



### Avances en inmunoterapia para leucemia linfocítica aguda: integración de terapias con células car-T y otras estrategias inmunológicas

Advances in Immunotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Integration of CAR-T Cell Therapies and Other Immunological Strategies

Vladimir Moreta <sup>1</sup>, Daniela Rosero <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador; [vmoreta3692@uta.edu.ec](mailto:vmoreta3692@uta.edu.ec);

<sup>2</sup> Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador;

\* Correspondence: [da.roserof@uta.edu.ec](mailto:da.roserof@uta.edu.ec)



---

### RESUMEN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un tipo de cáncer de la sangre que afecta a la médula ósea y la sangre. Aunque la quimioterapia es el tratamiento principal, la inmunoterapia ha surgido como una alternativa prometedora, especialmente para pacientes con enfermedad refractaria o recurrente. La inmunoterapia utiliza el propio sistema inmunológico del cuerpo para combatir el cáncer. Existen diferentes tipos de inmunoterapia para la LLA, como los anticuerpos monoclonales (Rituximab), los inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) y la terapia de células CAR-T (Tisagenlecleucel). Estas terapias han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la LLA, con tasas de remisión superiores al 80% en algunos casos. Sin embargo, aún existen desafíos como la resistencia al tratamiento, los efectos secundarios y el alto costo.

Las investigaciones futuras se centran en desarrollar estrategias para superar la resistencia tumoral, mejorar la eficacia y seguridad de las inmunoterapias, y hacerlas más accesibles a los pacientes. La combinación de diferentes inmunoterapias y la integración con la quimioterapia tradicional son áreas de investigación activa. A pesar de los desafíos, la inmunoterapia ofrece esperanza para mejorar los resultados en pacientes con LLA.

**Palabras claves:** Leucemia linfocítica aguda, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunitario, células CAR-T, resistencia tumoral, anticuerpos biespecíficos, conjugados anticuerpo-fármaco, enfermedad residual mínima, clasificación de la LLA.

### ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a type of blood cancer that affects the bone marrow and blood. Although chemotherapy is the main treatment, immunotherapy has emerged as a promising alternative, especially for patients with refractory or recurrent disease. Immunotherapy uses the body's own immune system

to fight cancer. There are different types of immunotherapies for ALL, such as monoclonal antibodies (Rituximab), immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), and CAR-T cell therapy (Tisagenlecleucel). These therapies have been shown to be effective in treating ALL, with remission rates greater than 80% in some cases. However, challenges remain, such as resistance to treatment, side effects, and high cost.

Future research focuses on developing strategies to overcome tumor resistance, improve the efficacy and safety of immunotherapies, and make them more accessible to patients. Combining different immunotherapies and integrating them with traditional chemotherapy are active areas of research. Despite the challenges, immunotherapy offers hope for improving outcomes in patients with ALL.

**Keywords.** Acute lymphoblastic leukemia, immunotherapy, monoclonal antibodies, immune checkpoint inhibitors, CAR-T cells, tumor resistance, bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, minimal residual disease, ALL classification.

---

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica o linfoblástica aguda (LLA, acute lymphoblastic leukemia) es una neoplasia hematológica altamente agresiva; según datos del National Cancer Institute (NCI) en los primeros siete meses de 2024, se reportaron 6550 casos nuevos y alrededor de 1330 decesos solo en los Estados Unidos <sup>1,2</sup>.

La LLA compromete la línea celular linfoide en la médula ósea, generando una sobreproducción de sus formas inmaduras, capaces de invadir sangre periférica, órganos como el bazo, los testículos, hígado y el propio sistema nervioso central (SNC) <sup>2</sup>. Esta enfermedad predomina en niños y con menor frecuencia afecta a adultos; sin embargo, según la American Cancer Society, 4 de cada 5 adultos con leucemia linfocítica aguda, muere <sup>1-3</sup>.

Dentro de la ALL se diferencian principalmente 2 clasificaciones; la primera basada en el fenotipo inmunológico relacionado con la expresión de distintos Clúster de diferenciación (CD) y la segunda construida a partir del perfil citogenético, como la presencia del cromosoma filadelfia (BCR-ABL1) o mutaciones en genes como TP53 e IKZF1; no obstante, en base a la afección de la línea celular se distingue principalmente a la ALL de linfocitos B (ALL-B) y a la ALL de linfocitos T (ALL-T) <sup>4-7</sup>.

El tratamiento de los trastornos oncohematológicos como la LLA ha sido uno de lo más estudiados debido a la alta agresividad de la enfermedad; lo que lleva a los investigadores a diseñar nuevos regímenes quimioterapéuticos de primera línea, a modificarlos debido a la evasión tumoral y toxicidad, así como evaluar nuevas combinaciones <sup>4,5</sup>. A pesar de esto, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo desfavorable sobre todo en aquellos con enfermedad refractaria o recurrente (r/r). Estos resultados subrayan la necesidad de opciones terapéuticas más eficaces, donde la inmunoterapia ha demostrado un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo, incluso en poblaciones de alto riesgo <sup>3,4</sup>.

El presente artículo tiene como propósito analizar los avances más recientes en inmunoterapia para la LLA, enfocándose en la integración de la terapia con células CAR-T, el entendimiento de los mecanismos de resistencia tumoral y la evaluación de ensayos clínicos, ofreciendo una visión profunda sobre las nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

---

## DESARROLLO

La exacerbada proliferación de linfoblastos en médula ósea, en un corto período de tiempo hacen de la LLA una de las neoplasias oncohematológicas más agresivas; frecuentemente está asociada a la comunidad pediátrica; sin embargo, aproximadamente el 40% del total de casos corresponde a adultos donde es más letal <sup>1,2,8</sup>.

Los criterios para la clasificación de esta enfermedad están ligados al perfil inmunofenotípico, citogenético y molecular como se describe en la tabla 1 y 2<sup>2,3,9</sup>.

Clasificación	Estadio de maduración	Marcadores Inmunofenotípicos	Ref
LLA-B	Pro-B	CD19, CD22, CD79a, HLA-Dr, TdT <sup>+</sup>	(3,4,9–12)
	Pre-B temprana	CD10, CD19, CD22, CD79a, HLA-Dr, TdT <sup>+</sup>	
	Pre-B	CD10 (+/-), CD19, HLA-Dr, TdT <sup>+</sup> , cIgM	
LLA-T	Precursor T temprano (ETP)	CD7, CD3 c, CD2 (+/-), CD5 (+/-)	
	Pro-T	CD3 c, CD7, CD34 (+/-)	
	Pre-T	CD3 c, CD7, CD2, CD5, CD34 (+/-)	
	T cortical	CD1a, CD3 c/s, CD7, CD2, CD5, CD4, CD8	
	T maduro	CD3 c/s, CD7, CD2, CD5, (CD4 <sup>-</sup> /CD8 <sup>+</sup> ) o (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>-</sup> )	

**Tabla 1. Clasificación de la LLA en base al perfil inmunofenotípico. LLA-B: leucemia linfocítica aguda de células B, LLA-T: leucemia linfocítica de células T, CD: cluster de diferenciación, cIgM: inmunoglobulina M citoplasmática, HLA: antígeno leucocitario humano, TdT: enzima terminal nucleotidil transferasa.**

Clasificación	Clasificación	Alteraciones moleculares (perfil citogenético)	Ref
LLA-B	Translocaciones	BCR-ABL1 (t9:22) (q34, q11.2) cromosoma Filadelfia positivo (Ph <sup>+</sup> ) BCR-ABL1 similar a Ph (Ph-like) ETV6::RUNX1 (t12;21) (p13;q22) TCF3::PBX1 (t1;19) (q23;p13) IGH::IL3 (t5;14) MLL-AF4 (t4;11) (q21;q23) KMT2A t(v;11q23.3)	(4,7,12–14)

	Reordenamientos	P80R, MYC, NUTM1.	
	Factores de transcripción	DUX4, MEF2D, HLF, ZNF384, IKZF1, PAX5.	
	Alteraciones cromosómicas	Hiperdiploidía (> 50 cromosomas), Hipodiploidía (< 45 cromosomas), iAMP21	
LLA-T	Variantes	Variante no específica de ETP (Precusores tempranos de células T) Variante no específica de T maduro	(7,15)
	Factores de transcripción	ETV6, GATA3, HOXA, RUNX1, WT1	
	Reordenamientos	KMT2Ar, NUP98r, NUP218r, MLLT10r, MEF2C	

**Tabla 2. Clasificación de la LLA en base al perfil citogenético-molecular**

### Tratamiento de primera línea para LLA

El tratamiento de la LLA está dividido en tres etapas (inducción, consolidación y mantenimiento); en la primera etapa se busca eliminar la mayor cantidad de células leucémicas posibles con el objetivo de alcanzar una remisión completa (RC); seguidamente la fase de consolidación se enfoca en la eliminación del residuo de células neoplásicas, conocida también como enfermedad mínima residual (ERM), principal factor pronóstico de recaídas. Finalmente, la etapa de mantenimiento busca conservar el estado de remisión de forma prolongada, con el objetivo de lograr una mayor supervivencia global (SG) a largo plazo <sup>1,4</sup>.

Actualmente varios regímenes de tratamiento para la LLA son aplicados en el mundo y su uso varía en base a diversas condiciones del paciente como el subtipo específico de LLA, edad y respuesta a la quimioterapia estándar (QE) de inducción <sup>5,14</sup>. Dentro de los protocolos de QE más frecuentes están: régimen VPAD (vincristina - prednisona - asparaginasa - daunorrubicina), BMF (vincristina - prednisona - daunorrubicina - ciclofosfamida - asparaginasa - metotrexato - 6-mercaptopurina - citarabina - PEG-ASP (polietilenglicol - asparaginasa), Hyper CVAD de 2 ciclos (A: ciclofosfamida - vincristina, doxorubicina adriamicina - dexametasona) (B: metotrexato - citarabina), FLAG-IDA (fludarabina - citarabina - idarubicina), POMP (6-mercaptopurina - vincristina - metotrexato - prednisona), entre otros. A este grupo de regímenes terapéuticos se les unen las terapias dirigidas como los TKIs (inhibidores de tirosina quinasa) como imatinib, dasatinib y ponatinib <sup>4,5,11,16-21</sup>.

Estos tratamientos de primera línea logran remisiones completas (RC) considerables, sobre todo en pacientes con LLA de bajo riesgo (véase tabla 3); sin embargo, el panorama de aquellos individuos de alto riesgo es precario ya que muchos son refractarios al tratamiento de inducción o a su vez recaen tras la primera remisión, mostrando tasas de supervivencia global (SG) a largo plazo (3 años) inferiores al 10% <sup>4,5,11,16-20</sup>.

En este contexto, la resistencia tumoral frente a la QE influye en la seguridad y efectividad de estos tratamientos. Dentro de los mecanismos de quimiorresistencia, se distinguen:

- Cambios en la regulación del ciclo celular
- Sobreexpresión de transportadores transmembranales
- Sistemas metabólicos adaptativos capaces de evadir la muerte celular
- Teoría de las células madre Leucémicas (LSCs, Leukemia Stem Cells) <sup>22,23</sup>.

Las LSCs presentan capacidad de auto-renovación, diferenciación y mayor resistencia al estrés ambiental. También son capaces de permanecer en un estado de quiescencia o reposo; lo cual les confiere protección frente a tratamientos dirigidos solo a células leucémicas en división celular activa <sup>22</sup>.

De esta manera la inmunoterapia surge como una opción terapéutica en pos de eliminar las barreras a los tratamientos convencionales y lograr mejorar los resultados clínicos en pacientes con LLA.

Además, los fármacos empleados en los distintos regímenes quimioterapéuticos son capaces de generar ciertos eventos adversos (EA) en los pacientes (véase tabla 3), mismos que pueden generar consecuencias a corto y largo plazo debido a su acción no selectiva sobre células de rápida división.

### Enfermedad Residual Mínima (ERM)

El tratamiento de pacientes con LLA va de la mano de un seguimiento minucioso de sus resultados, mediante la evaluación de ciertas variables como la monitorización cuantitativa de la ERM; con el objetivo de obtener datos empíricos que permitan estratificar el riesgo de recaída <sup>24,25</sup>.

El conocer la carga residual de células leucémicas postratamiento de inducción no solo sirve como indicador pronóstico; sino que también es un determinante prematuro de la eficacia terapéutica. Por ello cuantificar su valor permite a los médicos reajustar las estrategias en base a la respuesta del organismo de cada paciente, lo que en teoría ayuda a tener una mayor eficacia en el manejo clínico <sup>25</sup>.

La estratificación del riesgo mediante los valores cuantitativos de la ERM en pacientes con LLA, por citometría de flujo se establecen de la siguiente manera:

- Riesgo bajo: (blastos  $\geq 10^{-4}$  y  $\geq 10^{-5}$ ) ERM negativa
- Riesgo normal: (blastos  $\geq 10^{-3}$ )
- Riesgo alto: (blastos  $\geq 10^{-1}$  o  $\geq 10^{-2}$ ) <sup>24</sup>.

Desde esta perspectiva, la incorporación de nuevas tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS) han permitido cuantificar la ERM con una sensibilidad analítica hasta de 0,0001%. Su negatividad está relacionada con menor riesgo de recaída; mientras que su positividad implica mayor riesgo de mortalidad <sup>26,27</sup>.

Clasificación	Factores de pronóstico y supervivencia de moderado/bajo riesgo	Factores de pronóstico y supervivencia de alto riesgo	Ref
LLA-B	Ph <sup>-</sup> ETV6::RUNX1 TCF3::PBX1 IGH::IL3 P80R Hiperdiploidía (> 50 cromosomas)	BCR-ABL1 (Ph <sup>+</sup> ) BCR-ABL1 (Ph-like) KMT2A Hipodiploidía (< 45 cromosomas) iAMP2 MLL-AF4 IKZF1 PAX 5	(4,7,24,28)
	Pacientes <25 años ERM negativa Cariotipo completo Blastos < 1000 c/uL	Pacientes entre 30-55 años o mayor Compromiso del SNC ERM positiva mutaciones en p53 Recaída de medular Cariotipo incompleto Blastos > 1000 c/uL	
LLA-T			

	<p>NOTCH1/FBXW7 mutado</p> <p>RAS/PTEN sin alteraciones</p> <p>N/KRAS sin alteraciones</p>	<p>Variante NOS-ETP</p> <p>Variante NOS-T maduro</p> <p>LLA-ETP</p> <p>NOTCH1/FBXW7 no mutado</p> <p>RAS/PTEN con alteraciones</p>	
--	--	--	--

**Tabla 3. Principales factores de pronóstico y supervivencia de la LLA. NOS: not specific, Ph: cromosoma filadelfia, ERM: enfermedad residual mínima, NOS: no específico, ETP: precursor de células T temprano.**

## Inmunoterapia

La inmunoterapia establece un enfoque terapéutico a partir de la modulación del sistema inmunológico (SI) del paciente, con el objetivo de proporcionar una mayor respuesta inmune, mejorando la actividad antitumoral del SI<sup>29</sup>. Las células T son el punto central en el desarrollo de varias inmunoterapias por su papel destructivo, elemento esencial de la inmunidad adaptativa<sup>30</sup>. Algunas de las inmunoterapias dirigidas al tratamiento de la LLA incluyen: anticuerpos monoclonales mAbs, anticuerpos monoclonales biespecíficos (BsAbs), inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) y transferencia de células adoptivas (ACT)<sup>29,31</sup>.

### Anticuerpos monoclonales (mAbs)

Los mAbs son un grupo de proteínas que actúan como fármacos biotecnológicos, imitando la acción de los anticuerpos naturales del cuerpo humano<sup>32-34</sup>. Estructuralmente un Ab está conformado 2 cadenas livianas y 2 cadenas pesadas que se unen formando una “Y”; cada cadena posee su región variable específica donde se ubicará el sitio de unión para un determinado antígeno (Ag), gracias a la variabilidad del grupo amino ubicado en sus extremos terminales (Fab; fracción variable)<sup>32,33,35</sup>.

Por otra parte, la (Fc; fracción constante) encargada de las funciones efectoras está conformada por la cadena pesada y sus respectivas regiones constantes, que determinan el isotipo específico de inmunoglobulina (Ig) (IgA, IgM, IgE, IgD e IgG); siendo la última la base estructural más utilizada en el desarrollo de mAbs por su estabilidad y eficacia en la mediación de respuestas inmunitarias, incluyendo procesos como la opsonización y activación del complemento<sup>32-36</sup>.

Mediante hibridación celular se logró desarrollar el primer mAb murino anti CD3; sin embargo, al ser un mAb completamente murino se produjeron varios efectos adversos (EA). Esto llevó al desarrollo de familias de mAbs cada vez menos inmunogénicos como el Rituximab (50% murinos/50% humanos) o el trastuzumab (10% murinos/90% humanos), empleando varias técnicas; pero no fue hasta 2002 donde, por medio de la técnica *phage display* (visualización de fagos) se creó el primer mAb 100% humano adalimumab anti-factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>32,35,36</sup>.

Actualmente las plataformas más utilizadas para el desarrollo de mAbs son el Xenomouse y Ultimab que emplean ratones transgénicos. Estas plataformas parten desde la modificación genética de ratones, en donde se les introduce genes humanos responsables del desarrollo de Ig; seguidamente estos ratones son cruzados entre sí, dando origen a un linaje transgénico capaz de producir Ac totalmente humanos. Los ejemplares murinos son inmunizados con el antígeno de interés, de modo que sus células B empiecen a producir Ac; luego estas células son aisladas para formar un hibridoma que dará lugar a mAbs específicos<sup>32,36</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en la unión mAb/célula neoplásica; esta unión no está mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sino por la región Fab del mAb que a su vez actúa como opsonina favoreciendo el reconocimiento de las células leucémicas por parte del SI (macrófagos, células NK y monocitos). Además, participan en el bloqueo de señales de supervivencia, proliferación, inducción de citotoxicidad y modificación del microambiente tumoral<sup>35,37</sup>.

Los mAbs juegan un papel fundamental no solo en el diagnóstico de enfermedades, sino también en el tratamiento de trastornos inmunológicos, infecciosos y actualmente han abierto muchas opciones en el abordaje

de enfermedades oncohematológicas, estableciendo una base sólida para el desarrollo y la optimización de nuevas estrategias inmunoterapéuticas <sup>35,37,38</sup>.

Rituximab es un ejemplar de mAb desnudo dirigido a CD20, inicialmente fue aprobado por la FDA en pacientes con linfoma de Hodgking, sin embargo, desde su homologación ha sido empleado en el tratamiento de múltiples neoplasias <sup>35,37,38</sup>. En el escenario de la LLA, este mAb es usado en pacientes CD20<sup>+</sup> junto con protocolos de tratamiento antineoplásico de primera línea como el hyper-CVAD o formando parte de regímenes terapéuticos como R-CHOP (Rituximab – ciclofosfamida – doxorubicina – vincristina - prednisona), donde se han observado mejorías en la SG incluso en pacientes con Ph positivo <sup>5,39,40</sup>.

El estudio multicéntrico UKALL14 de fase 3 evaluó a 586 pacientes entre 25 y 65 años recién diagnosticados con LLA-B. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia de la QE de primera línea administrada junto con 4 dosis de Rituximab y sin este en el tratamiento de inducción; el principal indicador de eficacia a analizar fue la supervivencia sin complicaciones (SSC). Los criterios de inclusión y exclusión permitieron el reclutamiento únicamente de pacientes que no hayan recibido un tratamiento previo, con anomalías citogenéticas incluidas t(9;22) BCR::ALB1 y t(4;11) MLL-AF4 consideradas de alto riesgo <sup>41</sup>.

Del total de pacientes, 292 (244 citogenética de alto riesgo) fueron tratados con QE y 294 (235 citogenética de alto riesgo) fueron tratados con QE más Rituximab; los resultados obtenidos tras un seguimiento aproximado de 5 años y medio mostraron que la SSC a lo largo de 3 años fue de 43,7% para los pacientes tratados con QE y del 51,4% para quienes recibieron QE más Rituximab; además la tasa de mortalidad a 3 años fue ligeramente inferior en los pacientes que recibieron terapia combinada 20,6% frente al 23,7% de los que recibieron solo QE <sup>41</sup>.

La adición de Rituximab a la QE en los días 3, 10, 17 y 24 no mostró diferencias significativas en la tasa de SSC; los principales eventos adversos fueron citopenias e infecciones y no diferían entre grupos. Estos resultados muestran una ligera efectividad de Rituximab en la terapia de inducción. Se sugiere que los resultados antes mencionados podrían verse mejorados al incorporar Rituximab a lo largo de todo el tratamiento (fase de inducción, consolidación y mantenimiento) y no solo en la primera fase (inducción).

Esta hipótesis fue abordada en el ensayo clínico de fase 3 GRAALL-2005-R. Este estudio reclutó a pacientes con LLA-B con expresión de CD20 >20%, en una edad de 18-59 años con Ph negativa; Rituximab no solo fue añadido en la fase de inducción, sino que se la administró de manera continua a lo largo de todo el tratamiento, con un total de 16 a 18 transfusiones. Las tasas de RC de los pacientes tratados con QE más Rituximab fue de un 92% con una ligera superioridad del 2% por encima de las personas que únicamente recibieron QE; además, la SSC a 2 años fue del 65% y 52% respectivamente <sup>40</sup>.

A pesar de no existir una diferencia marcada entre estos estudios, la adición de Rituximab a lo largo de todo el tratamiento muestra mejores resultados no solo en las tasas de SSC, sino también en una reducción del riesgo de recaída y una mayor tasa de ERM negativa en los pacientes <sup>40</sup>. Por otra parte, el tratamiento con Rituximab está ligado a EA como la hipogammaglobulinemia, leuco encefalopatía o reactivaciones de virus como el de la hepatitis B (véase tabla 4) que merman la eficacia y eficiencia de este mAb <sup>39,42</sup>.

### **Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICI)**

El SI en busca de contrarrestar la proliferación tumoral dentro de los procesos neoplásicos activa una serie de mecanismos (citotoxicidad celular) que ayudan a la eliminación de células aberrantes; en este escenario, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (LT CD8<sup>+</sup>) desempeñan un papel fundamental. La activación de los LT CD8<sup>+</sup> está mediada por la presentación del Ag tumoral a través del MHC de tipo I de las células presentadoras de antígeno (APC) al receptor de células T (TCR); este proceso recibe una segunda estimulación mediante la interacción entre el CD28 de la célula T y su coestimulador B7, permitiendo una activación completa del linfocito T CD8<sup>+</sup>. El linfocito T CD8<sup>+</sup> al activarse se diferencia en CTL efector encargado de reconocer y eliminar células neoplásicas <sup>43</sup>.

Tanto el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y el antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4) son moléculas reguladoras, con capacidad de reducir la respuesta efectora del CTL; inhibiendo la unión de ligandos activadores, por ejemplo: CTLA-4 compite con CD28 por unirse al ligando B7, lo que genera una activación incompleta de LT CD8<sup>+</sup> <sup>43,44</sup>.

Dentro de los procesos neoplásicos, PD-1 ubicado en la membrana del linfocito T está relacionado directamente con la inhibición del proceso efector de CTL ya que esta molécula busca unirse a su ligando PDL-1 que en muchas ocasiones se encuentra sobreexpresado en células neoplásicas, lo que genera un agotamiento celular y por consiguiente un escape tumoral frente a la respuesta inmune. Algunas investigaciones han demostrado que varias inmunoterapias, incluida la terapia con células CAR-T se han visto afectadas por la expresión de estas moléculas <sup>43,44</sup>.

En este ámbito, surgen los ICI como los anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), anti-PDL-1 (durvalumab, avelumab y atezolizumab) y anti-CTLA-4 (Ipilimumab) que buscan bloquear estos puntos de control inmunitario, de modo que no limiten la función efectora del CTL <sup>43,44</sup>. Aunque que los ICI empleados en monoterapia no generan pronósticos alentadores, sí que han mostrado buenos resultados en combinación con otros enfoques inmunoterapéuticos <sup>44</sup>.

## Variantes de mAbs

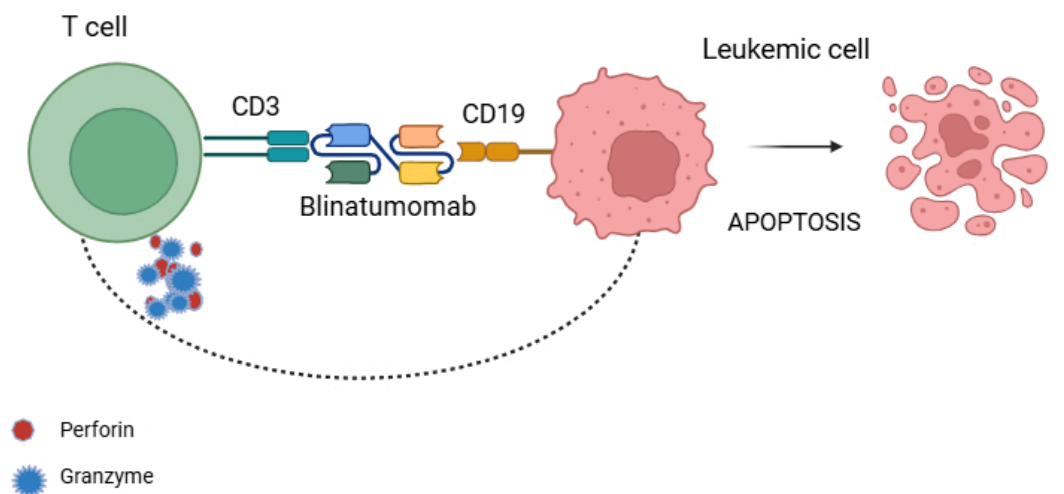
### mAbs Biespecíficos (BsAbs)

Esta variante de los mAbs, aunque comparten el mismo principio terapéutico presenta ciertas modificaciones como su doble reconocimiento de epítopos antigénicos <sup>33,45</sup>. En este panorama antineoplásico, estas proteínas han sido una innovadora terapia con un enfoque más completo que sus antecesores monoespecíficos <sup>45</sup>.

Los BsAbs pueden ser de dos tipos; similares a IgG y distintos a IgG. La diferencia entre estos es que la segunda no posee una Fc, por lo cual penetra tejidos con facilidad; sin embargo, presentan una vida media reducida en comparación con el primer tipo, puesto que son eliminados fácilmente en orina por su reducido tamaño <sup>33</sup>.

Para el desarrollo de BsAbs existen distintas plataformas, cada uno con un enfoque distinto (modificaciones en la composición estructural, mutaciones específicas), pero con un solo objetivo, lograr una bivalencia que permita a estas proteínas tener acción sobre múltiples blancos a la vez <sup>33,45</sup>.

Una de estas es la plataforma de Activación de células T biespecíficos (BiTE; Bispecific T-cell Engage); medio por el cual se creó Blinatumomab (Blinicyto de Amgen) aprobado por la FDA para el tratamiento de personas con LLA-B r/r en 2014. Posee alta especificidad para el Ag leucémico CD19 y para CD3 de LT CD8<sup>+</sup>; esta doble unión facilita una activación, proliferación y direccionamiento de las células T frente a las dianas leucémicas, desencadenando un proceso citotóxico mediado por citocinas, granzimas y perforina <sup>30,46</sup>.



Created in BioRender.com 

**Figura 1. Mecanismo de acción de Blinatumomab.** Este anticuerpo biespecífico forma un complejo trimolecular al unirse al receptor CD3 en las células T y al antígeno CD19 expresado en las células leucémicas B. Esta interacción activa las células T, promoviendo la liberación de perforinas y granzimas, las cuales inducen apoptosis mediada por citotoxicidad en las células leucémicas.



Estudios como [NCT01209286](#) (MT103-206) y [NCT01466179](#) (MT103-211), ambos multicéntricos de fase II intervinieron con Blinatumomab a 36 y 189 pacientes con LLA-B r/r respectivamente. En estos ensayos clínicos se excluyeron a pacientes con Ph positivo, mujeres en etapa de gestación, individuos que hayan recibido inmunoterapia (Rituximab o Blinatumomab) durante los 4 semanas previas al inicio del tratamiento con Blinatumomab, enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), infecciones activas por VIH, hepatitis B o C <sup>46</sup>.

Los criterios de inclusión en MT103-206 fueron personas con LLA-B que al menos hayan recaído a la terapia de inducción y consolidación, blastos en médula ósea  $\geq 5\%$ , estado funcional basado en el Eastern Cooperative Oncology Groupy (ECOG)  $\leq 2$  acompañados de una esperanza de vida superior o igual a las 12 semanas; mientras que por su parte, el ensayo MT103-211 considerado de mayor riesgo que el anterior incluyó a pacientes con LLA-B r/r a la terapia de inducción, a la primera terapia de rescate o al THCM 12 meses luego del trasplante, el porcentaje de blastos en médula ósea aceptado fue del 10% o más y una ECOG  $\leq 2$  <sup>46</sup>.

Ambos estudios se centraron en evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Blinatumomab en pacientes con LLA-B r/r. Luego de dos ciclos de Blinatumomab en ambos ensayos se mostraron tasas de RC del 69,4% en el MT103-206 y del 42,9% en el MT103-211; la media de SLR fue de 7,6 y 5,9 meses respectivamente y la SG de 9,8 en el primer estudio y 6,1 meses en el segundo. La diferencia de estos resultados es directamente proporcional al porcentaje de pacientes de alto riesgo que fueron intervenidos en cada estudio, siendo el MT103-211 el que mayor porcentaje de pacientes con estas características presentaba, como evidencian sus resultados.

Por otro lado, de un ensayo de fase III [NCT02101853](#) se derivaron dos sub-estudios (sG1 y sG2). El sG1 se centró en comparar la SLE y SG en pacientes LLA-B de riesgo intermedio-alto tras intervenirlos con QE y Blinatumomab; por su parte, el sG2 también buscaba comparar la SLE y SG, pero esta vez en pacientes con LLA-B de bajo riesgo al tratarlos con QE y QE más Blinatumomab <sup>47,48</sup>

Para este estudio se incluyeron a 208 (sG1) y 255 (sG2) pacientes reclutados entre 2014 y 2019 con LLA-B con recaída primaria; de manera general se incluyeron a individuos entre 1 y 30 años en primera recaída, recaída medular aislada o combinada y extramedular de igual forma (médula ósea, SNC, testículos), pacientes recaídos tras terapia de primera línea con recuperación completa de EA y efectos tóxicos, personas que no han recibido THCM previo ni terapia con Blinatumomab, ECOG entre 0-2, pacientes que presentan bilirrubina directa  $< 3,0$  mg/dL, creatinina  $< 1 - 1,5 - 1,7$  mg/dL en pacientes menores a 10, 16 y mayores a 16 años respectivamente. Se excluyeron a pacientes con síndromes como el S. de Shwachman o Bloom, infección por VIH, individuos sexualmente activos, presencia de patologías previamente activas y personas con trastorno convulsivo <sup>47,48</sup>.

El sG1 mostró resultados una tasa de SLE a dos años del 54% para los pacientes intervenidos con Blinatumomab y del 39% del grupo control tratado con QE; la SG fue 71,3% y 58,4% a dos años respectivamente; los EA más frecuentes en los pacientes que recibieron Blinatumomab fueron la anemia, SLC, encefalopatía, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de alanina amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) y los EA relacionados al tratamiento con QE fueron trombocitopenia, neutropenia, reducción de ALT y AST, anemia y leucopenia entre los más frecuentes <sup>47</sup>.

Por su parte el sG2 indicó que la SG y SLE a 4 años de personas tratadas con Blinatumomab más QE fue de 90,4% y 61,2% respectivamente, mientras que la tasa de SG y SLE a 4 años de aquellos tratados solo con QE fue de 79,6% y 49,5% en el orden indicado; adicional, se en el grupo que recibió Blinatumomab se registraron EA como SLC, neurotoxicidad, encefalopatías, convulsiones y en la mayoría de las personas se pudo controlar, lo que se resume en una buena tolerabilidad de Blinatumomab <sup>48</sup>.

Este ensayo clínico muestra una mayor eficacia de Blinatumomab tanto el abordaje terapéutico de la LLA-B de bajo, intermedio y alto riesgo por encima de la QE, mostrando tasas de SG y SLE superior en ambos sub-estudios. Además, se puede evidenciar que la adición de Blinatumomab a la terapia de primera línea genera mejores resultados en comparación con el Blinatumomab empleado como monoterapia en sG1; sin embargo, cabe recalcar que esta mejoría en las tasas de SLE y SG pueden estar asociados al bajo riesgo característico de la población del sG2.

## Conjugados mAbs – Fármaco (ADC)

Otra de las variantes fundamentada en los mAbs son los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC); surgen tras un acoplamiento entre un mAb similar a IgG, un medicamento quimioterapéutico y un enlazador químico<sup>28,49</sup>. Su mecanismo de acción se basa en la internalización del ADC por endocitosis luego del reconocimiento del Ag de superficie de la célula neoplásica; posterior se forma una vesícula lisosomal que viajará al núcleo para liberar el fármaco inhibidor de formación de microtúbulos o inhibidor de síntesis de ADN con el objetivo de inducir la apoptosis<sup>49,50</sup>.

En la actualidad la FDA ha aprobado seis ADCs para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas; sin embargo, solo el Inotuzumab ozogamicina (INO) ha sido aprobado para la LLA-B r/r.

Investigadores ejecutaron el estudio INO-VATE ALL [NCT01564784](#), este ensayo aleatorizado de fase 3 buscaba evaluar las tasas de RC/ remisión completa con recuperación incompleta de células hematopoyéticas (RCi), SG, duración de la remisión, y la supervivencia libre de progresión (SLP) tras la administración de (INO), QE, comparar los resultados y evaluar la eficacia de (INO) en estos pacientes.

Fueron intervenidos 326 personas (164 = INO y 162 = QE, grupo control); los criterios de inclusión únicamente fueron, expresión de CD22 y poseer una óptima función renal y hepática; mientras que se excluyeron a pacientes con compromiso del SNC y enfermedad extramedular aislada.

Los índices de RC/RCi fueron del 80.7% para los pacientes tratados con INO y del 29,4% para los que recibieron QE; la SG fue de 7,7 meses y 6,7 meses respectivamente. La duración de la remisión y la SLP en los paciente INO fue de 5,4 y 5 meses en el orden mencionado; estos datos mostraron un mejor resultado sobre el brazo control que recibió QE; además se evidenció que ciertos factores como la edad (< 55 años), duración de la primera remisión superior a 12 meses y haber recibido una terapia de rescate previo, influyen significativamente en la SG. Del total de pacientes que mostraron recaída, solo el 34% de estos correspondía al grupo con INO, mismos que fueron sometidos a tratamientos de rescate posteriores; por otra parte, del grupo con RC solo el 47% pudo recibir un THCM como tratamiento de consolidación, logrando una SG mayor. La recaída se evidenció en apenas el 34% de pacientes que recibió INO, mismos que fueron sometidos a tratamientos de rescate posteriores<sup>51,52</sup>.

INO también ha sido evaluado en pacientes con LLA de alto riesgo como muestra el estudio [NCT01363297](#); el objetivo de esta investigación fue evaluar la eficacia y establecer la dosis de INO en pacientes con LLA-B r/r con Ph positivo; se incluyeron a pacientes CD22 positivos con resistencia al segundo tratamiento de rescate y como mínimo haber fallado a un TKI, mujeres en edad fértil con prueba de embarazo negativa, personas con buen funcionamiento renal y hepático; se excluyeron a pacientes con presencia de células leucémicas aisladas a nivel del SNC, EICH, THCM o terapia anti CD22 previo. Un total de 16 individuos con Ph positivo recibieron INO y mostraron tasas de RC/RCi superiores al 50%, ERM negativa del 100%, supervivencia de 7,4 meses y SLP de 4,4 meses<sup>53</sup>.

En los dos estudios se registraron EA asociados a la administración de INO, entre estos están anomalías multiorgánicas en primer estudio y enfermedades gastrointestinales en el segundo, en ambos se observó la presencia de VOD (enfermedad venooclusiva) posterior al THCM, infecciones y la incidencia del aumento de enzimas hepáticas fue mínima<sup>53</sup>.

Por otra parte, aunque no existe un ADC aprobado para la LLA-T, investigaciones recientes por citometría de flujo han demostrado que un tercio del total de pacientes con este subtipo expresa CD30 tras la primera QE; motivo por lo cual se está evaluando la eficacia de Brentuximab anti CD30 (Adcetris) más vedotina usado inicialmente en el tratamiento de linfoma de Hodking, en estos pacientes<sup>18,54</sup>.

## Inmunoterapia y estrategias combinadas

### BsAbs/ICI

Recientes estudios han ampliado la visión del abordaje de varias neoplasias hematológicas y tumores sólidos, permitiendo obtener resultados más favorables como es el caso de Blinatumomab combinado con bloqueadores de ICI. El estudio DLA1 combinó Blinatumomab con anti-PD-1 (nivolumab), siendo su objetivo evaluar la tolerabilidad y seguridad de esta estrategia terapéutica; tras la intervención 4 pacientes de los 8, tuvieron que ser retirados del estudio por EA. Se logró una RC del 80% de pacientes, mismos que presentaron

niveles de toxicidad manejables y una negatividad de ERM. Actualmente estas personas siguen bajo análisis con el objetivo de realizar intervenciones futuras con anti-CTLA-4 (ipilimumab) y evaluar resultados <sup>55</sup>.

### **Mini-Hyper-CVAD/Blinatumomab/INO**

A pesar de que las terapias tanto con BsAbs y ADC han sido aprobadas inicialmente como monoterapia para el tratamiento de la LLA-B r/r, sus resultados alentadores han permitido evaluarlas en primera línea, en combinación con regímenes quimioterapéuticos. Datos recopilados por Jabbour y col. mencionan que un estudio en el que se utilizó una combinación terapéutica (régimen mini-hyper CVAD/ Blinatumomab/ Inotuzumab ozogamicina) en el tratamiento de primera línea de pacientes mayores de 55 años con LLA-B recién diagnosticada; la tasa de RC fue aproximadamente del 90%, acompañada de una ERM negativa del 94% y una SG a 5 años del 47%. Adicional, los autores detallan un segundo estudio en el que se aplicó la misma combinación terapéutica; pero esta vez, como estrategia de manejo tardío en individuos refractarios o resistentes a tratamientos previos. En este caso las tasas de RC, negatividad de ERM y SG fueron relativamente menores, mostrando un 67%, 85% y 55% a 3 años respectivamente. Esto demuestra la alta eficiencia de la inmunoterapia combinada, aplicada en etapas más tempranas de la enfermedad, en donde existe una menor progresión de la enfermedad; la sinergia lograda con estas terapias permite reducir los efectos tóxicos inducidos por la QE de primera línea y la resistencia al tratamiento, inducida por la pérdida de antígenos post terapia de inducción, evidenciada en algunos estudios <sup>5</sup>.

### **Dara/Ven/CAGE**

Si bien es cierto que existe una considerable gamma de terapias dirigidas a marcadores propios de la LLA-B, (CD19, CD20, CD22) cuya expresión es prevalente en un alto porcentaje de pacientes, existen pocos mAbs con un enfoque en el tratamiento de la LLA-T debido a la escasa caracterización de marcadores de superficie que se encuentren únicamente en células de la LLA-T y no en células sanas <sup>50</sup>. Recientes estudios han empleado mAbs en el tratamiento de este subtipo de LLA como el Daratumumab (Dara).

Este mAb dirigido a CD38 es usado en el tratamiento de mieloma múltiple y fue evaluado en un ensayo abierto de fase I, en el cual se combinó Dara más venetoclax junto con el régimen CAGE. Se trabajó con 21 pacientes, de los cuales 10 presentaban LLA-T r/r. Se incluyó a pacientes que recayeron frente a tratamientos de primera, segunda línea, THCM y terapia de rescate con quimioterapia de dosificación alta y se excluyó a individuos que mostraban reacciones de hipersensibilidad frente a venetoclax o Dara, presentaban enfermedades hepáticas, sistémicas, renales y cardíacas. Las tasas de RC fueron de 38% tras un ciclo y de 47,6% luego de dos ciclos; además, la intervención mostró resultados favorables sobre todo en paciente con LLA ETP, donde se observaron porcentajes de RC y remisión objetiva (ORR) hasta de un 71,4% <sup>54</sup>.

Aunque los resultados de este estudio aparentan ser prometedores, los datos se deben manejar cuidadosamente ya que la población de estudio es reducida; además este ensayo aún se encuentra en fase 1, lo que muestra la necesidad de llevar a cabo estudios más amplios, lo que ayudaría a confirmar la eficacia y seguridad de estos nuevos enfoques terapéuticos.

### **Blinatumomab/TKI (Ponatinib)**

Otro ensayo terapéutico llevado a cabo por Elías Jabbour y col., reveló la eficacia de Blinatumomab en combinación con un TKI de 3ra generación (Ponatinib). Este ensayo englobó a pacientes mayores de 18 años recién diagnosticados con LLA-B Ph positivo de novo o r/r, con ECOG < 2, bilirrubina, AST, ALT, amilasa y lipasa por debajo de 3 veces el límite superior normal. No se tomó en cuenta a pacientes con hipertrigliceridemia, antecedentes de pancreatitis, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, compromiso del SNC, neoplasia hematológica secundaria, mujeres embarazadas, infecciones por VIH, hepatitis B y C. La tasa de remisión molecular completa (RMC) fue superior al 80% en estos pacientes. Los principales EA registrados fueron infecciones, elevación de enzimas (AST, ALT, amilasa, lipasa) e hipertensión <sup>46,56</sup>. Los datos presentados en este ensayo muestran una eficacia de esta combinación terapéutica; además el grupo de pacientes con LLA-B con Ph positivo de novo se ve bastante favorecido al evadir las toxicidades asociadas a la QE de inducción <sup>56</sup>.

## Terapia celular adoptiva

La terapia celular adoptiva (ACT) es una inmunoterapia específica, que emplea linfocitos T citotóxicos (TCD8<sup>+</sup>) con el fin de reconocer y eliminar células que presentan marcadores o epítomos asociados a alteración o daño<sup>29,31</sup>. Algunas de estas terapias incluyen terapias con linfocitos infiltrantes tumorales (TIL), terapia de receptores de células T (RCT) modificados, terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) y terapia con linfocitos citolíticos naturales (NK)<sup>29,57</sup>.

## Inmunoterapia con células CAR-T

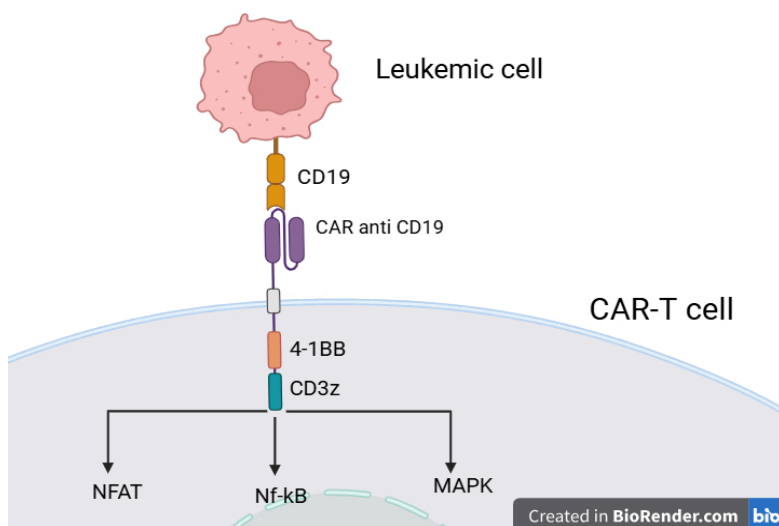
La inmunoterapia CAR-T surge como resultado de una convergencia entre la terapia celular adoptiva y la terapia génica, donde los linfocitos T propios del paciente (autólogas) son modificadas ex vivo mediante técnicas de ingeniería genética y biología molecular; esto les permite a las células reconocer un Ag específico con mayor exactitud<sup>57-59</sup>.

Desde la primera familia de células CAR-T se han desarrollado múltiples generaciones posteriores, con mejoras significativas cada una; sin embargo, en la actualidad la mayoría de CAR-T aprobados por la FDA corresponden a los de 2da generación; mientras que las CAR-T de tercera, cuarta y quinta generación (TRUKS) aun no cuentan con autorización regulatoria y se encuentran en fases de estudio en busca de mejorar su seguridad y eficacia antes de avanzar hacia una posible aprobación<sup>60,61</sup>.

Las CAR-T de segunda generación son construidas a partir de la scFV de un mAb y consta de 4 regiones importantes: dominio de reconocimiento de antígenos (scFv), espaciador (CD28, CD8a), dominio transmembrana (estabilizador) (CD3-zeta, CD4, CD8 o CD28) y dominio intracelular (dominios de señalización CD137, CD134, CD28 o CD27)<sup>57</sup>.

Un claro ejemplo de CAR-T de segunda generación es el Tisagenlecleucel (Kymriah) dirigido a CD19, aprobado por la FDA en 2017 en pacientes con LLA-B r/r menores a 25 años<sup>57</sup>.

Kymriah está formada por la scFV de un mAb de origen animal, asociado al coestimulador CD137 (4-1BB), en su dominio intracelular<sup>62</sup>. Tras el reconocimiento del antígeno por parte del receptor quimérico CAR se activan los dominios transmembrana CD3-zeta, mismo que aguas abajo activa diversas rutas de señalización como Nf-κB, MAPK y NFAT. Seguidamente la señal coestimuladora dirigida por 4-1BB permite a las CAR-T mejorar su proliferación y durabilidad in vivo<sup>63,64</sup>.



**Figura 2. Mecanismo de acción de Tisagenlecleucel.** Esquema del mecanismo de activación de una célula CAR-T dirigida contra células tumorales que expresan el antígeno CD19. La imagen muestra la interacción entre el receptor quimérico de antígeno (CAR) anti-CD19 en la célula CAR-T y el antígeno CD19 presente en la célula tumoral. El CAR incluye tres dominios principales: el dominio extracelular de reconocimiento del antígeno, una región coestimuladora (4-1BB), y el dominio intracelular CD3zeta. Tras la unión a CD19, se activan rutas de señalización intracelulares que incluyen NFAT, NF-κB y MAPK, promoviendo la proliferación, persistencia y actividad citotóxica de la célula CAR-T.

El estudio multicéntrico de fase II (ELIANA) [NCT02435849](#), el cual buscaba evaluar la eficacia y seguridad de CTL019 (Tisagenlecleucel) en pacientes de 3-21 años con LLA-B r/r. Dentro de este estudio se excluyeron a pacientes que fueron tratados con terapia génica, anti CD19/CD3 y anti-CD19, EICH, enfermedad aislada del SNC, mujeres en periodo de gestación, presencia de infecciones activas por VIH, hepatitis B o C, pacientes con síndromes como el S. de Down, y únicamente se incluyó a personas con expresión de CD19, con blastos  $\geq 5\%$ , esperanza de vida  $> 12$  semanas y una buena funcionalidad sistémica <sup>65</sup>.

El ensayo clínico evidenció tasas de RC/RCi del 81%; de los cuales aproximadamente el 95% presentaba negatividad de ERM. Además, se evidenció una SLP y SG del 80% y 90% a los 6 meses y al año fueron del 59% y 76% en el orden establecido <sup>65,66</sup>.

Recientes actualizaciones del estudio ELIANA, obtenidas luego de un seguimiento a lo largo de 3 años, revelaron datos vigentes sobre la calidad de vida, eficacia y seguridad de los 75 pacientes del estudio inicial. Las tasas de remisión global (RG) fueron del 82%, acompañada de una SG del 63%, no se presentaron recaídas en el 58% y 52% de los pacientes a los 2 y 3 años; además, a lo largo de los 3 años, no se registraron complicaciones post transfusión distintas a las registradas en el primer estudio (SLC; síndrome de liberación de citoquinas 77% y toxicidad neurológica 13%) <sup>66</sup>.

Este seguimiento también permitió evaluar riesgos a largo plazo, en donde se evidenció que los pacientes sometidos a esta inmunoterapia podían presentar una mayor probabilidad de desarrollar una aplasia de células B, con un porcentaje del 71% entre el primer y segundo año luego de la transfusión; también se pudo evidenciar una recuperación total de las células B de los pacientes que respondieron al tratamiento a los 2 años y 11 meses. También por medio de cuestionarios estandarizados se logró evaluar la calidad de vida (CV) de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes luego del tratamiento con Tisagenlecleucel y se obtuvo evidencia de una mejoría progresiva a lo largo de 3 años, en donde no se reportaron EA nuevos capaces de mermar los resultados obtenidos, esta efectividad fue identificada a partir de los 3 meses post-transfusión de CTL019 <sup>66</sup>.

Los buenos resultados obtenidos en el estudio ELIANA muestran una buena efectividad de la terapia con células CAR-T a corto y largo plazo incluso en pacientes que no han respondido a tratamientos previos; sin embargo, la mayoría de la población tiene un acceso limitado a estas tecnologías; es por este motivo que dentro de un marco de innovación terapéutica se desarrolló ARI-0001 (CART19-BE-01) [NCT03144583](#). Esta terapia está aprobada bajo Exención Hospitalaria y dentro de un ámbito netamente académico, con el objetivo de cubrir necesidades médicas de pacientes con trastornos oncohematológicos que presentan un acceso limitado a estos enfoques terapéuticos. ARI-0001 un CAR-T de 2da generación mostró resultados alentadores en un estudio en 53 pacientes con LLA-B r/r, con expresión de CD19, presencia de una o dos recaídas incluso frente al THCM o no candidato para THCM con edad entre los 3-68 años, ERM positiva, ECOG  $\leq$  a 2, expectativa de vida de 3 meses o más. Los pacientes que presentaban un diagnóstico de una segunda neoplasia oncohematológica, compromiso del SNC grado 3, embarazo, infecciones por VIH, hepatitis B o C, fallo multiorgánico, enfermedades cardíacas, hepáticas, renales, neurológicas, endocrinas y pulmonares fueron excluidos del estudio <sup>67</sup>.

Los resultados de ARI-0001 presentaron una tasa RC del 86%, ERM negativa del 88,6%, junto con una SLE a 12 meses de 50,9%, mientras que a los 24 meses fue de 32,9%; la SG a 12 y 24 meses fue del 70,2% y 53,9% siguiendo el orden establecido. Dentro de los EA registrados, predominaron el SLC y la neurotoxicidad; además se pudo evidenciar que la carga tumoral ( $> 5\%$  blastos en médula ósea) previo al inicio del tratamiento estaba relacionado con mayor probabilidad de desarrollar SLC. Los datos mostrados en este ensayo clínico permitieron la aprobación de CART19-BE-01 por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en pacientes que superaban los 25 años a diferencia de Tisagenlecleucel <sup>67,68</sup>.

A pesar de los resultados de las terapias CAR-T anti CD19 en humanos y su elevado potencial curativo ex vivo, esta terapia va de la mano de una serie de complicaciones; una de las principales es el SLC que se presenta en niños y adultos en un 75% y hasta en un 93% respectivamente <sup>64,69</sup>. Adicionalmente, las células T con CAR al estar dirigidas a CD19 atacan a toda célula que presenta este Ag de superficie, lo que se traduce en una destrucción no solo de células leucémicas, sino también de células B sanas, generando a la larga una aplasia de células B, que conlleva a una hipogammaglobulinemia que puede desembocar en infecciones mortales <sup>70</sup>. La neurotoxicidad relacionado con el síndrome de toxicidad mediado por ICANS puede generar complicaciones que van desde la confusión y el delirio hasta un edema cerebral y convulsiones mioclónicas; en conjunto estos EA reducen la eficacia de la terapia con CAR-T dirigidos a CD19; sin embargo, estos EA han sido manejados con corticoesteroides o bloqueadores de interleucinas como el tocilizumab (mAb), mostrando buenos resultados <sup>69</sup>.

Otro de los factores que reducen el rendimiento de la terapia anti-CD19 con CAR es el agotamiento celular prematuro de las CAR-T en circulación; varios artículos <sup>71-73</sup> mencionan que este suceso guarda relación con una alteración del microambiente tumoral debido a una sobreexpresión de puntos de control inmunitario (ICI) como PD1, PDL1 y CTLA-4 que frenan la actividad citotóxica de los LCD8<sup>+</sup> <sup>29,71-73</sup>.

Por su parte, la evasión tumoral sigue siendo un factor negativo importante en el tratamiento con células CAR-T dirigidas a CD19, esto debido a la depleción antigénica de CD19 de la superficie de las células leucémicas producto de mutaciones inducidas por tratamientos previos, generando resistencia hasta en un 20% en pacientes transfundidos <sup>5,69,74</sup>. En este escenario, un estudio realizado por Terry J. Fry y col. [NCT02315612](#) <sup>74</sup> empleó una terapia CAR-T dirigida a CD22. En este ensayo clínico se intervino a 21 pacientes con un rango de edad entre 7 y 30 años; se incluyeron a pacientes con LLA-B con expresión de CD22 en el 80% o más de células leucémicas, individuos con buena funcionalidad de sus órganos, personas que habían recibido al menos 1 THCM y a aquellos que habían recibido inmunoterapia previa con BsAbs o CAR-T dirigida a CD19. No se tomó en cuenta a mujeres embarazadas, personas con compromiso de SNC, presencia de hiperleucocitosis o EICH, infecciones por VIH, hepatitis B o C y presencia de otra neoplasia oncohematológica.

Los resultados mostraron una tasa de RC del 73% a una dosis mayor o igual a  $1 \times 10^6$  de CAR-T CD22/kg y una media de SLR de 6 meses; los principales eventos adversos registrados fueron el SLC y aplasia de células B. Las recaídas que se suscitaron fueron relacionadas con la pérdida de la expresión de CD22 debido a mutaciones o alteración de la expresión de isoformas; sin embargo, se llegó a la conclusión de que la verdadera causa de recaídas estaba ligada a modificaciones de los niveles de la proteína CD22 por medio de procesos reguladores que actúan posterior a la transcripción del ARNm <sup>74</sup>.

Por este motivo se están estudiando generaciones de CAR-T dirigidas a múltiples dianas (CAR-T biespecíficos) <sup>60,74</sup>. Algunos estudios en humanos y ratones evaluaron la efectividad y seguridad de un CAR-T biespecífico dirigido a CD19/CD22; la teoría propone que esta terapia sea capaz de combatir a aquellas células leucémicas que presenten CD19<sup>+</sup>/CD22<sup>-</sup> y viceversa CD19<sup>-</sup>/CD22<sup>+</sup>, disminuyendo el riesgo de recaídas por la depleción de antígenos <sup>60,74,75</sup>.

El estudio (AMELIA, EUDRA CT 2016-004680-39) [NCT03289455](#) desarrolló y evaluó la eficacia de AUTO3, una terapia dirigida a CD19/CD22 basado en la tecnología CAR-T de segunda generación. En este estudio multicéntrico de fase II se incluyeron a 23 pacientes (1 a 24 años) y únicamente 15 fueron transfundidos con AUTO3. Los criterios de selección incluyeron exclusivamente a pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refractaria o en recaída (r/r) de alto riesgo, con al menos dos recaídas previas y expresión confirmada de los antígenos CD19 o CD22; también se incluyeron individuos previamente tratados con inmunoterapias dirigidas a estos marcadores. Entre los principales criterios de exclusión figuraron la presencia de infecciones activas, trastornos neurológicos significativos y recidiva extramedular <sup>75</sup>.

El estudio arrojó resultados de RC/RCi del 86% de la mano de una SG a 1 año del 60% y una SLE del 32% en el mismo tiempo; además, no se produjeron EA considerables relacionadas a la transfusión de AUTO3 <sup>75</sup>. Por otro lado, un reciente estudio de fase I llevado a cabo por Hebei Senlang Biotechnology [NCT04572308](#) evaluó una terapia basada en la tecnología CAR, pero esta vez dirigida al antígeno de superficie CD7 (T NS7CAR) ubicado en las células T. Al igual que Tisagenlecleucel, T NS7CAR está formado con un dominio intracelular CD3zeta asociado al coestimulador 4-1BB <sup>76</sup>.

Este estudio incluyó a 20 pacientes, de los cuales 14 presentaban LLA-T r/r y el resto tenía linfoma linfoblástico de células T (TLBL). En esta investigación se excluyeron a individuos que presentaban el virus de hepatitis B y C activa, infecciones por sífilis o VIH y personas que habían pasado por un THCM. Del 100% de pacientes solo 1 (LLA-T) no mostró RC y la SG fue del 75% a lo largo de 18 meses; además, T NS7CAR fue bien tolerado ya que la mayoría solo mostró SLC grado 1 como EA, el cual fue controlado con tocilizumab <sup>76</sup>.

Inmunoterapia	Ejemplo	Contexto Terapéutico	Diana	Tasas de RC/RMC	Eventos Adversos	Referencias
mAbs	Rituximab/ QE	LLA-B	CD20	90%	Reactivación de virus (hepatitis B) Hipogammaglobulinemia	(39)
BsAbs	Blinatumomab	LLA-B r/r	CD19 CD3	60-80%	Neurotoxicidad SLC SLT	(5,46)
ADC	Inotuzumab ozogamicina	LLA-B r/r	CD22	50-80%	Hepatotoxicidad Neutropenia trombocitopenia SLT	(5,51)
CAR-T	Tisagenlecleucel	LLA-B r/r	CD19	70-90%	SLC Síndrome de neurotoxicidad asociado a ICANS SLT Hipogammaglobulinemia Reactivación de virus (hepatitis B)	(5,62)

**Tabla 4. Inmunoterapias aprobadas para la LLA. mAbs: anticuerpos monoclonales, BsAbs: anticuerpos biespecíficos, ADC: conjugados anticuerpo-fármaco, QE: quimioterapia estándar, CAR-T: células T con receptor de antígeno quimérico, r/r: resistente o refractario, SLC: síndrome de liberación de citoquinas, SLT: síndrome de lisis tumoral, ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras,**

## Desafíos de la Inmunoterapia

La inmunoterapia ha demostrado ser una herramienta prometedora en el abordaje clínico de la LLA, como lo demuestran múltiples ensayos clínicos; sin embargo, esta terapia aún presenta varias limitaciones.

Las inmunoterapias dirigidas a CD19, CD20 y CD22 propios de la LLA de células B presentan una gran barrera, como lo es la depleción antigénica de marcadores de superficie, además, el ambiente tumoral desfavorable disminuye la efectividad de estas terapias<sup>5,74</sup>. En el mismo contexto se puede evidenciar un limitado número de enfoques terapéuticos aparte de la QE capaces de emplearse en el tratamiento de la LLA de células T, lo cual ha llevado a los investigadores a incorporar combinaciones terapéuticas procedentes de tratamientos dirigidos a otras neoplasias hematológicas; por lo cual la búsqueda de nuevas dianas tanto en la LLA-B así como en la LLA-T debería ser el objetivo principal de nuevos estudios; un claro ejemplo sería el desarrollo de terapias dirigidas al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA)<sup>50,77</sup>.

Aunque en la mayoría de los estudios los principales efectos adversos relacionados con la inmunoterapia han sido de alguna u otra forma controlados mediante terapias farmacológicas de soporte, estos aún son una gran limitante, ya que algunos EA como el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de neurotoxicidad, síndrome de lisis tumoral, hipogammaglobulinemia e infecciones siguen siendo recurrentes en la mayoría de pacientes, lo cual conlleva a una reducción en la longevidad post tratamiento de estos. Por otra parte, los efectos a largo plazo de estas terapias aún son desconocidos ya que, en la mayoría de los estudios, el monitoreo prolongado no supera los 5 años, ya sea por el deceso de los pacientes, remisiones poco duraderas o recaídas; sin embargo, artículos mencionan que inmunoterapias como las CAR-T pueden desencadenar a largo plazo otras enfermedades como leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos<sup>77</sup>. También se ha evidenciado que la gravedad del SLC va más allá de una complicación común ya que se ha visto que puede generar otras patologías como rabdomiólisis, artritis, oclusión cardíaca, daños a nivel de la retina, neurotoxicidad, entre otros<sup>77</sup>.

Todos los ensayos clínicos enfocados en evaluar las distintas inmunoterapias citados en este artículo están limitados en gran medida por los criterios de inclusión y exclusión, lo que reduce el acceso a la diversidad de la población real, mostrando datos que no se podría extrapolar a escenarios en el contexto práctico; un claro ejemplo de lo mencionado es la exclusión de personas con síndromes como el de Down, Shwachman, entre otros y mujeres en etapa de gestación en todos los estudios planteados. Aunque la frecuencia con la que la LLA se presenta en estos grupos de población es mínima, su aparición es posible e implica un abordaje terapéutico más complejo; varios reportes de casos han mostrado evidencia de lo mencionado, en donde los pacientes han sido tratados únicamente con QE modificada acorde a las características clínicas de cada uno de ellos<sup>78,79</sup>.

Además, la implementación de estos enfoques terapéuticos se ve afectado por la falta de una regulación estandarizada que permita su uso masivo y accesible para la población general, el factor económico también es una de las barreras para el desarrollo de estas terapias. La terapia con células CAR-T, según estimaciones entre el coste de producción, tratamientos de rescate e intervenciones post transfusión frente a los posibles EA, oscila entre los 500000 dólares<sup>69,80</sup>.



## CONCLUSIONES

Inmunoterapias como el Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicina y Tisagenlecleucel han sido probados en varios estudios; mismos que han proporcionado una base sólida de evidencia, estableciendo su eficacia, seguridad y aprobación por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. Aunque el desarrollo de estas terapias ha revolucionado el abordaje terapéutico de la LLA, sus aplicaciones se ven limitadas por eventos adversos como el síndrome de neurotoxicidad y síndrome de liberación de citoquinas, además de barreras regulatorias en su uso y elevados costos.

En la actualidad, la mayoría de estas terapias son utilizadas en segunda e incluso tercera línea de tratamiento, posterior a la QE o trasplantes hematopoyético de células madre; sin embargo las perspectivas futuras en el manejo clínico de la LLA sugieren que la QE e inmunoterapia sean utilizadas en conjunto durante el tratamiento de inducción, en etapas más tempranas de la enfermedad; con el objetivo de obtener tasas de remisión completa más elevadas, minimizar los eventos adversos y reducir la incidencia de recaídas asociadas a la resistencia adquirida y a la falta de respuesta inicial al tratamiento.

A pesar de estos avances, es probable que un porcentaje de pacientes continúe experimentando recaídas, lo que subraya la necesidad de terapias adicionales, como las células CAR-T. En este contexto, las futuras generaciones de CAR-T, como los CAR-T biespecíficos y los TRUCKs, ofrecen un gran potencial para mejorar los resultados, al abordar tanto la evasión tumoral como los efectos secundarios, brindando nuevas opciones terapéuticas para aquellos con enfermedad refractaria o recurrente; no obstante el desarrollo de tecnologías más específicas implica un mayor costo de producción. Por ello, estas estrategias terapéuticas requieren del apoyo de políticas de salud pública que impulsen el desarrollo y factibilidad en el acceso a las mismas.

El futuro de la inmunoterapia para la leucemia linfocítica aguda (LLA) estará condicionado no solo por avances tecnológicos, sino también por un enfoque integral y multidisciplinario. Esto incluirá la optimización de combinaciones terapéuticas, el diseño de estrategias más efectivas para prevenir y gestionar los efectos adversos y la resistencia tumoral, así como la implementación de políticas de cooperación entre los sectores público y privado. Este último aspecto será crucial para garantizar el financiamiento sostenible y el acceso equitativo a estos tratamientos innovadores, promoviendo su disponibilidad para una población más amplia.

**Materiales suplementarios:** No aplica

**Contribuciones de los autores:** Diseño del trabajo, VM; Recolección de datos, VM; Análisis de datos, VM; Revisión Bibliográfica, VM y DR; Preparación del manuscrito, VM y DR; Revisión final, VM y DR

**Financiación:** Este artículo no recibió financiación externa.

**Declaración del Comité de Revisión Institucional:** No aplica

**Declaración de consentimiento informado:** No aplica

**Declaración de disponibilidad de datos:** No aplica

**Agradecimiento:** No aplica

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. Estados Unidos; 2024 Jul. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-all-adulto-pdq>
2. Rodgers GP, Young NS. Bethesda. Manual de hematología clínica. 4th ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.

3. Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ et al. LMA. Williams manual of hematology, eighth edition. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2011.
4. PETHEMA. PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA BCR::ABL1 NEGATIVA EN ADULTOS. 2019. Available from: [https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/protocolos/Protocolo%20LAL\\_2019\\_febrero%202023.pdf](https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/protocolos/Protocolo%20LAL_2019_febrero%202023.pdf)
5. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):22. doi: 10.1186/s13045-023-01409-5
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127, *Blood.* American Society of Hematology; 2016. p. 2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850
8. American Cancer Society. What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)? About Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). United States of American ; 2018 Oct. [accessed 10 Oct 2024] Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
9. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. 26th ed. Elsevier; 2021.
10. Aureli A, Marziani B, Venditti A, Sconocchia T, Sconocchia G. Acute lymphoblastic leukemia immunotherapy treatment: Now, next, and beyond. *Cancers (Basel).* 2023;15(13). doi: 10.3390/cancers15133346
11. Marks DI, Rowntree C. Review Series T-CELL MALIGNANCIES Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(9):1134–42. doi: 10.1182/blood-2016-07
12. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas B Y Briceida López-Martínez K. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(3):136-142 Clasiicación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). 2013. Available from: [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)
13. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(9):1079–109. doi: 10.6004/jnccn.2021.0042
14. Mullighan CG. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Vol. 122, *Journal of Clinical Investigation.* 2012. p. 3407–15. doi: 10.1172/JCI61203
15. George B, Chan KH, Rios A. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: diagnostic pitfalls, genomic alteration, novel therapeutics, and minimal residual disease monitoring. *Frontiers in Hematology.* 2024 Oct 29;3. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frhem.2024.1463410/full>
16. Ministerio de Salud de Chile. PROTOCOLO CLÍNICO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO EN MAYORES DE 15 AÑOS. 2020. [accessed 13 Oct 2024] Available from: [https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO\\_MINSAL1.pdf](https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL1.pdf)
17. Rosales C. Adaptación del esquema IDA-FLAG en el Instituto Nacional de Cancerología: experiencia valiosa. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2014 Jun;18(2):51–2. doi: 10.1016/j.rccan.2014.07.001
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegaspargasa (Oncaspar®) en Leucemia Aguda Linfoblástica. 2017. [accessed 14 Oct 2024]

- Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pegaspargasa-Oncaspar-LAL.pdf>
19. Domínguez Senín L, Rodríguez Rodríguez JN, Garrido Martínez MT, Sánchez Argáiz M, Martín Chacón E. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes. *Farmacia Hospitalaria*. 2012 Jul;36(4):261–7. doi: 10.1016/j.farma.2011.05.002
  20. Ramos-Peñañiel CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, León-González G, et al. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2010;73(4):263–7. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-experiencia-del-tratamiento-leucemia-linfoide-X0185106310903097>
  21. Soto NR, Larrea MM, Perea MP, Gomero LA, Altamirano CA, Zapata RE, et al. Clinical practice guideline for the management of patients with acute lymphoblastic leukemia in Peruvian Social Security (EsSalud). *Acta Medica Peruana*. 2021 Apr 1;38(1):64–78. doi: 10.35663/AMP.2021.381.1038
  22. Luz-Aida Rey-Caro, Pinzón P, Cruz-Rodríguez N. Mecanismos moleculares emergentes y células madre leucémicas en la quimiorresistencia de tumores hematológicos. *Rev Univ Ind Santander, Salud*. 2020;52(2). doi: <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020007>
  23. Astudillo-de la Vega H, Erika R-G, Jorge M-C, Francisco Javier O-C. El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2010;9(3):117–26. [accessed 24 Nov 2024] Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-el-papel-quimiorresistencia-tumores-solidos-X1665920110543914>
  24. Cuta Hernandez E, Bernal-Estévez DA, Cruz Baquero CA. Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Nova*. 2022 Dec 22;20(39). doi: 10.22490/24629448.6593
  25. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica*. 2022 Dec 1;107(12):2783–93. doi: 10.3324/haematol.2022.280638
  26. Leukemia & Lymphoma Society. Enfermedad residual medible. Vol. 35. 2022. [accessed 20 Nov 2024] Available from: [https://www.lls.org/sites/default/files/2022-08/FS35S\\_MRD\\_2022\\_spanish.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/2022-08/FS35S_MRD_2022_spanish.pdf)
  27. Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, Konopleva M, Jain N, Kanagal-Shamanna R, et al. High-sensitivity next-generation sequencing MRD assessment in ALL identifies patients at very low risk of relapse. *Blood Adv*. 2022 Jul 12;6(13):4006–14. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007378
  28. Ramos-Peñañiel CO, Martínez-Murillo C, Pérez-Sámamo D, Terreros-Palacios C, Gallardo-Rodríguez AG, Olarte-Carrillo I, et al. Opciones para el tratamiento de la recaída en leucemia linfoblástica aguda. Revisión de tema. *Revista Médicas UIS*. 2024 Apr 23;37(1). doi: 10.18273/revmed.v37n1-2024008
  29. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):269–81. doi: 10.1038/nri3191
  30. Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.1035276
  31. Rui R, Zhou L, He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. *Front Immunol*. 2023;14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476
  32. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013 Jun 4;127(22):2222–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033

