad para el ser humano, pues constituye una de las enfermedades de mayor incidencia en la población mundial. En Cuba ocurrieron 26 289 defunciones en el año 2021, a causa de tumores malignos, lo que ubica al cáncer como la segunda causa de muerte.<sup>(1)</sup>

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que proliferan sin control y se multiplican de manera autónoma, invaden otros tejidos de manera local y a distancia. Esta enfermedad se caracteriza por la transformación de células normales en tumorales, debido a la acumulación progresiva de mutaciones en las diferentes fases de la división celular. No existe una causa única que provoque esta transformación, se trata de la interacción de factores externos, clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como: carcinógenos físicos -radiaciones ionizantes y ultravioletas-, carcinógenos químicos -amianto, humo del tabaco, aflatoxinas, arsénico, entre otros- y carcinógenos biológicos -algunos virus como el del papiloma humano, bacterias y parásitos-, así como de los factores internos, tales como mutaciones genéticas hereditarias, hormonas y afecciones del sistema inmunitario. En la actualidad se reconoce la existencia de más de 200 tipos diferentes de cáncer, dentro de ellos, los más frecuentes son: el cáncer de pulmón, próstata, mama y el colorrectal, tanto a nivel mundial como en Cuba.<sup>(1,2,3)</sup>

Las células tumorales deben adquirir nuevas propiedades para formar metástasis en tejidos distantes. La metástasis se define como la formación de nuevos tumores en tejidos y órganos, lejos del sitio de origen del tumor primario. Primero, se deben desprender del tumor primario sin morir por apoptosis y resistir las condiciones adversas del microambiente. Para ello, las células metastásicas deben "orquestrar" respuestas adaptativas eficientes frente al estrés, suprimir los mecanismos de muerte celular y adquirir una flexibilidad metabólica superior a la de las células del tumor primario. La capacidad de hacer metástasis es una de las características que más influye en el desenlace negativo de la enfermedad. Por esta razón, la comprensión de los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo de las metástasis, podría contribuir a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad.<sup>(4,5)</sup>

El metabolismo de las células tumorales es muy diferente al de las células normales. En general, los tumores se caracterizan por compartir un fenotipo común de proliferación descontrolada, motivo por el cual necesitan que la generación de energía y biomasa sea un proceso eficiente. Los cambios requeridos para mantener este fenotipo metabólico están impulsados por una serie sucesiva de eventos oncogénicos -activación oncogénica y pérdida de genes supresores de tumores- y con las restricciones impuestas por el microambiente tumoral, es decir, niveles variables de oxígeno y nutrientes.<sup>(6,7)</sup>



La inmunoterapia representa un enfoque innovador para el tratamiento del cáncer y se basa en la idea de aprovechar el sistema inmunitario para atacar los tumores. En la actualidad se estudian las terapias con células NK, como una de las alternativas para tratar el cáncer.<sup>(8)</sup>

Las células asesinas naturales o células NK (del inglés *Natural Killer*), como se les denomina de manera común, son un tipo de linfocitos que se describieron como linfocitos granulares grandes, con citotoxicidad natural, que actúan contra las células tumorales y además poseen funciones efectoras productoras de citocinas. Las células NK son una población heterogénea de linfocitos innatos que comprende subconjuntos con distintos fenotipos o patrones de secreción de citocinas.<sup>(9,10)</sup> Se encuentran en la sangre, representan entre el 5 y el 15 % de los linfocitos circulantes, y en varios órganos linfoides y no linfoides, como el bazo, los pulmones y el hígado.<sup>(11)</sup>

Las células NK se originan a partir de células madre hematopoyéticas CD34+. Se considera que la médula ósea es el sitio primario de desarrollo de NK. Evidencias recientes indican que también se pueden desarrollar y madurar en órganos linfoides secundarios, incluidas las amígdalas, el bazo y los ganglios linfáticos.<sup>(8,12)</sup>

En los humanos, las células NK convencionales se dividen en dos subconjuntos principales, en función de los niveles de expresión relativa de los marcadores de superficie CD56 y CD16. Las células NK CD56+CD16- (que también se denominan NK CD56+) están presentes en los tejidos linfoides secundarios. Estas células también expresan el receptor CD16 de baja afinidad, que permite la detección de células diana recubiertas de anticuerpos y EL ejercer la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Producen citocinas como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), interleucina (IL)-10 e IL-13 tras la estimulación, por lo que cumplen una función inmunorreguladora en el mantenimiento de la homeostasia inmune. Aunque las células NK CD56+ tienen una baja citotoxicidad, este efecto aumenta en condiciones inflamatorias. Las células NK CD56- CD16+ predominan en la sangre periférica y expresan altos niveles de CD16, a medida que maduran y se vuelven citotóxicas, también expresan el marcador de diferenciación terminal CD56.<sup>(9)</sup> Estas células también expresan el receptor CD16 de baja afinidad, lo que permite la detección de células diana recubiertas de anticuerpos y ejercer la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.<sup>(12)</sup>

Los receptores de las células transmiten señales para controlar la activación de NK. La integración y el equilibrio de las señales de activación e inhibición dictan el estado de activación de las células NK. Por ejemplo, las células sanas expresan niveles mínimos o nulos de ligandos para los receptores activadores de células NK, pero expresan altos niveles de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I), también conocido como antígeno leucocitario humano (HLA), que se asocia a receptores inhibidores de tipo inmunoglobulina en las células NK (KIR) para protegerlas de su ataque. Por el contrario, las células tumorigénicas, o las células infectadas por virus, tienen una baja expresión de MHC-I, pero niveles elevados de ligandos de receptores activadores de células NK y, por lo tanto, desencadenan la activación de células NK debido a la falta de señales inhibitoras y/o la presencia de señales activadoras.<sup>(12,13,14,15)</sup>



Las células NK son una parte esencial de la inmunovigilancia tumoral. Utilizan una serie de receptores de superficie codificados en la línea germinal, pueden reconocer y actuar de manera rápida contra las células malignas sin sensibilización previa. Debido a su capacidad innata para eliminar las células tumorales, las inmunoterapias contra el cáncer -basadas en células NK- se investigan durante años.<sup>(12)</sup>

Algunas investigaciones sugieren que una menor actividad de las células NK en la sangre periférica se vincula con un mayor riesgo de sufrir cáncer, lo que señala que las células NK desempeñan un papel significativo en la inhibición del cáncer. En los últimos 20 años se ha avanzado en las investigaciones referentes a la adquisición de citotoxicidad y los mecanismos que permiten a las células NK discriminar las células tumorales diana de otras células propias sanas.<sup>(15,16)</sup>

La intensidad y la calidad de las respuestas citotóxicas y de citocinas de las células NK dependen del microambiente de las citocinas, así como de las interacciones con otras células del sistema inmunitario, como las células T, las células dendríticas (DC) y los macrófagos. El interferón de tipo I (IFN- $\gamma$ ), la IL-12, la IL-18 y la IL-15 son potentes activadores de la función efectora de las células NK. También es bien conocido que la IL-2 promueve la proliferación de las células NK, la citotoxicidad y, hasta cierto punto, la secreción de citocinas.<sup>(7,10)</sup>

Una de las herramientas más novedosas en inmunoterapias adoptivas contra leucemias y tumores malignos es el uso del receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés). El CAR es un conjunto de receptores de antígeno en los cuales, una sola molécula puede redireccionar las funciones y especificidad de las células inmunes como las células T o las NK.<sup>(17)</sup>

La construcción de un CAR tiene cuatro componentes indispensables, que a lo largo del tiempo se han modificado. El primero es una cadena simple de fragmento variable (scFv) derivada de anticuerpos; le sigue una bisagra, un dominio transmembranal (TM) y, uno o varios dominios de señalización intracelular.<sup>(17,18)</sup> La evolución en la construcción de CAR se ha centrado en optimizar los dominios de señalización intracelular. Los CAR de primera generación sólo contenían los dominios de activación CD3Z, mientras que los receptores de segunda y tercera generación cuentan con uno y dos dominios coestimuladores, respectivamente. Los más utilizados a la fecha son los del dominio de la familia CD28 y los de la familia del receptor de TNF (4-1BB, OX40 y CD27).<sup>(19,20)</sup> La elección de estos dominios coestimuladores permite un ajuste más fino de la respuesta deseada de las células inmunes, por ejemplo, los CAR-T con dominio CD28 exhiben una capacidad citolítica aumentada.<sup>(17)</sup>

El enfoque principal al que se ha dirigido el uso del receptor de antígeno quimérico es para la terapia contra el cáncer, lo que genera en las células cancerígenas, un blanco para el posterior ataque de células inmunes que expresan dicho receptor; de este modo se modifican sus herramientas cinéticas y de inmunización activa. Una vez expresado el CAR, las células inmunes adquieren funciones suprafisiológicas y actúan como una "droga viviente" que puede ejecutar efectos inmediatos o a largo plazo en la terapia.<sup>(18)</sup>

El objetivo de este trabajo es describir las características de las células NK, y elementos de la terapia CAR-NK, como alternativa en el tratamiento del cáncer. Para ello, se consultaron trabajos de los últimos



20 años en las bases de datos Scielo, PubMed, Web of Science y Google Académico. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos que incluyó el nombre de las células y la terapia.

## OBTENCIÓN DE CÉLULAS NK

Las células NK abundan en muestras clínicas y se pueden producir a partir de sangre periférica, sangre de cordón umbilical, células madre embrionarias humanas, células madre pluripotentes inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés) e incluso, en las líneas celulares NK-92.<sup>(12,16,21)</sup>

Las NK eliminan las células cancerosas. No obstante, en el microambiente del tumor, a menudo son activas o están inhibidas por ligandos inmunosupresores y citocinas. Para superar esto, se han desarrollado una serie de estrategias para mejorar la actividad de las células NK en estos entornos contra el cáncer.<sup>(22)</sup>

a) La quimioterapia y la radioterapia inducen la muerte celular inmunogénica de los tumores, lo que conduce a la expresión de ligandos que impulsan la activación de células NK.

b) Las células NK de fuentes autólogas o alogénicas se pueden utilizar de forma segura como terapia celular.

c) El uso de receptor de antígeno quimérico mejora la eficacia de la terapia adoptiva. Impulsan potentes respuestas inmunitarias antitumorales.

d) Activadores de células asesinas biespecíficos (BiKEs) y triespecíficos (TriKEs) acercan las células NK a sus objetivos y las activan.

Desde hace algunos años ha ido en aumento el número de investigaciones relacionadas con la inmunoterapia del cáncer, de manera especial, la relacionada con el uso de las células NK, donde se han logrado resultados favorables con el empleo de la terapia de forma independiente, así como en combinación con otras terapias, lo que da una gran perspectiva para su uso en el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias. Una de las ventajas más evidentes de este tipo de terapia es que las células NK constituyen un efector importante de la inmunidad innata.<sup>(16,23,24)</sup>

## EL RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO EN TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER: CAR-NK vs CAR-T

El uso del receptor de antígeno quimérico en células T (CAR-T), ha proporcionado al área de la inmunología un nuevo enfoque en el tratamiento contra el cáncer: a partir de células T modificadas que son capaces de reconocer el CD19 de las células B en linfomas malignos, o en neutralizar de forma directa otra célula cancerígena mediante otros estímulos. Sin embargo, los efectos negativos también son de destacar y resultan, con alta probabilidad, las células CAR-T más perjudiciales que beneficiosas. Esto es



debido a la capacidad de ocasionar el síndrome neurológico asociado a células inmunes (ICANS, por sus siglas en inglés) y el síndrome del lanzamiento de citocinas o "tormenta de citocinas".<sup>(24)</sup>

Al igual que las células CAR-T, a las células CAR-NK (*CAR- Natural Killer*) se le realizan modificaciones genéticas para expresar el receptor de antígeno quimérico que reconocen un antígeno específico, expresado de forma única o sobreexpresado por las células diana.<sup>(12,21)</sup> La inmunoterapia con células CAR-NK sería más segura que la inmunoterapia con células CAR-T en la aplicación clínica, y la seguridad de las células NK se ha validado en algunos campos clínicos. Además de inhibir las células cancerosas a través de un mecanismo relacionado con CAR mediante el cual las células NK reconocen el antígeno de superficie tumoral, las NK pueden suprimir las células cancerosas al identificar varios ligandos a través de una variedad de receptores, como los receptores naturales de citotoxicidad. Estos receptores de NK reconocen ligandos inducidos por estrés expresados en células tumorales bajo la presión de células inmunitarias o por terapias prolongadas.<sup>(16)</sup>

La importancia inmunológica de las células CAR-NK radica en los beneficios de su uso terapéutico en el cáncer, debido a las ventajas sobre otros tipos de células CAR, como las CAR-T. Las células CAR-NK retienen su habilidad citotóxica innata, además de detectar células tumorales MHC-negativas, contrario a las células CAR-T dependientes en mayor grado de la expresión de antígenos tumorales mediante el MHC.<sup>(25)</sup> Por lo tanto, una desregulación en la expresión del MHC por parte de las células tumorales reducirá de modo significativo la eficacia de las CAR-T.<sup>(17)</sup> Entre las capacidades de las células CAR-NK se encuentra que estas pueden atacar de manera espontánea a las células, ya que las CAR-NK pueden producir las citocinas INF- $\gamma$ , IL-3 y GM-CSF. Por último, las CAR-NK pueden atacar y eliminar varias células blanco sin perder sus efectos y reducir el número de células NK necesarias en este tipo de terapias.<sup>(17)</sup>

Se ha probado que las células T equipadas con el receptor de antígeno quimérico, ofrecen beneficios clínicos a pacientes con tumores líquidos, como algunos tipos de leucemias. Como alternativa a esta terapia tan costosa y de difícil acceso a la población, la terapia con células CAR-NK no sólo esquiva estas cuestiones, sino que ofrece beneficios adicionales como la posibilidad de usar una fuente ilimitada de células NK alogénicas. Brinda el potencial para generar un producto "listo para usar" con la línea celular NK-92 o iPSC-NK. Además, posibilita la identificación y eliminación de células tumorales a través de receptores nativos de células NK independientes de la ingeniería CAR, lo que hace menos previsible el escape de los tumores a través de la baja regulación de los antígenos del receptor de antígeno quimérico.<sup>(12,21)</sup>

## CAR-NK EN ENSAYOS CLÍNICOS: RESULTADOS PRELIMINARES Y DESAFÍOS

Existen numerosos ensayos clínicos en curso que exploran la seguridad y la eficacia de la terapia basada en NK en combinación con otras modalidades.<sup>(16)</sup>

Un primer ensayo clínico en humanos con células CAR NK-92 en tres pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recidivante o refractaria, mostró que CAR NK-92 se puede infundir en dosis de hasta 5 mil millones de células por paciente sin causar efectos adversos significativos. Está en curso un ensayo de fase I/II



dirigida a CD19, de la terapia CAR-NK derivada de la sangre del cordón umbilical, en pacientes en recaída o refractarios con tumores CD19+. Los resultados intermedios mostraron que ocho de once pacientes tuvieron una respuesta objetiva al tratamiento sin desarrollar efectos tóxicos importantes.<sup>(12)</sup>

