



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Generación de células CAR-T de 4ta generación para inmunoterapia del cáncer

Descripción general (resumen y metodología):

La inmunoterapia génica con células **CAR-T** ha emergido como una alternativa prometedora para el tratamiento de leucemias y linfomas, ofreciendo una opción altamente personalizada y efectiva para eliminar células tumorales. Mediante la modificación genética de los linfocitos T del paciente, se logra dirigir la respuesta inmune de manera selectiva contra los antígenos específicos del linfoma, reduciendo la toxicidad sobre tejidos sanos y aumentando la eficacia terapéutica. Sin embargo, todavía hay un porcentaje elevado de pacientes con linfoma y leucemias que recaen después del tratamiento y, además, el beneficio de estas técnicas sobre tumores sólidos es muy escaso. El éxito de esta estrategia depende de múltiples factores, incluidos la persistencia de las células CAR-T en el organismo, la regulación de su actividad y la prevención de efectos adversos como el síndrome de liberación de citocinas. Estas tesis fin de grado se centrarán en evaluar el diseño de **CAR-T de última generación**, incorporando modificaciones para mejorar su eficacia terapéutica.

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

1. **Generar vectores lentivirales** que expresan el **CAR anti-CD19, CAR anti HER2 y/o CAR anti EpCAM**
2. **Generar vectores lentivirales** que expresan de forma **inducible factores potenciadores** de la actividad CAR-T
3. **Generar Células CAR-T** que expresan CARs de forma constitutiva y el factor potenciador de forma regulable
4. **Analizar la actividad anti-tumoral** de las células CAR-T de 4ta generación en el tratamiento de linfomas en modelos 2D
5. **Analizar la actividad anti-tumoral** de las células CAR-T de 4ta generación en el tratamiento de linfomas en modelos 3D

Bibliografía básica:

- First-in-class Transactivator-Free, Doxycycline-inducible IL-18-engineered CAR-T cells for relapsed/refractory B-cell lymphomas. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. Vol. 35 December 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102308>
- Lentiviral vectors for inducible, transactivator-free Advanced Therapy Medicinal Products: application to CAR-T cells. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**. 2023. Mar 28;32:322-331. doi: <https://10.1016/j.omtn.2023.03.018>
- Physiological lentiviral vectors for the generation of improved CAR-T cells. **Mol Ther. Oncolitics**. 25, 335-39. 16 junio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.05.003>
- Externally-controlled systems for immunotherapy: from bench to bed. **Frontiers in Immunology**. 2020;11:2044. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02044

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Los estudiantes interesados deberán tener una sólida base en inmunología, biología celular y genética. Interesante tener una alta comprensión de las células T y los diferentes mecanismos de activación. Además, es recomendable familiarizarse con técnicas de terapia génica y **citometría de flujo**T.

También es crucial mantenerse actualizado con la literatura científica sobre inmunoterapia del cáncer y CAR-T, analizando ensayos clínicos y estrategias innovadoras para mejorar su persistencia y reducir efectos adversos. Se recomienda el uso de bases de datos como **PubMed y el apoyo logístico de la IA**.

Se requieren conocimientos de inglés suficientes para manejar la literatura científica

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: FRANCISCO MARTIN MOLINA

Ámbito de conocimiento/Departamento: INMUNOLOGÍA

Correo electrónico: franciscomm@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos: María Tristán Manzano

Correo electrónico: maria.tristan@genyo.es

Nombre de la empresa o institución: ibs.GRANADA - FIBAO

Dirección postal: Hospital Universitario Clínico San Cecilio Av. de las Fuerzas Armadas, 2 18014 Granada, España

Puesto del tutor en la empresa o institución: Investigadora

Centro de convenio Externo: Genyo

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: