

Nuevas Estrategias en Inmunoterapia con Células CAR-T en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Investigando el Ascenso de la Terapéutica

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5017ES>

Novas Estratégias em Imunoterapia com Células CAR-T em Pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Investigando a Ascensão da Terapêutica

New Strategies in CAR T-Cell Immunotherapy for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Investigating the Rise of the Therapeutic Approach

Guilherme dos Santos Elias¹

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de linfoblastos mutados de linaje B y/o T, que compromete gravemente al organismo humano y presenta una alta tasa de letalidad. Este cuadro conduce a los pacientes a un curso clínico extenuante, agravado por los efectos adversos de las terapias convencionales. En este contexto, la estrategia de tratamiento con células T modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) demuestra eficacia significativa, superando las adversidades de esta patología agresiva. **Objetivo:** Analizar las implicaciones clínicas identificadas en los principales estudios sobre el tratamiento con células CAR-T para el tratamiento de la LLA. **Método:** Revisión bibliográfica integradora que incluyó la recopilación de artículos científicos de bases de datos como PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, *Web of Science* y J-STAGE a partir del año 2000, con el fin de investigar, analizar y destacar los impactos de la terapia con células CAR-T en pacientes con LLA. **Resultados:** Los datos evidencian que, a pesar de los obstáculos derivados de los efectos adversos y la resistencia tumoral, el uso de células CAR-T es un enfoque terapéutico esencial en el tratamiento de la LLA, con altas tasas de remisión y supervivencia global observadas en ensayos clínicos. Sin embargo, la terapia presenta desafíos considerables, incluyendo altos costos, retos en la garantía de calidad de producción y elevadas tasas de recidiva, lo que compromete la validación definitiva de su eficacia y seguridad. **Conclusión:** Se considera imprescindible la realización de nuevas investigaciones para optimizar la construcción de las células CAR-T y la identificación de biomarcadores más precisos.

Palabras clave: Receptores Quiméricos de Antígenos; Inmunoterapia; Técnicas Inmunológicas; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Ingeniería Genética.

RESUMO

Introdução: A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica identificada pela proliferação descontrolada de linfoblastos mutados de linhagem B e/ou T, que compromete gravemente o organismo humano e apresenta alta taxa de letalidade. Esse quadro conduz os pacientes a um percurso clínico extenuante, agravado pelos efeitos adversos das terapias convencionais. Nesse contexto, a estratégia de tratamento com células T modificadas geneticamente para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstra eficácia significativa, superando as adversidades dessa patologia agressiva. **Objetivo:** Analisar as implicações clínicas identificadas nos principais estudos sobre tratamento com células CAR-T no tratamento da LLA. **Método:** Revisão bibliográfica integrativa que envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, *Web of Science* e J-STAGE a partir do ano 2000, com foco em investigar, analisar e destacar os impactos da terapia com células CAR-T nos pacientes com LLA. **Resultados:** Os dados evidenciam que, apesar dos obstáculos decorrentes dos efeitos adversos e da resistência tumoral, o uso de células CAR-T é uma abordagem terapêutica essencial no combate à LLA, apresentando altos índices de remissão e sobrevida global, observados nos testes clínicos. No entanto, a terapia apresenta empecilhos consideráveis, incluindo custos elevados, desafios na garantia de qualidade de produção e altas taxas de recidiva, comprometendo a validação definitiva da eficácia e segurança. **Conclusão:** É imprescindível a realização de novas pesquisas para aprimorar a construção do CAR-T e a identificação de biomarcadores mais precisos.

Palavras-chave: Receptores de Antígenos Quiméricos; Imunoterapia; Técnicas Imunológicas; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Engenharia Genética.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic malignancy characterized by uncontrolled proliferation of mutated B- and/or T-cell lymphoblasts, which severely compromises the human body and exhibits high mortality rates. This condition subjects patients to an exhaustive clinical journey, further aggravated by the adverse effects of conventional therapies. In this context, genetically modified T-cells expressing chimeric antigen receptors (CAR) demonstrate significant efficacy in overcoming the challenges of this aggressive disease. **Objective:** To analyze the clinical implications identified in key studies investigating CAR T-cell therapy for ALL treatment. **Method:** Integrative literature review involving the collection of scientific articles from databases including PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, *Web of Science*, and J-STAGE, from 2000 onward. Our approach focused on investigating, analyzing, and highlighting the impacts of CAR T-cell therapy on patients with ALL. **Results:** The data demonstrate that, despite challenges posed by adverse effects and tumor resistance, CAR T-cell therapy is a critical therapeutic approach against ALL, showing high rates of remission and overall survival in clinical trials. However, significant limitations persist, including high costs, challenges in ensuring quality control, and elevated recurrence rates, which hinder definitive validation of its efficacy and safety. **Conclusion:** Further research is imperative to optimize CAR T-cell design and identify more precise biomarkers.

Key words: Receptors, Chimeric Antigen; Immunotherapy; Immunologic Techniques; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Genetic Engineering.

¹Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Centro de Ciências da Saúde, Vitória (ES), Brasil. E-mail: guilhermesantos3343@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0008-1235-8188>

Dirección para correspondencia: Guilherme dos Santos Elias. Rua das Violetas, 84 – Santo André, Cariacica (ES), Brasil. CEP 29144-765. E-mail: guilhermesantos3343@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La leucemia linfóide aguda (LLA) es una neoplasia hematológica grave, frecuentemente asociada a un pronóstico letal^{1,2}. La desregulación en una de las etapas de maduración de las células linfoides lleva al compromiso de la diferenciación y proliferación de las células B y/o T³⁻⁶. Esta expansión descontrolada de células inmaduras y anómalas compromete la homeostasis hematológica, resultando en la formación de ese cáncer de origen hematopoyético³⁻⁷. El diagnóstico de la LLA se establece mediante análisis moleculares e histopatológicos de las células mutadas^{3,7}. Su clasificación consiste en dos categorías principales: LLA-B y LLA-T^{1,8,9}. La LLA se manifiesta como la principal forma de leucemia aguda en niños, con predominio de casos de LLA-B en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, representando más de la mitad de los casos de leucemia linfoblástica^{1,3,5,6}. Aunque sea notoria en el público infantil, también se registran incidencias preocupantes en adultos^{7,10-14}.

En contrapartida, la LLA-T resulta de las mutaciones asociadas al desarrollo de los linfocitos T, llevando a la proliferación descontrolada de dichas células^{1,4,11,15,16}. Esta forma patológica es más prevalente en adultos y está asociada a un pronóstico desfavorable, por su fisiopatología agresiva y refractariedad ante los tratamientos convencionales^{1,3,11,12,17-21}. La tumorigénesis de la LLA deviene de múltiples factores¹³⁻¹⁸. No obstante, se comprende que mutaciones genéticas y alteraciones cromosómicas desempeñan papeles esenciales en el origen de esta anomalía, pudiendo ocurrir de forma espontánea o en respuesta a la exposición a agentes mutagénicos, como pesticidas, materiales radioactivos y otros agentes químicos o físicos capaces de causar daños a la maquinaria genética, resultando en alteraciones en el ciclo celular linfóide normal^{2,11,14,15,18}.

La LLA es altamente heterogénea, con subtipos clasificados de acuerdo con sus características fenotípicas y genotípicas. Esta naturaleza de múltiples facetas contribuye para un curso clínico progresivo, imponiendo desafíos significativos al tratamiento, como la resistencia terapéutica y altas tasas de recidiva, que dificultan la remisión y reducen las oportunidades de cura^{1,3,6,13}.

Se constataron ocurrencias en la reducción de la mortalidad por leucemia en niños y adolescentes en el Brasil entre 1980 y 2015, aunque la tasa de sobrevivencia de pacientes con LLA permanece relativamente baja, cerca del 64%²¹. Este índice es considerablemente inferior a los observados en países desarrollados, donde las tasas de sobrevivencia sobrepasan el 80%, reflejando los desafíos terapéuticos enfrentados aún en el Brasil, especialmente en casos refractarios o de recidiva²¹⁻²⁷. Comparativamente, los

países con mayores inversiones en investigaciones médicas orientadas hacia la inmunoterapia presentaron tasas de supervivencia superiores, lo que evidencia la necesidad de perfeccionamientos y/o nuevos enfoques estratégicos de tratamientos en el Brasil^{21,22,27-29}.

Mediante la letalidad de la LLA, se percibe que sus implicaciones generan profundos impactos psicosociales, afectando tanto a los pacientes como a su red de apoyo, reforzando la necesidad de inversiones en estrategias de control epidemiológico y disponibilidades de terapias más eficientes en el sistema de salud público^{3,21,22,29-32}.

En los últimos años, el tratamiento de neoplasias hematológicas presentó avances notables, especialmente con la incorporación de inmunoterapias, que utilizan elementos del propio sistema inmunológico para combatir al cáncer^{3,22-29,31,33,34}. Esta terapia se destaca por su capacidad de dirigirse específicamente hacia las células malignas, minimizando los daños colaterales que acompañan a los tratamientos convencionales, como la quimioterapia (por ejemplo, citarabina, metotrexato, ciclofosfamida), radioterapia e intervenciones quirúrgicas^{1,3,22-27,30-35}. Estos métodos tradicionales, aunque eficaces, muchas veces acarrear elevados niveles de toxicidad y provocan una amplia gama de reacciones adversas (RA) en los pacientes, destacando la necesidad de alternativas menos agresivas y más selectivas^{1,3,5,11,21,22,30-40}.

La aplicación de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (*chimeric antigen receptor* – CAR; aplicación de linfocitos T con CAR – CAR-T) representa una estrategia terapéutica avanzada basada en la inmunoterapia, en la cual células T del propio paciente son modificadas genéticamente para expresar receptores específicos, capaces de identificar y cooperar para la eliminación precisa de los blastos leucémicos^{1,4,34,35-38}. Las generaciones más recientes de células CAR-T demostraron una capacidad mejorada de acción selectiva y eficaz, proporcionando mayor seguridad y optimización de los resultados terapéuticos^{1,3,31,34-37}. En vista de los beneficios observados en estudios preclínicos y ensayos clínicos, la agencia reguladora estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó, en 2017, el uso de células CAR-T para el tratamiento de LLA y linfoma de grandes células B^{27-29,34,35,38}. Esta aprobación expandió las opciones terapéuticas disponibles y contribuyó para el aumento de supervivencia ganada en los pacientes afectados por estas enfermedades^{3,27-29,32-35}.

Actualmente, la FDA cuenta con la aprobación de seis inmunoterapias basadas en células CAR-T, las cuales se desarrollan a partir de tecnologías de CAR-T de segunda generación^{18,39-41}. Estas células mostraron una eficacia clínica relevante en la inducción de la remisión tumoral en diversas neoplasias hematológicas^{10,18,29,34,35,40,41}. En

el Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), considerando las evidencias de la eficacia clínica de las células CAR-T, aprobó cuatro terapias para uso: KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) y TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), con indicación predominantemente para leucemias^{22-26,41}. Sin embargo, existen todavía barreras que impiden el uso de este biofármaco como primera línea de tratamiento para pacientes con LLA^{1,18,42,43}. Entre estas limitaciones, se destacan los mecanismos de inmunosupresión tumoral, el escape inmunológico, la pérdida del antígeno-objetivo *in vivo* y RA críticas, como el síndrome de liberación de citocinas (SRC) y, en algunos casos, la enfermedad de injerto contra hospedero (GVHD)^{1,3,18,36,42-44}.

Ante este desafiante escenario, se han propuesto nuevos enfoques para superar dichos obstáculos, los cuales son ampliamente atribuidos al microambiente tumoral inmunosupresor (TIM)^{4,31,32,44,45}. Estudios recientes señalan que es posible optimizar las células CAR-T para aumentar su especificidad, volviéndolas más eficaces en el combate a la LLA^{1,5,7,17,18,31,37,44-55}. Una estrategia prometedora es la reprogramación celular utilizando la tecnología CRISPR-Cas9, una herramienta de edición genética altamente precisa. Además, técnicas innovadoras, como el uso de células pluripotentes inducidas (iPSC), permiten la remodelación celular, facilitando el estudio y la modificación de las células de interés^{34,37,44,48-50,56-58}. Otra propuesta es el empleo de la ingeniería molecular en conjunto con la nanotecnología, para optimizar la eficacia y expandir el uso de las células CAR-T^{37,42,53}. Con estas técnicas, es posible combinar los atributos de diferentes células inmunes para desarrollar receptores quiméricos más eficientes en el reconocimiento prioritario de células leucémicas, generando células CAR-T más adaptadas y capaces de alcanzar múltiples objetivos^{12,46-48,57,59}.