33. Carvajal B, Carrillo H, Ysmael-Acle Sánchez G, Román M, José J, semestral P, et al. ANTICUERPOS MONOCLONALES BIESPECÍFICOS: DESARROLLO, PRODUCCIÓN Y ANTICANCERÍGENA. 2019 Apr 25;13(1). Available from: [www.revistamedica.ucr.ac.cr](http://www.revistamedica.ucr.ac.cr)
34. Malik B, Ghatol A. Understanding How Monoclonal Antibodies Work. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [accessed 24 Nov 2024] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572118/>
35. Quintero C, Pelegrina L, Miras G, Moreno L, Sánchez F. ANTICUERPOS MONOCLONALES: estructura, desarrollo y usos terapéuticos. Primera edición. Universidad Juan Agustín Maza, editor. Argentina: Universidad Juan Agustín Maza; 2022. 16 p. [accessed 20 Oct 2024] Available from: <https://repositorio.umaza.edu.ar/bitstream/handle/00261/3193/Monograf%C3%ADa%20de%20Anticuerpos%20Monoclonales%20-%20Biolog%C3%ADa%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Beck Alain, Wurch Thierry, Bailly Christian, Corvaia Nathalie. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(5):345–52. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2747>
37. Jabbour E, Kantarjian H. Immunotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: the role of monoclonal antibodies. *Blood Adv.* 2016 Dec 27;1(3):260–4. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000042
38. Shang Y, Zhou F. Current Advances in Immunotherapy for Acute Leukemia: An Overview of Antibody, Chimeric Antigen Receptor, Immune Checkpoint, and Natural Killer. Vol. 9, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.00917
39. Loo Izquierdo J, Vélez Laaz MA, Loayza Robles KA, Quiroga Sabando AI, García Palacios K. Efectividad de Rituximab en pacientes con leucemia linfoblástica y su relación con el número de infecciones obtenidas durante su primer año de tratamiento. *Anatomía Digital.* 2024 Mar 22;7(1.3):99–111. doi: 10.33262/anatomiadigital.v7i1.3.2955
40. O'Dwyer KM. Rituximab in B-ALL: How much and for whom? *The Hematologist.* 2022;19(4). doi: 10.1182/hem.v19.4.2022414
41. Clifton-Hadley L, Lawrie E, Patrick P, Smith P, Aguiar M, Bailey KE, et al. Addition of four doses of Rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Vol. 9, *Articles Lancet Haematol.* 2022. Available from: [www.thelancet.com/haematology](http://www.thelancet.com/haematology)
42. Rodríguez-Rodríguez S, Ríos Olais FA, Mora A, Ramos Peñafiel CO, Urbalejo Cenicerros VI, López-García YK, et al. The Impact of Adding Rituximab to the Standard Chemotherapy + TKI Regimen in Adults with Philadelphia-Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multicenter Retrospective Study. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Supplement 1):4204–4204. doi: 10.1182/blood-2023-186378
43. Toscano Bermejo Á, López Lázaro M. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER [Tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2021. [accessed 13 Nov 2024] Available from: <https://hdl.handle.net/11441/132557>
44. Ortega Parres D, Caparrós Cayuela E. Nuevos tratamientos terapéuticos en leucemia [Tesis]. España: Universidad Miguel Hernández; 2024. [accessed 14 Nov 2024] Available from: <https://hdl.handle.net/11000/32765>
45. Ma J, Mo Y, Tang M, Shen J, Qi Y, Zhao W, et al. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.626616

46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Blinatumomab (Blinicyto) en leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia negativo en situación de refractariedad o en recaída. España; 2017 Nov. [accessed 4 Nov 2024] Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Blinatumomab-Blinicyto-LAL.pdf>
47. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with Blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2021;325(9):833–42. doi: 10.1001/jama.2021.0669
48. Hogan LE, Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Bhatla T, et al. Children’s Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults with Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Sep 1;41(25):4118–29. doi: 10.1200/JCO.22.02200
49. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez MA. Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gac Med Mex*. 2020 Jun 1;156(3). doi: 10.24875/gmm.20005572
50. Stokke JL, Bhojwani D. Antibody–drug conjugates for the treatment of acute pediatric leukemia. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021. doi: 10.3390/jcm10163556
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) en Leucemia Linfoblástica Aguda. España; 2019 Jul. [accessed 6 Nov 2024] Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Inotuzumab-ozogamicina-Besponsa-LLA.pdf>
52. Stelljes M, Advani AS, DeAngelo DJ, Wang T, Neuhof A, Vandendries E, et al. Time to First Subsequent Salvage Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin in the Phase III INO-VATE Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Sep 1;22(9):e836–43. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.022
53. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbuget N, Advani AS, et al. Efficacy of Inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome–positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021 Mar 15;127(6):905–13. doi: 10.1002/cncr.33321
54. Shi H, Yang F, Cao M, Xu T, Zheng P, Guo Y, et al. Daratumumab and venetoclax combined with CAGE for late R/R T-ALL/LBL patients: Single-arm, open-label, phase I study. *Ann Hematol*. 2024 Aug 1;103(8):2993–3004. doi: 10.1007/s00277-024-05775-z
55. Webster J, Luskin MR, Prince GT, DeZern AE, DeAngelo DJ, Levis MJ, et al. Blinatumomab in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors of PD-1 and CTLA-4 in Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) CD19 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of a Phase I Study. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):557–557. doi: 10.1182/blood-2018-99-111845
56. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and Blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Jan 1;10(1):e24–34. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2
57. Ahmad U, Khan Z, Ualiyeva D, Amissah OB, Noor Z, Khan A, et al. Chimeric antigen receptor T cell structure, its manufacturing, and related toxicities; A comprehensive review. Vol. 4, *Advances in Cancer Biology - Metastasis*. Elsevier Inc.; 2022. doi: 10.1016/j.adcanc.2022.100035

58. Burgaleta Alonso de Ozalla C. Visión actual de la terapia con células CAR-T. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*. 2022;7(1). doi: 10.37536/riecs.2022.7.1.312
59. Xu X, Huang S, Xiao X, Sun Q, Liang X, Chen S, et al. Challenges and Clinical Strategies of CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Overview and Developments. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi: 10.3389/fimmu.2020.569117
60. Tomasik J, Jasiński M, Basak GW. Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology? Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.1034707
61. Tahmasebi S, Elahi R, Khosh E, Esmaeilzadeh A. Programmable and multi-targeted CARs: a new breakthrough in cancer CAR-T cell therapy. Vol. 23, *Clinical and Translational Oncology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1003–19. doi: 10.1007/s12094-020-02490-9
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. España; 2019 Feb. [accessed 24 Nov 2024] Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
63. Van Der Stegen SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Vol. 14, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2015. p. 499–509. doi: 10.1038/nrd4597
64. Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (Tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Vol. 12, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3885–98. doi: 10.2147/DDDT.S138765
65. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb;378(5):439–48. doi: 10.1056/nejmoa1709866
66. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*. 2022;41:1664–9. doi: 10.1200/JCO.22.00642
67. Aguilar Concepción D, Bermúdez Rodríguez A. Inmunoterapia en la leucemia linfoblástica aguda: de los anticuerpos bioespecíficos a las células CAR-T. Universidad de Cantabria. 2022 Jun 8;34. [accessed 2 Jul 2024] Available from: <http://hdl.handle.net/10902/25738>
68. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Español-Rego M, Alonso-Saladríguez A, Montoro M, Magnano L, et al. Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19 + acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-0001 CART19-cell therapy. Vol. 9, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. BMJ Publishing Group; 2021. doi: 10.1136/jitc-2021-003644
69. Almaeen AH, Abouelkheir M. CAR T-Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Prospects. Vol. 11, *Biomedicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/biomedicine11102693
70. Fischer JW. CAR-T Cell Therapy: Mechanism, Management, and Mitigation of Inflammatory Toxicities. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.693016

71. Li AM, Hucks GE, Dinofia AM, Seif AE, Teachey DT, Baniewicz D, et al. Checkpoint Inhibitors Augment CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):556–556. doi: 10.1182/blood-2018-99-112572
72. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 372–85. doi: 10.1038/s41571-019-0184-6
73. Levstek L, Janžič L, Ihan A, Kopitar AN. Biomarkers for prediction of CAR T therapy outcomes: current and future perspectives. Vol. 15, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1378944
74. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018 Jan 1;24(1):20–8. doi: 10.1038/nm.4441
75. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, Pignataro DS, Hough R, Ghorashian S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021 Oct 1;27(10):1797–805. doi: 10.1038/s41591-021-01497-1
76. Lu P, Liu Y, Yang J, Zhang X, Yang X, Wang H, et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for. *Blood*. 2022;140(4):321–34. doi: 10.1182/blood.2021014498
77. Müller A. Rare Adverse Events of CAR T-Cell Therapy. Vol. 19, *Healthbook TIMES Oncology Hematology*. The HealthBook Company Ltd; 2024. p. 42–9. doi: 10.36000/HBT.OH.2024.19.138
78. Montenegro R B, Campbell B M, Rodríguez Z N. Leucemia linfoblástica aguda en pacientes portadores de síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83(1):58–67. doi: 10.4067/s0370-41062012000100007
79. Nadeem S, Elahi E, Iftikhar I, Umar S, Ahsan B, Ahmad U, et al. Management of Acute Lymphoblastic Leukemia During Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2024 Jan 18; doi: 10.7759/cureus.52489
80. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JJ, Boursiquot BC, Jin Tan Y, Robinson AQ, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36:3192–202. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0642

**Received:** November 10, 2024 / **Accepted:** December 19, 2025 / **Published:** March 15, 2025

**Citation:** Moreta Moreta VS, Rosero Freire DA. Avances en inmunoterapia para leucemia linfocítica aguda: integración de terapias con células car-T y otras estrategias inmunológicas. *Bionatura Journal*. 2025;2 (1):15. doi: 10.70099/BJ/2025.02.01.15

**Additional information** Correspondence should be addressed to [da.roserof@uta.edu.ec](mailto:da.roserof@uta.edu.ec)

**Peer review information.** Bionatura thanks anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work using <https://reviewerlocator.webofscience.com/>

**ISSN.3020-7886**

All articles published by Bionatura Journal are made freely and permanently accessible online immediately upon publication, without subscription charges or registration barriers.

**Publisher's Note:** Bionatura Journal stays neutral concerning jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Copyright:** © 2024 by the authors. They were submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).