

**TEXTOS DIVULGATIUS VERSUS
ESPECIALITZATS: TRADUCCIÓ I ANÀLISI
COMPARATIVA DE DOS TEXTOS
SOBRE LA TERÀPIA CAR-T**

Maria Noró Pi

Ariadna Ausió Dot

Treball final de grau

Grau en Traducció, Interpretació i Llengües Aplicades

Universitat de Vic – Universitat Oberta de Catalunya

13 de juny de 2023

Resum

L'estudi de la traducció mèdica s'està consolidant progressivament com una disciplina independent d'altres estudis de traducció especialitzada. Les situacions comunicatives que s'estableixen dins l'àmbit mèdic són molt diverses i el traductor ha de tenir presents les diferències que hi ha en funció del tipus textual, el registre i el gènere. Aquest treball presenta la traducció anglès-català d'un text divulgatiu i un text especialitzat sobre la teràpia CAR-T, una tècnica d'immunoteràpia que està revolucionant els tractaments oncològics. A partir de la comparació de la traducció de dos textos de nivells d'especialització diferents, he pogut observar que les diferències principals venen determinades pels destinataris i el format del text. Així mateix, gràcies als textos paral·lels, he comprovat que la distribució d'ús de certs sinònims complementaris no és igual en les dues llengües. Finalment, he identificat alguns termes, falsos amics i fraseologia típics de la traducció mèdica especialitzada que també són presents a la divulgativa.

Paraules clau: traducció mèdica, textos divulgatius, textos especialitzats, registre, estudis de traducció, teràpia CAR-T.

Abstract

The study of medical translation is gradually becoming a field independent of other specialized translation studies. The communicative situations that arise in the medical field are diverse, and the translator must consider any differences regarding text types, register, and genre. This work presents the English-Catalan translation of both a popular science text and a highly specialized text about CAR T-cell therapy, which is a type of immunotherapy that is revolutionizing cancer treatment. By comparing the translation of two texts with different degrees of specialization, I was able to appreciate that the main differences were determined by the target readers and layout of the text. In addition, through the use of parallel texts, I noted that the distribution of use of certain admitted terms was different in each language. Finally, I identified some terms, false friends, and phraseology typical of specialized medical translation that may also be relevant when translating texts aimed at the general public.

Keywords: medical translation, popular science texts, specialized texts, register, translation studies, CAR T-cell therapy.

Índex

Resum	2
Abstract.....	3
1. Introducció	6
1.1. Justificació	6
1.2. Metodologia i estructura.....	7
1.3. Objectius	8
2. Marc teòric	9
2.1. Reptes de la traducció mèdica.....	9
2.2. Caracterització dels textos traduïts	10
3. Traducció.....	12
3.1. Traducció d'un text divulgatiu: <i>How does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?</i>	12
3.2. Traducció d'un text especialitzat: <i>CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies</i>	16
4. Anàlisi traductològica i comparativa.....	23
4.1. Registre i gènere.....	23
4.2. Terminologia i sigles.....	23
Sigles.....	24
<i>Teràpia CAR-T</i>	25
<i>Limfòcit T o cèl·lula T?</i>	28

<i>Seizure</i>	28
4.3. Fraseologia	29
<i>Including i include</i>	29
<i>Pacients i persones</i>	31
<i>Result in</i>	32
4.4. Semblança semàntica	33
4.5. Convencions.....	35
Numerals.....	35
Ús de cursiva	36
Conjunció <i>i/o</i>	36
5. Conclusions	37
6. Bibliografia	39
7. Annexos	42
7.1. Text de sortida divulgatiu: <i>How Does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?</i>	42
7.2. Text de sortida especialitzat: <i>CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies</i>	45

1. Introducció

1.1. Justificació

Amb aquest treball poso fi al grau de Traducció, Interpretació i Llengües Aplicades. Triar-ne l'àmbit d'especialització no va ser difícil; més aviat es podria dir que és una decisió que ja havia pres abans de començar el grau perquè precisament vaig començar-lo amb la intenció d'aprofitar els meus coneixements previs de biomedicina. A les assignatures de Traducció de Textos Científics i Tècnics I i II hem practicat la traducció de textos divulgatius i especialitzats, respectivament, i he tingut la sort que gran part dels textos eren de temàtica mèdica. He volgut aprofitar l'oportunitat que ofereix l'elaboració d'aquest treball per posar en pràctica i comparar els reptes que suposa la traducció de textos de nivells d'especialització diferents.

Ara bé, a banda de l'interès personal, quin interès té l'estudi de la traducció mèdica? Muñoz-Miquel (2016: 235) defensa que la traducció mèdica fins fa pocs anys ha quedat diluïda dins l'estudi de la traducció científicotècnica, però que darrerament s'està estudiant com una especialitat amb unes característiques més concretes.

Els límits de la *traducció mèdica* no sempre han estat clars, però actualment hi ha consens que inclou disciplines com la farmacologia, la salut pública, la biotecnologia o la genètica, per exemple. Segons l'autora, l'existència d'altres denominacions tenien la intenció de fer palesa una diversitat interna (Muñoz-Miquel, 2016: 246-247).

D'altra banda, la comunicació mèdica no només és diversa per la gran quantitat d'àmbits d'especialitat que abraça, sinó perquè les situacions comunicatives també són molt variades. Depenent de la situació, els interlocutors poden ser experts o persones llegendes i això tindrà un impacte en les necessitats de la traducció (Muñoz-Miquel, 2016: 248). A més a més, com en molts altres àmbits, el sector mèdic té gèneres textuals exclusius, però també gèneres presents en altres àmbits (Muñoz-Miquel, 2016: 249).

Montalt, Zethsen i Karwacka (2018: 16) observen que la societat actual es caracteritza per l'alfabetització en salut, és a dir, que fins i tot els no experts tenen capacitat d'entendre certa informació relacionada amb salut. Muñoz-Miquel (2016: 248) assenyala que això en part es deu a «la democratització de l'accés a la informació i la tendència a l'educació del pacient». Per aquest motiu hi ha una quantitat tan gran de literatura divulgativa mèdica.

En aquest treball he pres d'exemple dos tipus textuais que no són exclusius de l'àmbit sanitari: un article publicat en una revista especialitzada i un article divulgatiu dirigit a pacients, familiars i persones interessades.

Per acabar, he triat la teràpia CAR-T com a tema comú dels dos textos perquè és una teràpia contra el càncer innovadora i revolucionària que ha despertat molt interès darrerament. El desenvolupament d'aquesta teràpia i altres descobriments recents han consolidat la immunoteràpia com un dels pilars del tractament antitumoral (Barquinero, 2020: 88). En els últims mesos la premsa convencional també s'ha fet ressò d'aquesta teràpia; no tan sols pel seu valor terapèutic, sinó perquè Barcelona serà la seu d'assajos clínics de teràpia CAR-T amb pacients d'arreu del món. Sant Joan de Déu i l'Hospital Clínic han posat en marxa un assaig clínic d'aquesta teràpia per tractar la leucèmia limfoblàstica T cortical (Bertran, 2022). D'altra banda, a l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau, un assaig en provarà l'eficàcia per tractar limfomes (Ara, 2023). Per tant, sembla que la traducció de textos d'aquest tema és força rellevant actualment.

1.2. Metodologia i estructura

En primer lloc, he traduït part de l'article divulgatiu *How Does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?* (2021) del Dr. Craig A. Portell publicat al blog Cancer.Net de l'American Society of Clinical Oncology; en segon lloc, un fragment de l'article especialitzat *CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies* (2021) de Robert C. Sterner i Rosalie M. Sterner publicat a la revista *Blood Cancer Journal*.

Per fer la primera versió de la traducció he utilitzat l'eina TAO Omega T versió 4.3.2. Per agilitzar el procés he descarregat el glossari de terminologia del càncer del portal Terminologia Oberta del TERMCAT i l'he ampliat manualment amb equivalències establertes a partir de textos paral·lels en català, castellà i anglès. Les revisions subsegüents les he fet a partir del text exportat, cosa que m'ha permès detectar problemes de cohesió. Pel que fa a la maquetació de la figura traduïda del text especialitzat, he utilitzat el programa GIMP 2.10.34.

El cos del treball està dividit en dos apartats principals. El primer, un marc teòric sobre els reptes que planteja la traducció mèdica i els tipus textuais que abraça aquest àmbit. El segon inclou les traduccions dels dos textos (els originals dels quals es poden trobar a l'annex), seguides d'una anàlisi traductològica d'alguns elements interessants presents en una o totes dues traduccions. Per fer aquesta anàlisi, principalment segueixo la classificació de les estratègies de Molina i Hurtado (2002), encara que no he dedicat un apartat independent per analitzar la traducció des d'aquesta perspectiva.

1.3. Objectius

L'objectiu general d'aquest treball és estudiar les diferències que planteja la traducció de textos de temàtica mèdica divulgatius i especialitzats. D'aquest objectiu general se'n deriven els objectius específics següents:

- Analitzar les diferències de registre entre dos textos de temàtica mèdica de nivells d'especialització diferents.
- Identificar els reptes traductològics que planteja un text divulgatiu de temàtica mèdica.
- Identificar els reptes traductològics que planteja un text especialitzat de temàtica mèdica.
- Contrastar els reptes que plantegen els dos tipus de text.
- Comparar com les diferències afecten les estratègies de traducció.

2. Marc teòric

2.1. Reptes de la traducció mèdica

Pel que fa als reptes més característics de la traducció mèdica, Muñoz-Miquel (2016: 255) els classifica en dos grups, de manera que separa els problemes culturals dels temàtics, lingüístics i terminològics.

Els problemes culturals sovint s'associen més a altres tipus de traducció, però el context cultural sempre és present d'una manera o altra en qualsevol mena de comunicació. En aquest àmbit, on es fa més evident i és més important és en la comunicació dirigida a persones llegendes (Muñoz-Miquel, 2016: 258).

Pel que fa al segon grup de problemes, en primer lloc, cal vigilar amb els errors de comprensió. L'existència i el fàcil accés a la literatura especialitzada en anglès pot ajudar el traductor a superar aquesta barrera. En canvi, el desequilibri que hi ha entre el volum de material en anglès i les altres llengües fa que calgui vigilar amb els calcs i els falsos amics. Finalment, els neologismes i les sigles també solen estar afectats per aquest desequilibri (Muñoz-Miquel, 2016: 256-257).

Segons Montalt et al. (2018: 12), les característiques de la terminologia mèdica presents en totes les llengües són la influència llatina i grega, l'ús d'afixació, l'eponímia i l'existència de doblats. El traductor mèdic ha de tenir present l'adequació d'ús d'una opció o una altra en funció del registre. Aquests autors citen una divisió de cinc categories de Fage-Butler i Nisbeth Jensen (2016) en què es pot dividir la terminologia mèdica: termes mèdics definits pel diccionari, termes mèdics definits pel co-text, abreviacions mèdiques, noms de medicaments i termes tècnics col·loquials.

Malgrat tot, la comunicació mèdica no es limita a la terminologia i conté unitats lèxiques pròpies del registre general, doblats, sinònims i termes polisèmics. Hi ha una tendència a evitar la polisèmia i la sinonímia per respondre a la necessitat d'una comunicació clara i precisa entre professionals

de la salut. Per aquest motiu, la terminologia mèdica està àmpliament estandarditzada (Montalt et al., 2018: 12).

2.2. Caracterització dels textos traduïts

Com indica López (2000: 99), cal distingir entre *registre*, *tipus textual* i *gènere*. Tot i que de vegades s'utilitza *tipus textual* per abraçar altres casos de variació textual, López el restringeix al propòsit retòric principal del text. En literatura mèdica predominen els textos expositius, argumentatius i exhortatius. Pel que fa al *registre*:

El concepto de *registro* intenta explicar el hecho de que utilizemos el lenguaje de un modo diferente en distintas situaciones (HALLIDAY 1985). Engloba las características lingüísticas de un texto que son el resultado de la interacción de tres factores situacionales: el *campo* (asunto), el *tenor* (relación social entre el emisor y el receptor) y el *modo* (forma en que se organiza el contenido que se está comunicando). Según TROSBORG (1997: 10), el registro impone restricciones en el nivel léxico y sintáctico, en contraposición al *género*, cuyas restricciones afectan la estructura discursiva del texto. (López, 2000: 99)

Finalment, segons Swales —citada per López (2000: 100)—, el *gènere* es relaciona amb les semblances i característiques convencionals d'un conjunt de textos que tenen un propòsit paral·lel, sobretot pel que fa a l'estructura, l'estil, el contingut i els destinataris. Per tant, depèn de la «funció comunicativa, organització i prototipicitat» (López, 2000: 100).

Aquest marc ens permet caracteritzar els dos textos d'aquest treball. Quant al tipus textual, tots dos textos tenen una funció expositiva. Dins dels factors que determinen el registre hi ha semblances i diferències. D'una banda, el camp és el mateix perquè tracten de la teràpia CAR-T. També comparteixen el mode perquè en tots dos casos és explicatiu. En canvi, el tenor és diferent perquè en el cas del text divulgatiu l'emissor és un metge especialista en oncologia i els destinataris són pacients, familiars i persones llegendes interessades en el tema. Els emissors del text especialitzat són dos investigadors i els destinataris, investigadors i metges.

Finalment, el text divulgatiu copia el format d'una secció de *preguntes més freqüents*, ja que introdueix les diverses parts del discurs amb una pregunta. D'altra banda, el text especialitzat és un article de revisió que segueix les convencions d'aquest tipus de text, de manera que estructura la informació en els apartats següents: resum, introducció, cos textual, conclusió i referències.

3. Traducció

3.1. Traducció d'un text divulgatiu: *How does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?*

Com funciona la teràpia CAR-T en el tractament del càncer?

La teràpia CAR-T és un tipus d'immunoteràpia que modifica el sistema immunitari d'una persona amb càncer perquè sigui més eficaç a l'hora de trobar i destruir les cèl·lules canceroses. La sigla *CAR* prové de la denominació anglesa *chimeric antigen receptor* (en català: *receptor de l'antigen quimèric*); mentre que la *T* fa referència a les cèl·lules T, les cèl·lules que es modifiquen en aquesta teràpia. El sistema immunitari de les persones és molt complex i hi estan implicats molts tipus diferents de cèl·lules i sistemes de tot el cos. Una d'aquestes cèl·lules s'anomena *limfòcit*, que és un tipus de glòbul blanc que treballa per combatre les infeccions. Hi ha diversos tipus de limfòcits, un dels quals s'anomena *cèl·lula T*. Les cèl·lules T són les responsables de destruir les cèl·lules canceroses i les cèl·lules infectades per virus i és per aquest motiu que s'utilitzen en la teràpia CAR-T. Se sap que les cèl·lules canceroses s'amaguen del sistema immunitari normal, però a través de la teràpia CAR-T, els científics poden fer que les cèl·lules T estiguin més ben equipades per trobar i destruir algunes cèl·lules canceroses.

Com funciona la teràpia CAR-T?

La teràpia CAR-T fa que les cèl·lules T centrin l'atenció en una substància que el cos creu que és nociva anomenada *antigen*, que es troba a la superfície de cèl·lules canceroses específiques. Durant la producció de les cèl·lules CAR-T, s'afegeix una proteïna a la superfície de la cèl·lula T per ajudar-les a concentrar aquesta atenció. Aquesta proteïna s'anomena *receptor de l'antigen quimèric* o *CAR*, per les seves sigles en anglès. Aquesta proteïna CAR, de fet, està composta de tres altres proteïnes: una proteïna que reconeix els antígens de la cèl·lula cancerosa i dues proteïnes que envien senyals a la cèl·lula T perquè s'activi quan la primera proteïna s'uneixi a un

antigen de la cèl·lula cancerosa. Quan a una cèl·lula T se li afegeix CAR, s'anomena *cèl·lula CAR-T*. La funció de les cèl·lules CAR-T és circular pel cos i buscar cèl·lules que presentin l'antigen que s'ha programat a la proteïna CAR, com certes cèl·lules canceroses.

Quan una cèl·lula CAR-T entra en contacte amb un antigen de la superfície d'una cèl·lula cancerosa, s'activa. Les cèl·lules CAR-T activades es multipliquen i envien senyals a altres parts del sistema immunitari perquè vinguin a la zona de les cèl·lules canceroses. Aquestes proteïnes senyalitzadores s'anomenen *citocines*. Aleshores, totes aquestes citocines i cèl·lules T activades provoquen una inflamació significativa dirigida a la cèl·lula cancerosa que li provoca la mort. Si totes les cèl·lules canceroses moren, pot tenir lloc la remissió del càncer, és a dir, que el càncer desaparegui temporalment o permanentment.

Què comporta rebre teràpia CAR-T?

En primer lloc, cal derivar la persona amb càncer a un centre especialitzat en aquest tipus de teràpia. Aleshores, s'han d'obtenir cèl·lules T d'aquesta persona. És important saber que les cèl·lules T sovint estan afectades per tractaments oncològics previs i que podrien estar menys sanes per culpa d'aquests. Idealment, les cèl·lules T han d'estar tan sanes com sigui possible quan es converteixin en cèl·lules CAR-T. Això sovint implica que l'obtenció de cèl·lules T s'ha de dur a terme durant una pausa del tractament. En conseqüència, el metge ha d'anar amb compte d'assegurar-se que el càncer no estarà excessivament actiu ni provocarà massa símptomes durant la pausa del tractament i, per tant, s'extreuen el màxim de cèl·lules T possibles. En alguns tipus de càncer, aquesta part és la més difícil del procés i, per aquest motiu, algunes persones no són aptes per a la teràpia CAR-T.

Un cop ha passat un cert temps sense tractament, es fa l'extracció de les cèl·lules T a través d'un procés anomenat *afèresi*. Durant l'afèresi, es fa circular la sang de la persona per una màquina que filtra i separa les cèl·lules T i retorna la resta de la sang a la persona. A continuació, aquestes cèl·lules

s'envien a un laboratori per convertir-les en cèl·lules CAR-T, un procés que triga entre tres i sis setmanes. Durant la fabricació, les cèl·lules T normals de la persona s'activen, es multipliquen i s'infecten amb un virus, fet que suscita una modificació genètica que afegeix el CAR a la cèl·lula T. Llavors es congelen les cèl·lules T i es retornen al metge de la persona amb càncer. Mentre s'espera que se n'acabi la fabricació, es pot reprendre el tractament oncològic habitual.

Abans que el metge infongui les cèl·lules CAR-T a la persona amb càncer, s'administra un tractament curt de quimioteràpia anomenat *limfodepleció* durant dos o tres dies per tal que el sistema immunitari normal no pensi que les cèl·lules CAR-T són estranyes i les rebutgi. Llavors, s'extreuen les cèl·lules CAR-T del congelador, es descongelen i s'infonen a la sang, de manera molt semblant a una transfusió.

Aquí és quan les cèl·lules CAR-T comencen l'activitat. Circulen pel cos i troben cèl·lules canceroses, s'activen, es multipliquen i fan servir citocines per demanar reforços i destruir el càncer.

Quins són els efectes secundaris habituals de la teràpia CAR-T?

L'activació excessiva del sistema immunitari, que s'anomena *síndrome d'alliberament de citocines* (SAC), pot ser molt perjudicial per a la persona amb càncer. La SAC normalment apareix entre uns quants dies i dues setmanes després de la infusió de cèl·lules CAR-T i acaba al cap de dies o setmanes. La SAC afecta les persones que reben teràpia CAR-T de maneres molt diferents. Algunes persones només pateixen febre elevada, altres hipotensió arterial o nivells baixos d'oxigen i d'altres necessiten atenció a la unitat de cures intensives (UCI), que pot implicar l'ús de màquines per mantenir la persona viva. No obstant això, els metges ara controlen la SAC molt millor i, per tant, ingressar a l'UCI després de la teràpia CAR-T ja no és tan habitual. Un medicament anomenat *tocilizumab*, que desactiva una

citocina important anomenada *IL-6*, ha millorat el tractament de la SAC. Tot i això, la SAC segueix sent un risc de la teràpia CAR-T i pot ser molt greu.

De vegades, durant la teràpia CAR-T, les citocines també poden afectar el cervell i provocar un símptoma anomenat *síndrome de neurotoxicitat associada a cèl·lules efectores immunes (ICANS)*, per les seves sigles en anglès). L'ICANS també provoca un ventall de símptomes, com ara confusió lleu o greu, tremolors o, en rares ocasions, convulsions. També pot provocar pèrdua de memòria. L'ICANS gairebé sempre està associada a la SAC i habitualment ocorre més tard que la SAC, normalment entre una i quatre setmanes després de la infusió de cèl·lules CAR-T. L'ICANS és reversible, encara que alguns dels símptomes poden trigar més a solucionar-se.

Entre dues i quatre setmanes després de la infusió de cèl·lules CAR-T, la persona amb càncer habitualment està fora de perill de complicacions més greus. No obstant això, el metge li requerirà que encara romangui a prop del centre de tractament durant un cert període de temps per fer-ne el seguiment. Al cap d'uns tres mesos, el metge comprovarà que les cèl·lules CAR-T hagin funcionat.

Cal tenir en compte que les cèl·lules CAR-T destrueixen totes les cèl·lules contra les quals estan dirigides, fins i tot si són cèl·lules normals, fet que normalment provoca l'afebliment del sistema immunitari durant diversos mesos després del tractament. Això pot desembocar en infeccions rares que normalment s'observen en persones amb immunodeficiències greus. Una persona que rep teràpia CAR-T ha de ser especialment curiosa en aquesta etapa de la recuperació i informar el seu metge si té febre i altres símptomes.

3.2. Traducció d'un text especialitzat: *CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies*

Nota: El text original conté superíndexs numèrics per citar la bibliografia de l'article original. Per evitar confusions, els he eliminat de la traducció.

Teràpia CAR-T: limitacions actuals i possibles estratègies.

Resum

La teràpia CAR-T amb cèl·lules amb receptor de l'antigen quimèric (CAR) és un nou pilar revolucionari del tractament oncològic. Encara que el tractament amb cèl·lules CAR-T ha produït respostes clíniques destacables en leucèmies o limfomes de certes subpoblacions de limfòcits B, molts obstacles limiten l'eficàcia terapèutica de les cèl·lules CAR-T en tumors sòlids i neoplàsies hematològiques. Algunes barreres que afecten l'eficàcia de la teràpia CAR-T són les toxicitats letals greus, l'activitat antitumoral moderada, l'evasió antigènica, la circulació restringida i la infiltració tumoral limitada. A més, les interaccions del microambient de l'hoste i el tumor amb les cèl·lules CAR-T alteren greument la funció cel·lular. A banda d'això, cal una xarxa complexa d'efectius per desenvolupar i implementar aquests tractaments. Per tal de superar aquests obstacles notables, calen estratègies i enfocaments innovadors per dissenyar cèl·lules CAR-T més potents amb una activitat antitumoral millorada i menys toxicitat. En aquest article de revisió, analitzem les innovacions recents en el disseny de cèl·lules CAR-T per millorar l'eficàcia clínica en casos de neoplàsies hematològiques i tumors sòlids i estratègies per superar les limitacions de la teràpia CAR-T en relació amb les neoplàsies hematològiques i els tumors sòlids.

Introducció

La teràpia CAR-T ha estat revolucionària i ha produït respostes clíniques d'una eficàcia i durada destacables. Els receptors de l'antigen quimèric (CAR) són

receptors sintètics modificats genèticament la funció dels quals és redirigir els limfòcits, en la majoria dels casos limfòcits T, per reconèixer i eliminar cèl·lules que expressin un antigen diana específic. La unió del CAR amb els antígens diana que s'expressen a la superfície cel·lular és independent del receptor de l'MHC i genera una activació dels limfòcits T intensa i respostes antitumorals potents. L'èxit sense precedents de la teràpia CAR-T anti-CD19 contra neoplàsies dels limfòcits B li va valdre l'aprovació de l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (FDA) l'any 2017. No obstant això, la teràpia CAR-T té limitacions molt importants pendents d'abordar com les toxicitats letals associades a les cèl·lules CAR-T, l'eficàcia limitada per combatre tumors sòlids, la inhibició i la resistència en casos de neoplàsies dels limfòcits B, l'evasió antigènica, la persistència limitada, la circulació insuficient i la infiltració tumoral i el microambient immunosupressor. A més a més, els grups de treball han d'adaptar-se per cobrir les necessitats d'aquest camp en creixement i evolució per mitjà de programes de formació per preparar la plantilla. S'han proposat moltes estratègies com ara combinar teràpia CAR-T amb altres teràpies oncològiques o l'ús d'estratègies de disseny de CAR innovadores per millorar l'eficàcia antitumoral, expandir l'eficàcia clínica i limitar les toxicitats. En aquest article de revisió, analitzem les innovacions recents en el disseny de cèl·lules CAR-T per millorar-ne l'eficàcia clínica envers les neoplàsies hematològiques i els tumors sòlids, així com les estratègies per superar les limitacions actuals (Taula 1), com són l'evasió antigènica, la circulació de les cèl·lules CAR-T, la infiltració tumoral, el microambient immunosupressor i les toxicitats associades a cèl·lules CAR-T (Fig. 1).

Taula 1 Limitacions actuals i possibles estratègies de la teràpia CAR-T.

Limitacions de la teràpia CAR-T	Possibles estratègies
Evasió antigènica	<p>Múltiples antígens diana (CAR duals o en tàndem)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Els resultats dels assajos clínics preliminars dels CAR de CD19/CD22 pel tractament de LLA/LDCBG i de CD19/BCMA pel mieloma múltiple han mostrat una eficàcia prometedora. •Tumors sòlids: els CAR de HER2/IL13Ra2 (glioblastoma) i HER2/MUC1 (càncer de mama) produeixen respostes antitumorals superiors a les de les teràpies amb una sola diana.
Efectes sobre dianes externes al tumor	<p>Selecció de modificacions posttraduccionals exclusives del tumor com a dianes</p> <ul style="list-style-type: none"> •S'han estudiat quatre dianes principals per les cèl·lules CAR-T: TAG72, B7-H3, MUC1 i MUC16.
Circulació de les cèl·lules CAR-T i infiltració tumoral	<p>Administració local vs. sistèmica</p> <ul style="list-style-type: none"> •Eficàcia terapèutica superior de la injecció intrapleural i intraventricular de cèl·lules CAR-T en pacients amb mesotelioma i glioblastoma/tumors cerebrals malignes, respectivament. <p>Expressió de receptors de quimiocines a les cèl·lules CAR-T que s'uneixen i responen a quimiocines d'origen tumoral</p> <ul style="list-style-type: none"> •Les cèl·lules CAR-T amb integrina $\alpha\beta6$ modificades perquè expressin CXCR2 o les cèl·lules CAR-T que sobreexpressen CXCR1/CXCR2 n'intensifiquen la circulació i milloren significativament l'eficàcia antitumoral. <p>Disseny de cèl·lules CAR-T per afavorir la penetració de barreres físiques (estroma tumoral)</p>

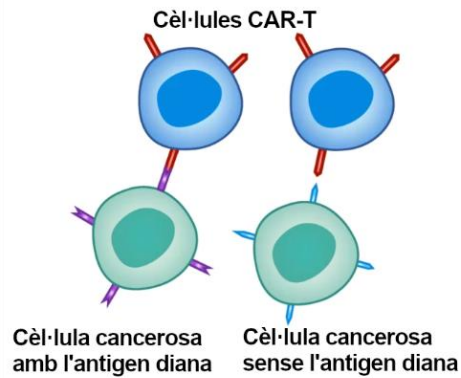
	<ul style="list-style-type: none"> •Les cèl·lules CAR-T que expressen heparanasa o les cèl·lules CAR-T amb la proteïna d'activació de fibroblasts com a diana han demostrat una millora de la infiltració i l'activitat antitumoral.
Microambient immunosupressor	<p>Combinació de la immunoteràpia amb cèl·lules CAR-T i bloqueig del punt de control</p> <ul style="list-style-type: none"> •En neoplàsies hematològiques, la combinació del bloqueig de PD-1 i la teràpia CAR-T amb cèl·lules amb CD19 en pacients amb LLA-B va millorar el pronòstic i la persistència de les cèl·lules CAR-T. •En tumors sòlids, molts estudis estan avaluant la teràpia combinatòria. <p>Disseny de cèl·lules CAR-T per generar senyals immunoestimuladors en forma de citocines o CAR resistents a factors immunosupressors</p> <ul style="list-style-type: none"> •El disseny de CAR per generar senyals immunoestimuladors s'ha basat en la secreció d'IL-12, l'expressió d'IL-15 i la redirecció de citocines immunosupressores (p. ex., IL-4) que incrementen la supervivència, la proliferació i l'activitat antitumoral. •S'han desenvolupat CAR resistents a factors immunosupressors de microambients tumorals hostils com els senyals inhibidors de TGF-β.
Toxicitats associades a CAR-T	<p>Alteració de l'estructura del CAR per mitigar la toxicitat</p> <ul style="list-style-type: none"> •Reduir l'afinitat del domini d'unió a l'antigen CAR fins a una afinitat micromolar. •Es pot regular la secreció de citocines si es modifica la frontissa del CAR i les regions transmembrana. •Ajustar el domini coestimulador en funció del tipus de tumor, la càrrega tumoral, la densitat antigènica, la parella de domini d'unió a l'antigen i antigen diana i els problemes de toxicitat.

	<ul style="list-style-type: none"> •Es pot reduir la immunogenicitat si s'utilitzen fragments d'anticossos humans/humanitzats en comptes de CAR provinents de murins. <p>Modificació de les cèl·lules transduïdes per CAR i neurotoxicitat</p> <ul style="list-style-type: none"> •La inhibició amb lenzilumab de la citocina GM-CSF que activa macròfags i monòcits redueix la SAC i la neurotoxicitat i augmenta l'activitat de les cèl·lules CAR-T. •Els antagonistes del receptor d'IL-1 redueixen un tipus de neuroinflamació en models de ratolí de leucèmia/limfoma. <p>«Interruptors» de desactivació del CAR.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Els CAR dissenyats per expressar CD20 faciliten la depleció de les cèl·lules CAR-T a través del tractament amb rituximab. •El tractament amb desatinib té un potencial interessant, ja que provoca la inhibició temporal de la funció de les cèl·lules CAR-T i podria permetre un tractament de rescat un cop la toxicitat ha disminuït.
--	--

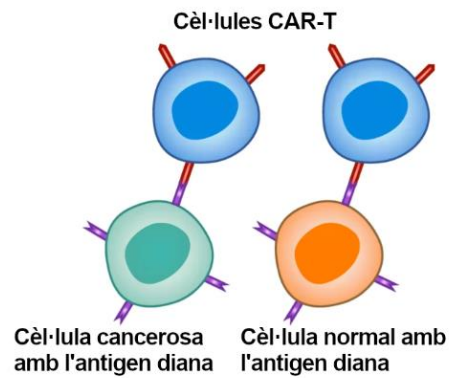
Resum de les limitacions principals de la teràpia CAR-T i possibles estratègies per superar-les.

Fig. 1: Limitacions de la teràpia CAR-T

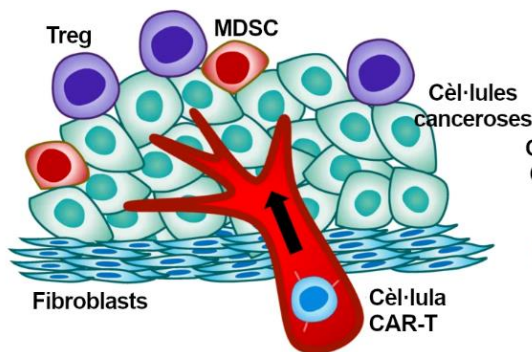
A. Evasió antigènica



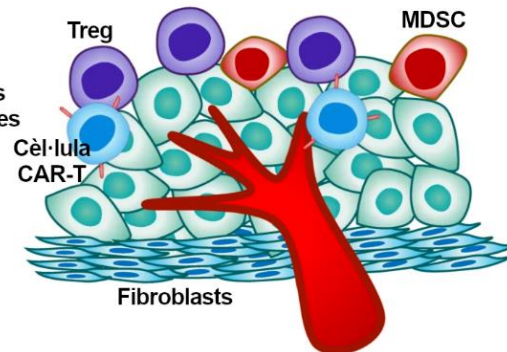
B. Dianes externes al tumor



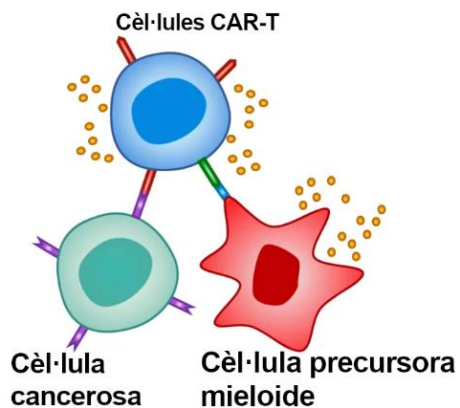
C. Circulació i infiltració de les cèl·lules CAR-T



D. Microambient immunosupressor



E. Toxicitat associada a cèl·lules CAR-T



Els reptes actuals de la teràpia CAR-T són (A) l'evasió antigènica, (B) els efectes sobre dianes exteriors al tumor, (C) la circulació i la infiltració dels tumors, (D) el microambient immunosupressor i (E) les toxicitats associades a CAR-T.

Estructura del CAR

Els CAR són receptors modulars sintètics formats per quatre components principals: (1) un domini extracel·lular d'unió a l'antigen diana, (2) una regió frontissa, (3) un domini transmembrana i (4) un o més dominis intracel·lulars de senyalització. A continuació comentem els principis en què es basa el disseny actual del CAR.

4. Anàlisi traductològica i comparativa

4.1. Registre i gènere

Com hem vist al principi del treball, seguint la classificació de López (2000: 99-100) tant el text divulgatiu (TD) com el text especialitzat (TE) comparteixen mode i camp, és a dir, són textos explicatius sobre la teràpia CAR-T. Per tant, són les diferències quant al tenor i el gènere textual el que obliga a prendre decisions diferents davant d'alguns reptes de la traducció.

Pel que fa al tenor, la diferència determinant és que el text de sortida especialitzat (TSE) és una situació comunicativa entre especialistes, mentre que al text de sortida divulgatiu (TSD), l'emissor també és un especialista, però els receptors no. Si bé la situació comunicativa imposa que en tots dos casos s'utilitzi l'estàndard formal, al TSE hi ha llenguatge i fraseologia més especialitzats i restringits que al TSD, encara que com que tracta del mateix tema, al TSD també hi ha terminologia especialitzada.

Finalment, el gènere textual també imposa certes restriccions a la traducció, sobretot en el cas del TE, ja que la informació que conté està exposada en formats diferents que afecten els procediments de traducció. El fragment del TE que he traduït conté el resum de l'article, part del cos textual, una taula i una figura. A l'hora de traduir-los, les restriccions sintàctiques del resum i el cos textual no són gaire diferents de les del TD. En canvi, la informació de la taula i la figura del text d'arribada (TA) ha de ser tan sintètica com al TS. Aquesta necessitat és superior en el cas de la figura, en què ens trobem amb una traducció subordinada a una imatge estàtica.

4.2. Terminologia i sigles

El camp de tots dos textos és especialitzat, motiu pel qual tots dos contenen terminologia, encara que un tingui un nivell d'especialització més elevat. En conseqüència, les estratègies de traducció de la terminologia poden ser diferents a cada text.

Sigles

Al TSD totes les sigles que hi ha es troben desenvolupades la primera vegada que apareixen. Per traduir-les he buscat els termes equivalents normalitzats i si la sigla equivalent no consta a la base de dades del TERMCAT, he consultat textos paral·lels per determinar si en català s'utilitza alguna sigla i si és manllevada o adaptada. Quan la sigla està formada a partir del terme desplegat traduït, he seguit l'estructura de l'original al TAD. En canvi, quan la sigla és manllevada, he afegit una amplificació indicant que la sigla prové de l'anglès.

Taula 1: Fragments dels TSD i TAD en què apareixen les sigles per primer cop.

TSD	TAD
[...] which is called cytokine release syndrome (CRS) [...]	[...] que s'anomena <i>síndrome d'alliberament de citocines (SAC)</i> [...]
[...] and others need an intensive care unit (ICU) level of care [...]	[...] i d'altres necessiten atenció a la unitat de cures intensives (UCI) [...]
Sometimes during CAR T-cell therapy, the cytokines can also affect the brain, causing a symptom called immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS).	De vegades, durant la teràpia CAR-T, les citocines també poden afectar el cervell i provocar un símptoma anomenat <i>síndrome de neurotoxicitat associada a cèl·lules efectores immunes (ICANS, per les seves sigles en anglès)</i> .

Al TSE, hi ha un percentatge més elevat de sigles, però a diferència del TSD, no van acompanyades del terme desplegat, excepte en el cas d'*FDA* i *CAR* (vegeu el subapartat a continuació dedicat a *teràpia CAR-T*). Per trobar-ne els equivalents he seguit la mateixa metodologia que a la traducció del TSD. En aquest cas, no he recorregut a l'amplificació per indicar que les sigles són

manllevades perquè així com els destinataris del TSE no necessiten el desplegament de la sigla, els destinataris del TAE també n'haurien de conèixer les sigles, siguin manllevades o no.

Taula 2: Exemples de sigles del TSE i el TAE.

TSE	Desplegament en anglès	TAE	Desplegament en català, si s'utilitza habitualment
MHC	major histocompatibility complex	MHC	complex d'histocompatibilitat principal
FDA	U.S. Food and Drug Administration	FDA	Administració d'Aliments i Fàrmacs
CD19	cluster of differentiation 19	CD19	
ALL	acute lymphoblastic leukemia	LLA	leucèmia limfoblàstica aguda
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	LDCBG	limfoma difús de cèl·lules B grans
IL-12	interleukin 12	IL-12	interleucina 12
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor	GM-CSF	
CRS	cytokine release syndrome	SAC	síndrome d'alliberament de citocines

Teràpia CAR-T

En anglès aquesta teràpia s'anomena *CAR T-cell therapy* o *CAR-T therapy*. Els termes normalitzats pel TERMCAT per fer-hi referència són *teràpia CAR-T* i *teràpia T-CAR*. He optat per la primera opció en totes dues traduccions després de comprovar que és el terme que s'utilitza tant en els mitjans de

comunicació convencionals (Bertran, 2022), com en documents del Servei Català de la Salut (Fernández, Obach i Riera, 2020).

El fet que el terme en català inclogui una sigla manllevada de l'anglès i que s'ometi el referent a *cèl·lula* del terme en anglès de vegades pot forçar un allunyament del text original. Podem trobar tres casos en què la sigla està desenvolupada a l'original: una vegada al TSD i dues al TSE, en concret, al resum i la introducció. Les limitacions sintàctiques i semàntiques fan impossible desenvolupar la sigla dins el terme *teràpia CAR-T*. Per resoldre aquest problema, he seguit estratègies diferents en cada fragment perquè les necessitats de cadascun no són iguals, com podem veure a la taula 3.

Taula 3: Exemples de traducció de «*chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy*»

TS divulgatiu	TA divulgatiu
Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a type of immunotherapy that modifies a person with cancer's immune system so that it is more effective at finding and destroying cancer cells.	La teràpia CAR-T és un tipus d'immunoteràpia que modifica el sistema immunitari d'una persona amb càncer perquè sigui més eficaç a l'hora de trobar i destruir les cèl·lules canceroses. La sigla <i>CAR</i> prové de la denominació anglesa <i>chimeric antigen receptor</i> (en català: <i>receptor de l'antigen quimèric</i>), mentre que la <i>T</i> fa referència a les cèl·lules T, les cèl·lules que es modifiquen en aquesta teràpia.
TS especialitzat (resum)	TA especialitzat (resum)
Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy is a revolutionary new pillar in cancer treatment.	La teràpia CAR-T amb cèl·lules amb receptor de l'antigen quimèric (CAR) és un nou pilar revolucionari del tractament oncològic.

TS especialitzat (introducció)	TA especialitzat (introducció)
Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has been revolutionary as it has produced remarkably effective and durable clinical responses. CARs are engineered synthetic receptors that function to redirect lymphocytes, most commonly T cells, to recognize and eliminate cells expressing a specific target antigen.	La teràpia CAR-T ha estat revolucionària i ha produït respostes clíniques d'una eficàcia i durada destacables. Els receptors de l'antigen quimèric (CAR) són receptors sintètics modificats genèticament la funció dels quals és redirigir els limfòcits, en la majoria dels casos limfòcits T, per reconèixer i eliminar cèl·lules que expressin un antigen diana específic.

Pel que fa al primer fragment, l'objectiu del text divulgatiu és educar persones llegendes. Així, és adequat fer una amplificació compensatòria, en aquest cas, en forma d'una nova oració explicativa. En canvi, s'espera dels destinataris del text especialitzat que estiguin més familiaritzats amb el tema i una explicació tan llarga seria excessiva. Tot i això, vist que s'ha cregut necessari desplegar la sigla al TS, també caldria fer-ho al TA. A la introducció, convenientment, el subjecte de l'oració següent és *CARs* i es pot fer una compensació i desplegar la sigla més endavant.

El cas del resum és ben interessant. La solució anterior no és aplicable perquè no es torna a fer referència al receptor de l'antigen quimèric individualment. Hi ha dos factors en conflicte: d'una banda, el resum ha de ser el més sintètic possible, però de l'altra, és important incloure les paraules clau perquè els resums dels articles científics de vegades són les úniques parts accessibles dels articles d'accés restringit. A més a més, a alguns motors de cerca com Pubmed, es pot fer una cerca avançada i restringir la cerca a paraules que apareixen només al títol o al resum. Per aquest motiu, i amb l'objectiu

d'incloure al resum tant *teràpia CAR-T* com *receptor de l'antigen quimèric*, he optat per una amplificació breu.

Limfòcit T o cèl·lula T?

Segons el TERMCAT, *limfòcit T* i *cèl·lula T* són sinònims complementaris, així com *T lymphocyte* i *T cell* en anglès. Així doncs, en un primer moment sembla correcte limitar-se a utilitzar les traduccions literals. No obstant això, el patró d'ús d'aquests sinònims és diferent en textos paral·lels de les dues llengües. En anglès, en textos divulgatius predomina l'ús de *T cell*, mentre que en textos especialitzats hi apareixen totes dues formes. En català, en canvi, aquesta varietat la trobem en els textos divulgatius, mentre que en textos especialitzats hi ha un predomini clar de *limfòcit T*. L'equivalència entre *cell* i *limfòcit*, però, no sempre és indissoluble ni tan sols quan es fa referència a limfòcits, ja que, per exemple, en textos especialitzats s'utilitza *cèl·lules CAR-T*, que són limfòcits. Consegüentment, he emprat *cèl·lula T* al text divulgatiu perquè la relació entre cèl·lules CAR-T i cèl·lules T sigui més comprensible, però *limfòcit T* sistemàticament al text especialitzat.

Seizure

Troblem aquest terme en l'enumeració de símptomes de l'ICANS al TSD:

ICANS also has a range of symptoms, including mild to severe confusion, shaking, or more rarely, seizures.

Com indica Navarro (2005: 902), el terme *seizure* és polisèmic i cal tenir en compte el context. Triar-ne una traducció no ha estat senzill perquè no n'hi ha prou de conèixer els equivalents normalitzats, sinó que cal triar el que es correspon a cada cas. Segons el TERMCAT, en l'àmbit de les ciències de la salut aquest terme es pot traduir com a *atac*, amb la definició «accés, ordinàriament sobtat, d'una malaltia periòdica o d'una malaltia que presenta recaigudes més o menys freqüents».

D'altra banda, es pot traduir per *crisi epilèptica*, amb la definició «fenomen clínic d'aparició sobtada i expressió molt variable que està relacionat amb una

descàrrega anormal, excessiva i hipersincrònica d'una població més o menys extensa de neurones de l'escorça cerebral». A més a més, trobem que *crisi epilèptica* es considera un sinònim complementari de *crisi comicial* i *ictus epilèptic* sota la definició «fenomen clínic d'aparició sobtada, expressió variable, convulsant o no, amb o sense disminució de la consciència, generalitzat o localitzat, que hom observa en l'epilèpsia com a resultat d'una descàrrega brusca, intensa i hipersincrònica d'un agregat cortical neuronal».

En principi, sembla que es pot descartar *atac* perquè l'ICANS no és una malaltia periòdica. Tot i això, les definicions de *crisi epilèptica* abracen un conjunt de símptomes massa gran i no necessàriament implica convulsions. Aquest fet no seria un problema si no tinguéssim en compte que Navarro (2005: 902) també esmenta que *convulsions* és una traducció vàlida de *seizures*. Per resoldre aquesta qüestió, he buscat textos paral·lels en català i castellà que descriguessin els símptomes de l'ICANS. Finalment, basant-me en un article de revisió de Suarez, Caballero, Martín i Mancebo (2020: 203), he optat per *convulsions*, tot i que aquesta equivalència no està normalitzada pel TERMCAT:

L'ICANS també provoca un ventall de símptomes, com ara confusió lleu o greu, tremolors o, en rares ocasions, convulsions.

4.3. Fraseologia

Durant el procés de traducció he detectat que hi ha algunes expressions que són notablement recurrents, però no es poden considerar terminologia perquè no és vocabulari que pertanyi únicament a aquest àmbit temàtic d'especialitat (Cabré, Domènech i Estopà, 2018: 77). Per resoldre algun d'aquests reptes traductològics, he recorregut al *Diccionario crítico de dudas inglés - español de medicina* de Fernando A. Navarro (2005).

Including i include

Com indica Navarro (2005: 497), *including* és una paraula molt freqüent en textos mèdics que no sempre es pot traduir per *incluyendo* en castellà, és a

dir, *incloent* o *incloent-hi* en català. Efectivament, *including* i *include* apareixen tres vegades al TSD i fins a vuit vegades al TSE. No hi ha una fórmula única per traduir aquestes expressions i, com apunta Navarro, cal tenir en compte el context. En primer lloc, cal distingir si introdueixen una enumeració exhaustiva o una d'incompleta. També poden tenir una funció emfàtica semblant a *inclús* o *sobretot*. Finalment, en algunes ocasions, poden equivaldre a verbs com *comprendre*, *consistir* o el mateix *incloure*, entre d'altres.

Taula 4: Exemples de traducció d'*including* i *include* i anàlisi de la funció.

TS	TA	Funció
[...] and others need an intensive care unit (ICU) level of care, which may <u>include</u> needing machines to help keep the person alive.	[...] d'altres necessiten atenció a la unitat de cures intensives (UCI), que pot <u>implicar</u> l'ús de màquines per mantenir la persona viva.	Altres verbs
ICANS also has a range of symptoms, <u>including</u> mild to severe confusion, shaking, or more rarely, seizures.	L'ICANS també provoca un ventall de símptomes, <u>com ara</u> confusió lleu o greu, tremolors o, en rares ocasions, convulsions.	Enumeració incompleta
It's important to note that CAR T cells kill all cells against which they are directed, <u>including</u> normal cells.	Cal tenir en compte que les cèl·lules CAR-T destrueixen totes les cèl·lules contra les quals estan dirigides, <u>fins i tot</u> cèl·lules normals.	Èmfasi
Barriers to effective CAR-T cell therapy <u>include</u> severe life-threatening toxicities, modest anti-tumor activity, antigen	Alguns obstacles que dificulten una teràpia CAR-T eficaç <u>són</u> les toxicitats letals greus, l'activitat antitumoral moderada, l'evasió antigènica,	Enumeració incompleta

escape, restricted trafficking, and limited tumor infiltration.	la circulació restringida i la infiltració tumoral limitada.	
[...] to overcome current limitations (Table 1), <u>including</u> antigen escape, CAR-T cell trafficking, tumor infiltration, the immunosuppressive microenvironment, and CAR-T cell-associated toxicities (Fig. 1).	[...] per superar les limitacions actuals (Taula 1), <u>com són</u> l'evasió antigènica, la circulació de les cèl·lules CAR-T, la infiltració tumoral, el microambient immunosupressor i les toxicitats associades a cèl·lules CAR-T (Fig. 1).	Enumeració exhaustiva

Pacients i persones

L'ús de *patient* o *person* per referir-se a les persones que reben la teràpia CAR-T és molt diferent entre el TS divulgatiu i el TS especialitzat. En el primer, s'utilitza principalment *person* i *people*; mentre que en el segon, si ampliem la cerca a tot l'article més enllà del fragment traduït en aquest treball, trobem que només s'utilitza *patient*. Per determinar si és una característica del tipus de text i no de l'ídiolècte de cada autor, he consultat textos paral·lels i he pogut comprovar que *patient* és el terme preferit en textos especialitzats. En textos divulgatius, tot i que són més diversos i tenen més variació interna, també hi predomina l'ús de *patient*.

En català, els textos paral·lels tant divulgatius com especialitzats sobretot utilitzen *pacient*, així doncs, es podria concloure que cal utilitzar aquest terme en totes dues traduccions. Tot i això, la tria personal de l'autor del text divulgatiu ha estat de parlar de *persones*, no de *pacients*. Aquesta tria probablement està emmarcada en la sensibilització creixent del llenguatge inclusiu i en la tendència d'empoderar els usuaris de la sanitat, una qüestió que no és exclusiva del món anglosaxó. Segons Hernando (2019: 2), quan es fa referència a l'atenció sanitària, la terminologia ha anat canviant al llarg

del temps i l'ús de *pacient, usuari, client, ciutadà o persona* no ha estat estàtic. Cal tenir en compte que aquests termes no sempre han gaudit de la mateixa acceptació ni àmbit d'aplicació que els seus equivalents anglesos.

En conseqüència, com que els matisos d'aquest terme han anat evolucionant, i per destacar la particularitat del text divulgatiu, he traduït *person* i *people* per *persona/es* al text divulgatiu, malgrat que no sigui el terme predominant als textos paral·lels.

Result in

Aquesta locució verbal no es pot traduir literalment perquè segons l'entrada de *resultar* del *Diccionari de la llengua catalana* de l'IEC, en català significa «produir-se com a efecte o conseqüència» mentre que *result in* té el sentit contrari i indica que causa un efecte o conseqüència segons el *Cambridge Advanced Learner's Dictionary and Thesaurus* (Cambridge University Press). El *Diccionario crítico de dudas inglés español de medicina* (2005: 868) ofereix traduccions en castellà diverses. Tenint en compte que el català tolera menys la repetició que l'anglès (Ainaud, Espunya i Pujol, 2020: 154), he evitat utilitzar sempre la mateixa traducció a través de sinonímia i modulacions.

Taula 5: Exemples de traducció de *result in*.

TS	TA
During manufacturing, the person's normal T cells are activated, multiplied, and infected with a virus, which <u>results in</u> genetic modification that adds the CAR to the T cell.	Durant la fabricació, les cèl·lules T normals de la persona s'activen, es multipliquen i s'infecten amb un virus, fet que <u>suscita</u> una modificació genètica que afegeix el CAR a la cèl·lula T.
This usually <u>results in</u> a weak immune system for several months following treatment.	Això normalment <u>provoca</u> un afebliment del sistema immunitari durant diversos mesos després del tractament.

<p>CAR binding to target antigens expressed on the cell surface is independent from the MHC receptor <u>resulting in</u> vigorous T cell activation and powerful anti-tumor responses.</p>	<p>La unió del CAR amb els antígens diana que s'expressen a la superfície cel·lular és independent del receptor de l'MHC i <u>genera</u> una activació dels limfòcits T intensa i respostes antitumorals potents.</p>
<p>The unprecedented success of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B cell malignancies <u>resulted in</u> its approval by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2017.</p>	<p>L'èxit sense precedents de la teràpia CAR-T anti-CD19 contra neoplàsies dels limfòcits B <u>li va valdre</u> l'aprovació de l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (FDA) l'any 2017.</p>
<p>Engineering CARs to provide immunostimulatory signals have relied on IL-12 secretion, IL-15 expression, and redirecting immunosuppressive cytokines (e.g., IL-4) <u>resulting in</u> increased survival, proliferation, and antitumor activity.</p>	<p>El disseny de CAR per generar senyals immunoestimuladors s'ha basat en la secreció d'IL-12, l'expressió d'IL-15 i la redirecció de citocines immunosupressores (p. ex., IL-4) <u>que incrementen</u> la supervivència, la proliferació i l'activitat antitumoral.</p>

4.4. Semblança semàntica

Durant l'etapa de traducció, cal vigilar amb els falsos amics totals i parcials perquè hi pot haver discordança entre el significat de paraules que morfològicament són molt semblants. Igualment de perillosa és la discordança semàntica parcial entre significants molt diferents però que són equivalents en alguns contextos. Aquest problema afecta tant les unitats terminològiques com altres paraules comunes que formen col·locacions específiques d'aquest camp temàtic. En aquest subapartat veurem alguns exemples de tots dos casos.

El verb anglès *kill* sol traduir-se per *matar*, però aquesta equivalència no és absoluta, ja que en català quan es fa referència a cèl·lules s'utilitza *destruir*.

TSD: «T cells are normally responsible for killing cancerous cells and cells infected by a virus, which is why they are used in CAR T-cell therapy.»

TAD: «Les cèl·lules T són les responsables de destruir les cèl·lules canceroses i les cèl·lules infectades per virus i és per aquest motiu que s'utilitzen en la teràpia CAR-T.»

La traducció del substantiu anglès *cancer* dependrà en última instància de la funció sintàctica que desenvolupa. Quan és el nucli d'un sintagma nominal, l'he traduït pel seu cognat *càncer*. En canvi, quan funciona com un modificador d'un altre substantiu, hi ha diverses opcions com *cancerós*, *oncològic* i *tumor maligne*. Alguns exemples són la traducció de *cancer cells* per *cèl·lules canceroses*, *cancer treatment* per *tractament oncològic* o *brain cancer* per *tumor cerebral maligne*, algunes de les quals són equivalències terminològiques normalitzades pel TERMCAT.

El verb *collect* i els seus derivats no s'haurien de traduir per *col·leccionar* o *recollir* quan es fa referència a l'extracció de cèl·lules (Navarro, 2005: 201). És més adient optar per *extraure* o, com he preferit a la meua traducció, *obtenir*.

Cal anar amb compte amb el verb *engineer* i els seus derivats perquè no s'haurien de traduir amb paraules que continguin el lexema *enginy*, com *enginyar* o *enginyeria*. *Engineered* sovint s'utilitza com un escurçament de *genetically-engineered* (Navarro, 2005: 326), que terminològicament és equivalent a *modificat genèticament*. Malgrat això, en algunes ocasions, és més apropiat optar per derivats de *disseny*:

TSE: CARs are engineered synthetic receptors that function [...].

TAE: Els receptors de l'antigen quimèric (CAR) són receptors sintètics modificats genèticament la funció dels quals és [...].

TSE: In order to overcome these significant challenges, innovative strategies and approaches to engineer more powerful CAR-T cells [...].

TAE: Per tal de superar aquests obstacles notables, calen estratègies i enfocaments innovadors per dissenyar cèl·lules CAR-T més potents [...].

4.5. Convencions

Per acabar l'anàlisi traductològica, ens fixarem en les convencions ortotipogràfiques que cal tenir en compte en la traducció anglès-català. En tota publicació escrita cal seguir les convencions ortotipogràfiques de les guies d'estil de l'empresa o institució per la qual es fa la traducció, sobretot en registres formals. En aquest treball he seguit els criteris de la UOC i, quan els primers no es pronuncien sobre un tema, del *Manual d'estil* de l'IEC.

Numerals

Al TSD hi ha diversos numerals escrits amb xifres. Al TAD, en canvi, els he escrit amb lletres en tots els casos d'acord amb els criteris de la UOC: ho recomanen en textos generals quan es tracta de numerals formats per un sol mot. En podem trobar algun exemple a la taula 6:

Taula 6: Exemples de numerals.

TSD	TAD
This CAR protein is actually made up of <u>3</u> other proteins: <u>1</u> protein that recognizes antigens on the cancer cell and <u>2</u> proteins that signal [...].	Aquesta proteïna CAR, de fet, està composta de <u>tres</u> altres proteïnes: <u>una</u> proteïna que reconeix els antigens de la cèl·lula cancerosa i <u>dues</u> proteïnes que envien senyals [...].
[...] a short course of chemotherapy called lymphodepletion is given over <u>2</u> to <u>3</u> days [...].	[...] s'administra un tractament curt de quimioteràpia anomenat limfodepleció durant <u>dos</u> o <u>tres</u> dies [...].

Ús de cursiva

D'acord amb els criteris estilístics de la UOC, cal utilitzar la cursiva quan una lletra, paraula o frase és «objecte de consideració metalingüística». Com que la funció principal del text divulgatiu és explicativa i tracta d'un tema que requereix vocabulari especialitzat, hi ha definicions en abundància dels termes en qüestió i quan s'anomenen els termes es fa amb intenció metalingüística.

Taula 7: Exemples d'ús metalingüístic.

TSD	TAD
One of these cells is called a <u>lymphocyte</u> , which is a type of white blood cell that works to fight infection.	Una d'aquestes cèl·lules s'anomena <u>limfòcit</u> , que és un tipus de glòbul blanc que treballa per combatre les infeccions.
These signalling proteins are called <u>cytokines</u> .	Aquestes proteïnes senyalitzadores s'anomenen <u>citocines</u> .

Conjunció *i/o*

El TSD conté la conjunció *and/or*, que segons Fernando Navarro (p. 47-48) havia sigut molt criticada pels gramàtics anglesos encara que es va imposar en el llenguatge informal i els textos científics. Actualment, fins i tot disposa d'entrada als diccionaris que formen el Cambridge Dictionary i no en limita l'ús. Per traduir-la al català vaig seguir el criteri de la *fitxa 6705/2* de l'Optimot, segons la qual la conjunció equivalent *i/o* només és adequada en textos sintètics. En cas contrari, recomana utilitzar la conjunció disjuntiva *o*:

TSD: Some people only experience a high-grade fever, some have low blood pressure and/or low oxygen levels [...].

TAD: Algunes persones només pateixen febre elevada, altres hipotensió arterial o nivells baixos d'oxigen [...].

5. Conclusions

Un cop acabada l'anàlisi podem afirmar que s'han complert els objectius del treball. He pogut observar que el registre dels dos textos és molt semblant lingüísticament perquè malgrat que l'article de revisió és més especialitzat, tots dos textos contenen terminologia i el nivell de formalitat és semblant. Es diferencien principalment en el fet que el TE conté terminologia que no apareix al TD que és més especialitzada i que hi podem detectar certa fraseologia característica dels textos mèdics expositius que també és present en textos menys especialitzats, però amb menor freqüència.

Pel que fa als reptes que planteja la traducció mèdica divulgativa i l'especialitzada i les estratègies per resoldre'ls, he pogut comprovar que les principals diferències estan directament relacionades amb el tenor i les restriccions que imposen els gèneres textuais. Tot i que hi ha terminologia tant al TE com al TD, al TD es parteix de la base que el destinatari pot desconèixer-la i, per això, sempre va acompanyada d'explicacions en forma de definicions i desplegaments de sigles. Per contra, al TE s'assumeix que el destinatari té coneixements especialitzats que fan innecessàries aquestes explicacions. D'altra banda, el format dels articles de revisió científics està molt definit i les necessitats de cadascun dels apartats en què es divideixen afecten les estratègies de traducció.

En relació amb la traducció, gràcies a aquest treball he pogut detectar que el patró d'ús d'alguns sinònims complementaris en anglès no sempre coincideix amb els equivalents formats per traducció literal en català. En anglès és més comú utilitzar termes i vocabulari aparentment més quotidià que en català i en podem trobar exemples fins i tot als textos paral·lels especialitzats. En canvi, en català hi ha un predomini absolut dels termes més especialitzats i aquests solen ser majoritaris fins i tot en textos paral·lels divulgatius. D'altra banda, he pogut comprovar que els falsos amics són un perill que afecten els textos divulgatius i especialitzats per igual i que per evitar fer traduccions errònies és essencial entendre el text i consultar materials de referència i textos paral·lels.

Finalment, en el marc de les convencions ortotipogràfiques, cal tenir en compte que són diferents entre l'anglès i el català, encara que el traductor s'ha de regir pels criteris que estableixi qui fa l'encàrrec. De tota manera, amb les necessitats dels textos concrets d'aquest treball, no he trobat criteris diferents en català quant al tipus textual.

Per acabar, hi ha un seguit de qüestions que m'he plantejat al llarg d'aquest treball que no he analitzat aquí perquè els textos triats no oferien l'oportunitat d'examinar-les o perquè l'abast del treball és limitat. D'una banda, em pregunto si en altres àmbits de coneixement, fins i tot dins la literatura mèdica, hauria trobat més diferències de registre entre els textos divulgatius i especialitzats.

D'altra banda, no puc ignorar el fet que per resoldre alguns dels reptes traductològics he hagut de recórrer a recursos lingüístics amb una tercera llengua, el castellà. Sense ànims de desmerèixer els recursos dels serveis lingüístics del Canal Salut de la Generalitat de Catalunya i els diccionaris terminològics accessibles a través del Cercaterm (sobretot el *Diccionari enciclopèdic de medicina*), l'oferta de recursos en català és remarcablement limitada, si la comparem amb altres llengües no minoritàries. La disponibilitat de textos paral·lels també se'n veu afectada per bé que si es compara amb altres àmbits de coneixement especialitzat, la traducció mèdica està en una situació prou bona, com he pogut comprovar al llarg del grau. Penso que seria interessant investigar l'efecte que té aquest desajust en la traducció especialitzada cap al català.

6. Bibliografia

- Alfaro, V. (2008). Apartats principals d'un article científic. *Quaderns de la Fundació Dr. Antoni Esteve*, 15, 43-56.
- Ara. (2023, maig 4). Sant Pau prova una nova immunoteràpia contra limfomes. *Ara*, p. 15.
- Bacco, S. (2022). La traducción científico-técnica: nuevas miradas que nos acercan más a su mejor ejercicio. *Nueva ReCIT: Revista*, 5(Especial)
- Barnaclinic+. (s.d.). CAR-T. Recuperat de <https://www.barnaclinic.com/ca/hematologia/car-t/>
- Barquineró, J. (2020). Premi Nobel de Fisiologia o Medicina 2018. El Premi Nobel 2018 guardona la immunoteràpia del càncer. *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 70, 87-89.
- Bertran, M. (2022, desembre 21). Barcelona serà la seu d'un assaig clínic únic al món sobre la leucèmia. *Notícies 324*. Recuperat 1 maig 2023, de <https://www.ccma.cat/324/barcelona-sera-la-seu-dun-assaig-clinic-unic-al-mon-sobre-la-leucemia/noticia/3203186/>
- Cabré, M. T. (2005). El discurs especialitzat o la variació funcional determinada per la temàtica: noves perspectives. Dins *La terminología: representación y comunicación: elementos para una teoría de base comunicativa y otros artículos* (162-187). Barcelona: Institut Universitari de Lingüística Aplicada.
- Cabré, M. T., Domènech, O., i Estopà, R. (2018). L'objecte d'estudi de la terminologia: la unitat terminològica. Dins *La terminologia avui: termes, textos i aplicacions* (pp. 67-88). Editorial UOC.
- Cambridge University Press & Assessment. (s.d.) *Cambridge Dictionary: English Dictionary* [en línia]. Recuperat de <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/>

- Díaz, J. A. (2001). La terminología médica: diversidad, norma y uso. *Panace@*, 2(4), 40-46.
- Espectura dels numerals. (s.d.) Recuperat de <https://www.uoc.edu/portal/ca/servei-linguistic/convencions/espectura-numerals/index.html>
- Fernández, A. (2018). *Contrastive Lexical Analysis* [Apunts acadèmics]. FUOC.
- Fernández, S., Obach, M. i Riera, P. (2020). Medicina de precisió: de la població a l'individu. *Butlletí d'informació terapèutica*, 31(9), 57-64.
- Fundació Internacional Josep Carreras. (2021). *Sant Pau administra el primer CAR-T de producció pròpia per a limfoma de Hodgkin i no-Hodgkin T d'Europa*. Recuperat de <https://www.fcarreras.org/ca/CAR-T%20CD30>
- Hernando, P. (2019). Les unitats d'atenció a l'usuari: una qüestió de qualitat? *Annals de Medicina*, 102(1), 2-4.
- Institut d'Estudis Catalans, Fundació Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears, Enciclopèdia Catalana, Centre de Terminologia del TERMCAT, Catalunya. Departament de Salut. *Diccionari enciclopèdic de medicina (DEMCAT): Versió de treball* [en línia]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia, cop. 2015-2021 (Diccionaris en Línia). Recuperat de <https://www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/183>
- Institut d'Estudis Catalans. (s.d.) *Diccionari de la llengua catalana* (2a ed.) [en línia]. Recuperat de <https://dlc.iec.cat/>
- López, C. I. (2000). Tipologies textuales y géneros en la normalización terminológica y ortotipográfica de la traducción médica. *Terminologie et traduction*, 3, 95-115.
- Mestres, J. M., Costa, J., Oliva, M., i Fité, r. (2019). *Manual d'estil: La redacció i l'edició* [recurs electrònic] (5a ed.). Barcelona: Institut d'Estudis Catalans.

- Molina, L. i Hurtado, A. (2002). Translation Techniques Revisited: A Dynamic and Functionalist Approach. *Meta*, 47(4), 498-512.
- Montalt, V., Zethsen, K. i Karwacka, W. (2018). La traducció mèdica al segle XXI - reptes i tendències. *MonTI*, 10, 9-25.
- Muñoz-Miquel, A. (2016). La traducción médica como especialidad académica: Algunos rasgos definitorios. *Hermeneus: Revista de la Facultad de Traducción e Interpretación de Soria* (18), 235-267.
- Navarro, Fernando. (2005). Diversos epígrafs. Dins *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* (2a ed.). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- Portell, C. (2021, juny 17). How Does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer? [Entrada blog]. Recuperat de <https://www.cancer.net/blog/2021-06/how-does-car-t-cell-therapy-work-treating-cancer>
- Programa d'harmonització farmacoterapèutica. (2019). *Tisagenlecleucel per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda*. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
- Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española* (23a ed.) [en línia]. Recuperat de <https://dle.rae.es/>
- Ribera, J. (2020). Leucèmia aguda limfoblàstica de l'adult. Què hem fet des del grup cooperatiu PETHEMA? *Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*, 35(4), 177-184.
- Sterner, R. C. i Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, 11, 69. doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7
- TERMCAT, Centre de terminologia. (s.d.) *Terminologia del càncer* [en línia]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia, cop. 2018. (Diccionaris en línia). Recuperat 9 abril 2023 de <https://www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/258>

7. Annexos

7.1. Text de sortida divulgatiu: *How Does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?*

How Does CAR T-Cell Therapy Work in Treating Cancer?

June 17, 2021 · Craig A. Portell, MD

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a type of [immunotherapy](#) that modifies a person with cancer's immune system so it is more effective at finding and destroying cancer cells. A person's immune system is very complex and involves many different types of cells and systems throughout the body. One of these cells is called a lymphocyte, which is a type of white blood cell that works to fight infection. There are several types of lymphocytes, one of which is called a T cell. T cells are normally responsible for killing cancerous cells and cells infected by a virus, which is why they are used in CAR T-cell therapy. Cancer cells are known to hide from the normal immune system, but through CAR T-cell therapy, scientists are able to make T cells better equipped to find and kill some cancer cells.

How does CAR T-cell therapy work?

CAR T-cell therapy makes T cells focus their attention toward a substance the body thinks is harmful called an antigen, which is found on the surface of specific cancer cells. In the manufacturing of CAR T cells, a protein is added to the T cell's surface to help them achieve this focus. This protein is called a chimeric antigen receptor, or CAR. This CAR protein is actually made up of 3 other proteins: 1 protein that recognizes antigens on the cancer cell and 2 proteins that signal the T cell to activate when that first protein attaches to an antigen on the cancer cell. When a T cell has a CAR added to it, it is called a "CAR T cell." CAR T cells work by floating around the body and looking for cells that carry the antigen programmed into the CAR protein, like certain cancer cells.

When a CAR T cell comes in contact with an antigen on a cancer cell, it activates. Activated CAR T cells multiply and signal to other parts of the immune system to come to the site of the cancer cell. These signaling proteins are called cytokines. All of these cytokines and activated T cells then cause significant inflammation focused at the cancer cell, which causes the cancer cell to die. If all of the cancer cells die, the cancer can become in remission, which means the cancer has disappeared either temporarily or permanently.

What is it like when a person receives CAR T-cell therapy?

First, a person with cancer must be referred to a specialized center for this type of therapy. Then, their T cells need to be collected. It is important to know that T cells are often affected by previous cancer treatments and may not be as healthy because of those treatments. Ideally, T cells are as healthy as possible when they are made into CAR T cells. This often means the collection of a person's T cells needs to be done during a pause in treatment. This means the doctor must carefully make sure that the cancer will not be too active or cause too many symptoms while treatment is paused, so as many healthy T cells are collected as possible. For some types of cancer, this is the most difficult part of the process, and some people may not be eligible for CAR T-cell therapy because of it.

Once a certain amount of time passes without treatment, the T cells are collected through a process called apheresis. During apheresis, the person's blood is circulated through a machine that filters out T cells and gives the rest of the blood back to the person. These cells are then sent to a manufacturer to be created into CAR T cells, which typically takes about 3 to 6 weeks. During manufacturing, the person's normal T cells are activated, multiplied, and infected with a virus, which results in genetic modification that adds the CAR to the T cell. The CAR T cells are then frozen and shipped back to the person with cancer's doctor. While waiting for manufacturing to be complete, the person's regular cancer treatment can resume.

Before the doctor infuses the CAR T cells into the person with cancer, a short course of chemotherapy called lymphodepletion is given over 2 to 3 days so the normal immune system does not think the CAR T-cells are abnormal and reject them. Then, the CAR T cells are taken out of the freezer, thawed, and infused through the blood, much like a blood transfusion.

This is when the CAR T cells start their activity. They circulate around the body finding cancer cells, activating, multiplying, using cytokines to call in backup, and killing the cancer.

What are common side effects of CAR T-cell therapy?

Too much activation of the immune system, which is called cytokine release syndrome (CRS), can be very harmful to the person with cancer. CRS is typically seen within a few days to 2 weeks after CAR T-cell infusion and stops within days to weeks. CRS affects people receiving CAR T-cell therapy on a wide spectrum. Some people only experience a high-grade fever, some have low blood pressure and/or low oxygen levels, and others need an intensive care unit (ICU) level of care, which may include needing machines to help keep the person alive. However, doctors have become much better at controlling CRS, so being admitted to the ICU after CAR T-cell therapy is not as common. A drug called tocilizumab, which turns off an important cytokine called IL-6, has improved care for CRS. However, CRS is still a risk of CAR T-cell therapy and can be very serious.

Sometimes during CAR T-cell therapy, the cytokines can also affect the brain, causing a symptom called immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). ICANS also has a range of symptoms, including mild to severe confusion, shaking, or more rarely, seizures. It can also create memory loss. ICANS is almost always associated with CRS and typically occurs later than CRS, usually within 1 to 4 weeks after CAR T-cell infusion. ICANS is reversible, though some symptoms may take longer to resolve.

After about 2 to 4 weeks following a CAR T-cell infusion, the person with cancer is typically “out of the woods” for more severe complications. However, they must still stay near the treatment center for close observation for a period of time as required by their doctor. After about 3 months, the doctor will check to see if the CAR T cells worked.

It's important to note that CAR T cells kill all cells against which they are directed, including normal cells. This usually results in a weak immune system for several months following treatment. This may lead to rare types of infections usually seen in people with severe immunodeficiencies. A person receiving CAR T-cell therapy must be particularly cautious in this stage of recovery and report a fever or other symptoms to their doctor.

7.2. Text de sortida especialitzat: *CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies*

CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies

Robert C. Sterner & Rosalie M. Sterner

Abstract

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy is a revolutionary new pillar in cancer treatment. Although treatment with CAR-T cells has produced remarkable clinical responses with certain subsets of B cell leukemia or lymphoma, many challenges limit the therapeutic efficacy of CAR-T cells in solid tumors and hematological malignancies. Barriers to effective CAR-T cell therapy include severe life-threatening toxicities, modest anti-tumor activity, antigen escape, restricted trafficking, and limited tumor infiltration. In addition, the host and tumor microenvironment interactions with CAR-T cells critically alter CAR-T cell function. Furthermore, a complex workforce is required to develop and implement these treatments. In order to overcome these significant challenges, innovative strategies and approaches to engineer more powerful CAR-T cells with improved anti-tumor activity and decreased toxicity are necessary. In this review, we discuss recent innovations in CAR-T cell engineering to improve clinical efficacy in both hematological malignancy and solid tumors and strategies to overcome limitations of CAR-T cell therapy in both hematological malignancy and solid tumors.

Introduction

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has been revolutionary as it has produced remarkably effective and durable clinical responses¹. CARs are engineered synthetic receptors that function to redirect lymphocytes, most commonly T cells, to recognize and eliminate cells

expressing a specific target antigen. CAR binding to target antigens expressed on the cell surface is independent from the MHC receptor resulting in vigorous T cell activation and powerful anti-tumor responses². The unprecedented success of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B cell malignancies resulted in its approval by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2017^{3,4,5}. However, there are major limitations to CAR-T cell therapy that still must be addressed including life-threatening CAR-T cell-associated toxicities, limited efficacy against solid tumors, inhibition and resistance in B cell malignancies, antigen escape, limited persistence, poor trafficking and tumor infiltration, and the immunosuppressive microenvironment. In addition, the workforce must adapt to meet the needs of this growing and evolving field by developing educational programs to train a workforce⁶. Many approaches including combining CAR-T cell therapy with other anticancer therapies or employing innovative CAR engineering strategies to improve anti-tumor efficacy, expand clinical efficacy, and limit toxicities have been proposed. In this review, we discuss recent innovations in CAR-T cell engineering to improve clinical efficacy in both hematological malignancy and solid tumors and strategies to overcome current limitations (Table 1), including antigen escape, CAR-T cell trafficking, tumor infiltration, the immunosuppressive microenvironment, and CAR-T cell-associated toxicities (Fig. 1).

Table 1 CAR-T cell therapy current limitations and potential strategies.

Limitations of CAR-T cell therapy	Potential strategies
Antigen escape	<p>Targeting multiple antigens (dual or tandem CARs)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Preliminary clinical trial results of CD19/CD22 targeted CARs for treatment of ALL/DLBCL and CD19/BCMA targeted for multiple myeloma have demonstrated promising efficacy⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹. •Solid tumor: HER2 /IL13Ra2 (glioblastoma) and HER2/MUC1 (breast cancer) CARs produce superior

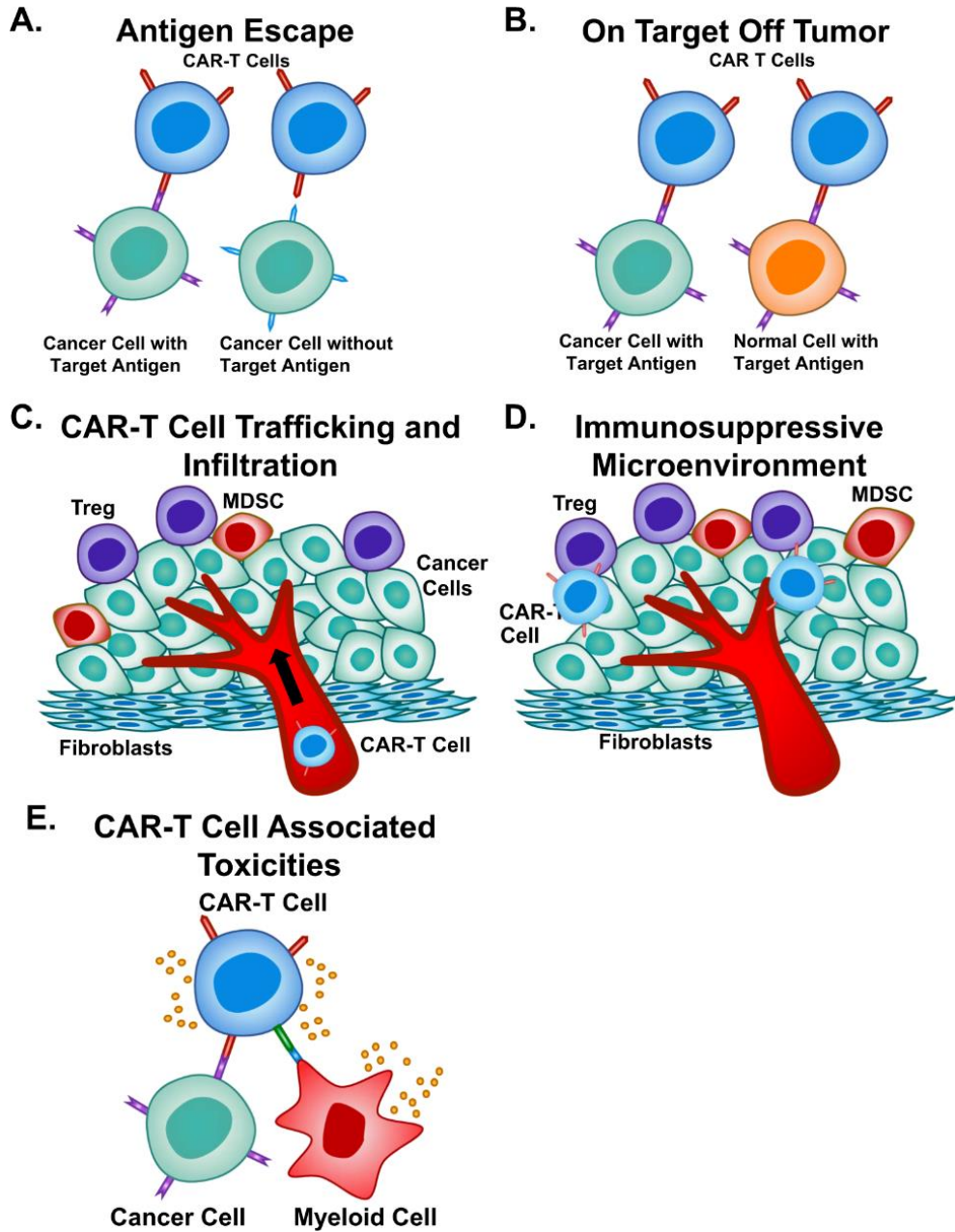
Limitations of CAR-T cell therapy	Potential strategies
	<p>antitumor responses compared to single target therapy^{28,52}.</p>
<p>On-target off-tumor effects</p>	<p>Targeting tumor-restricted post-translational modifications</p> <ul style="list-style-type: none"> •Four major CAR-T cell targets have been investigated: TAG72²⁸, B7-H3^{55,56}, MUC1¹⁶, and MUC16^{57,58}.
<p>CAR-T cell trafficking and tumor infiltration</p>	<p>Local administration vs systemic delivery</p> <ul style="list-style-type: none"> •Superior therapeutic efficacy of intrapleural⁶³ and intraventricular^{61,62} injection of CAR-T cells in mesothelioma and glioblastoma/brain cancer patients, respectively. <p>Expressing chemokine receptors on CAR-T cells that match and respond to tumor-derived chemokines</p> <ul style="list-style-type: none"> •Integrin $\alpha\beta 6$-CAR-T cells modified to express CXCR2 or CAR-T cells overexpressing CXCR1/CXCR2 enhance trafficking and significantly improve antitumor efficacy^{64,65,66}. <p>Engineering CAR-T cells to enhance penetration through physical barriers (tumor stroma)</p> <ul style="list-style-type: none"> •CAR-T cells that express heparanase or fibroblast activation protein targeted CAR-T cells have shown enhanced infiltration and antitumor activity^{68,69}.
<p>Immunosuppressive microenvironment</p>	<p>Combination immunotherapy with CAR-T cells and checkpoint blockade</p> <ul style="list-style-type: none"> •In hematological malignancy, combination PD-1 blockade and CD19 CAR-T cell therapy in B-ALL patients improved outcomes and improved CAR-T cell persistence⁷³.

Limitations of CAR-T cell therapy	Potential strategies
	<ul style="list-style-type: none"> •In solid tumors, many studies are currently evaluating combination therapy⁷¹⁻⁷⁴. <p>Engineering CAR-T cells to provide immunostimulatory signals in the form of cytokines or CARs resistant to immunosuppressive factors.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Engineering CARs to provide immunostimulatory signals have relied on IL-12 secretion⁷⁸, IL-15 expression⁷⁹, and redirecting immunosuppressive cytokines (e.g., IL-4) resulting in increased survival, proliferation, and antitumor activity⁸⁰. •CARs resistant to immunosuppressive factors in the hostile tumor microenvironment such as TGF β-mediated inhibitory signals have been developed⁷⁶.
CAR-T cell-associated toxicities	<p>Altering CAR structure to ameliorate toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> •Decreasing CAR antigen-binding domain affinity to micromolar affinity⁹. •Cytokine secretion can be modulated by modifying the CAR hinge and transmembrane regions⁹³. •Tailoring the costimulatory domain based on tumor type, tumor burden, antigen density, target antigen–antigen binding domain pair, and concerns of toxicity⁹⁴. •CAR immunogenicity can be decreased by utilizing human/humanized antibody fragments instead of murine-derived CARs²⁵⁻⁹⁵⁻⁹⁶. <p>Modifying CAR transduced T cells and neurotoxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inhibition of macrophage activating and monocyte activating cytokine GM-CSF with lenzilumab decreases

Limitations of CAR-T cell therapy	Potential strategies
	<p>CRS and neurotoxicity and increases CAR-T cell activity⁸⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹.</p> <ul style="list-style-type: none"> •IL-1 receptor antagonists reduce a form of neuroinflammation in leukemia/lymphoma mouse models¹⁰². <p>CAR "off-switches".</p> <ul style="list-style-type: none"> •CAR constructs engineered to express CD20 facilitate depletion of CAR-T cells via rituximab treatment¹⁰⁴. •Dasatinib treatment has exciting potential as it provides temporary inhibition of CAR-T cell function and could allow for rescue therapy after toxicities have subsided¹⁰⁷.

Summary of major limitations of CAR-T cell therapy and potential strategies to overcome limitations.

Fig. 1: Limitations of CAR-T Cell Therapy.



CAR Structure

CARs are modular synthetic receptors that consist of four main components: (1) an extracellular target antigen-binding domain, (2) a hinge region, (3) a transmembrane domain, and (4) one or more intracellular signaling domains. Here we will discuss the current principles underlying CAR design.