En la vigilancia inmunitaria contra los virus, las células NK son de gran importancia, al igual que sucede con las células tumorales, sin la necesidad de la presentación de antígenos específicos del tumor. Los datos de ensayos preclínicos de fase temprana han aumentado el conocimiento sobre el uso de células NK de donantes alogénicos en una amplia gama de neoplasias hematológicas malignas y tumores sólidos. Los avances recientes incluyen el desarrollo de protocolos de expansión de células NK sin el uso de alimentadores, suero, tecnologías de activación, validación de células NK de tejidos de diferentes fuentes, capacidad para el uso selectivo de células NK de donantes con una compatibilidad mínima de HLA, modificación genética para crear construcciones CAR-NK y transferencia de material genético con el uso de tecnologías de entrega virales y no virales. Estos avances apuntan hacia una verdadera terapia de células NK "lista para usar".<sup>(26,27,28)</sup>

A pesar de los avances impresionantes, existen múltiples desafíos con las terapias con células NK. Se necesitan métodos que sigan buenas prácticas de fabricación para generar grandes dosis clínicas a partir de un solo donante sano y subconjuntos de células NK de expansión selectiva con el mejor KIR/HLA predictivo. Además, la evasión inmune tumoral constituye una gran barrera. Una vez que las células NK o CAR-NK se infunden en el paciente, es necesario garantizar y controlar la persistencia a largo plazo de estas células in vivo en el microambiente del tumor. Otra limitación con las células NK y CAR-NK es la propiedad de memoria in vivo, que no se comprende como en el caso de las células T de memoria en la inmunidad adaptativa.<sup>(26,27,28)</sup>

La identificación de nuevas dianas del receptor de antígeno quimérico y la generación de construcciones de este receptor -específicas de NK- permitirán la localización y la persistencia de células CAR-NK en tumores sólidos, lo que contribuirá a enfoques innovadores que impulsen las terapias de NK alogénicas en la inmunoterapia contra el cáncer.<sup>(26,27,28)</sup>

La mayoría de los ensayos clínicos relacionados con la inmunoterapia con células NK aún se encuentra en las fases I y II, y se trata de neoplasias hematológicas. A pesar de la seguridad y la clínica probada de esta plataforma de tratamiento basada en NK -y de su perspectiva y aplicación promisorias en tumores sólidos-, todavía existen dificultades a superar.<sup>(29,30)</sup>

## CONCLUSIONES

Las terapias basadas en células NK aprobadas y los estudios preclínicos y clínicos emergentes, iluminan la esperanza de los pacientes resistentes a la inmunoterapia actual basada en células T. Aunque en la actualidad muchos ensayos clínicos se encuentran en fase I y II, los resultados obtenidos resultan positivos y hacen que la terapia CAR-NK se convierta en una estrategia promisorias.



## REFERENCIAS

1. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2021. 2022:27-37. Acceso: 14/11/2023. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2022/10/18/anuario-estadistico-de-salud-2021/>
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cancer (4 feb 2021). Acceso: 14/11/2023. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
4. Al Khami AA, Zheng L, Del Valle L, Hossain F, Wyczechowska D, Zabaleta J, et al. Exogenous lipid uptake induces metabolic and functional reprogramming of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. Oncol Immunology [Internet]. 2017;6(10):e1344804. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402x.2017.1344804>
5. McDonald OG, Li X, Saunders T, Tryggvadottir R, Mentch SJ, Warmoes MO, et al. Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. Nat Genet. 2017;49:367-76. Access: 14/11/2023. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.3753>
6. Qiu B, Simon MC. Oncogenes strike a balance between cellular growth and homeostasis. Semin Cell Dev Biol [Internet]. 2015;43:3-10. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.08.005>
7. Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Zenarruzabeitia O, Borrego F. NK cell metabolism and tumor microenvironment. Front Immunol [Internet]. 2019;10. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02278>
8. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. Natural killer cells in cancer biology and therapy. Mol Cancer. 2020;19:120. Access: 14/11/2023. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
9. Liu M, Liang S, Zhang C. NK cells in autoimmune diseases: Protective or pathogenic? Front Immunol [Internet]. 2021 may 12;12:624687. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.624687>
10. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol [Internet]. 2008;9(5):503-10. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1582>



11. Crinier A, Narni-Mancinelli E, Ugolini S, Vivier E. SnapShot: Natural killer cells. Cell [Internet]. 2020;180(6):1280-0.e1. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.029>
12. Liu S, Galat V, Galat Y, Lee YKA, Wainwright D, Wu J. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. J Hematol Oncol [Internet]. 2021;14(1):7. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-01014-w>
13. Khawar MB, Sun H. CAR-NK cells: From natural basis to design for kill. Front Immunol [Internet]. 2021;12:707542. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.707542>
14. Gardiner CM. NK cell metabolism. J Leukoc Biol [Internet]. 2019;105(6):1235-42. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/JLB.MR0718-260R>
15. Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2021;18(2):85-100. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
16. Yilmaz A, Cui H, Caligiuri MA, Yu J. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. J Hematol Oncol [Internet]. 2020;13:168. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-00998-9>
17. Xia J, Minamino S, Kuwabara K. CAR-expressing NK cells for cancer therapy: a new hope. Biosci Trends [Internet]. 2020;14(5):354-9. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.03308>
18. Daher M, Rezvani K. Next generation natural killer cells for cancer immunotherapy: the promise of genetic engineering. Curr Opin Immunol [Internet]. 2018;51:146-53. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.013>
19. Pfefferle A, Huntington ND. You have got a fast CAR: Chimeric antigen receptor NK cells in cancer therapy. Cancers (Basel) [Internet]. 2020;12(3):706. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12030706>
20. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(6):545-53. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>
21. Lee MY, Robbins Y, Sievers C, Friedman J, Abdul Sater H, Clavijo PE, et al. Chimeric antigen receptor engineered NK cellular immunotherapy overcomes the selection of T-cell escape variant cancer cells. J Immunother Cancer [Internet]. 2021;9(3):e002128. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-002128>



22. Karagiannis P, Kim S. iPSC-derived natural killer cells for cancer immunotherapy. *Mol Cells* [Internet]. 2021;44(8):541-8. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.14348/molcells.2021.0078>
23. Daher M, Rezvani K. Outlook for new CAR-based therapies with a focus on CAR NK cells: What lies beyond CAR-engineered T cells in the race against cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2021;11(1):45-58. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0556>
24. Becker PSA, Suck G, Nowakowska P, Ullrich E, Seifried E, Bader P, et al. Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2016;65(4):477-84. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-016-1792-y>
25. Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, Auer RC, Ardolino M. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. *J Clin Invest* [Internet]. 2019;129(9):3499-510. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI129338>
26. Daher M, Basar R, Gokdemir E, Baran N, Uprety N, Nunez Cortes AK, et al. Targeting a cytokine checkpoint enhances the fitness of armored cord blood CAR-NK cells. *Blood* [Internet]. 2021;137(5):624-36. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007748>
27. Minetto P, Guolo F, Pesce S, Greppi M, Obino V, Ferretti E, et al. Harnessing NK cells for cancer treatment. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:2836. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02836>
28. Heipertz EL, Zynda ER, Stav-Noraas TE, Hungler AD, Boucher SE, Kaur N, et al. Current perspectives on "off-the-shelf" allogeneic NK and CAR-NK cell therapies. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:732135. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.732135>
29. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett* [Internet]. 2020;472:175-80. Access: 14/11/2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.033>
30. Tanaka J, Miller J. Recent progress in and challenges in cellular therapy using NK cells for hematological malignancies. *Blood Rev* [Internet]. 2020;44:10067. Access: 14/11/2023. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100678>

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.



**Contribuciones de los autores**

Yesdel Acosta Castro: Conceptualización, análisis formal, investigación, visualización, redacción-borrador original.

Leivys Laura Serrano Jaime: Conceptualización, análisis formal, investigación, validación, redacción-borrador original.

María del Carmen Luzardo Lorenzo: Conceptualización, análisis formal, supervisión, visualización, redacción-revisión y edición.

Recibido: 20/12/2023.

Aprobado: 23/12/2023.