El objetivo principal de este estudio fue investigar las principales implicaciones clínicas actualmente discutidas en los estudios terapéuticos que emplean las células CAR-T en el tratamiento de pacientes con LLA. Se buscó analizar los mecanismos tumorales de la LLA que comprometen el éxito de la terapia con el CAR-T, enfocándose en la evaluación de los resultados de los principales ensayos clínicos que describen su eficiencia terapéutica, limitaciones de uso, eventos adversos (EA) y perspectivas para la ampliación de su aplicación. Los objetivos específicos de este artículo buscan investigar las principales estrategias emergentes del CAR-T y sus variaciones, que están siendo implementadas para superar barreras como la inmunosupresión, toxicidad y escape tumoral; analizar las características de la acción de las células CAR-T y los mecanismos supresores impuestos

por la LLA; y destacar, mediante estudios actualizados, los resultados del tratamiento con células CAR-T en pacientes con LLA.

MÉTODO

Revisión integradora de la literatura con el objetivo de investigar, evaluar y describir las implicaciones clínicas de la inmunoterapia con células CAR-T en el tratamiento de la LLA. El orden del proceso de la investigación incluyó el análisis crítico de los aspectos actuales involucrando el tema de la investigación, definición del tema central, identificación de las cuestiones más relevantes, búsqueda y selección de los estudios para el muestreo, análisis detallado y delimitación de los estudios incluidos para la composición de la muestra, categorización de los estudios seleccionados, interpretación profundizada de los resultados, exposición de los resultados, discusión y fomentación de disertaciones acerca de las evidencias obtenidas. El estudio es una investigación básica de naturaleza mixta, combinando aspectos cualitativos y cuantitativos para el análisis de los datos. La revisión cualitativa involucró la búsqueda, evaluación y selección de artículos que abordan las implicancias clínicas y los mecanismos tumorales en el uso de células CAR-T en el tratamiento de la LLA.

En forma complementaria, se recolectaron y analizaron datos cuantitativos relacionados con las tasas de remisión completa (RC), índices de EA y supervivencia global (SG), con la finalidad de evaluar la eficacia terapéutica de las células CAR-T. La metodología tuvo énfasis en estudios clínicos que evaluaron la efectividad, efectos colaterales, mecanismos inmunosupresores y perspectivas futuras del uso de las células CAR-T en la LLA. El estudio siguió las guías de Whittemore y Knaff⁶⁰, actualizadas en 2021, que suministran una base para la estructuración e integración de evidencias a partir de diferentes tipos de estudios, incluyendo los cualitativos y cuantitativos⁶¹, proporcionando un análisis extenso de las evidencias sobre la terapia con células CAR-T^{60,61}.

Los criterios de inclusión de los artículos se enfocaron en ensayos clínicos, priorizando este método de estudio para constatar las implicancias del tratamiento, verificando los índices de RC, incidencias de EA, tasas de SG y tiempo libre de enfermedad (EFS) en los pacientes diagnosticados con LLA sometidos al tratamiento con células CAR-T. Fueron seleccionados los estudios que evaluaron la viabilidad y el desempeño del CAR-T, detallando los mecanismos que contribuyeron para su eficacia o ineficacia, y que informaron tasas de RC, RA, SG y EFS, publicados en el período entre 2000 y 2024.

La investigación y elección de los artículos ocurrió en el período entre enero y septiembre de 2024, la obtención de los datos se realizó usando un instrumento de recolección



previamente estructurado por el autor, con el objetivo de responder a las cuestiones guías: “¿Cuáles son los resultados del tratamiento con células CAR-T en pacientes con LLA?”; “¿Cuáles son los efectos colaterales más agravantes sufridos por la terapia con células CAR-T?”; y “¿Es capaz el uso de células CAR-T en individuos con LLA de ejercer remisión con bajas tasas de reacciones adversas?”.

Los criterios de exclusión fueron estudios privados, no transparentes e interrumpidos por motivos adversos, o aquellos que no detallaron las tasas de RC, EA, EFS y/o SG. La selección de los artículos consideró la muestra de pacientes, sus características clínicas y el método del estudio de la terapia aplicada.

La búsqueda de los artículos fue efectuada mediante el uso de descriptores solamente en los idiomas inglés y portugués, cuya consulta se realizó en bases de datos electrónicas como PubMed, SciELO, Periódicos Capes Scopus, *Web of Science*, J-STAGE, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI), *ClinicalTrials.gov*, *China Clinical-Trial Registry* (ChiCTR), además de datos obtenidos de la Anvisa, FDA y del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) y del Brasil (INCA). Para la selección de los descriptores, se usó como fuente el sistema de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), seleccionando los términos: “Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras”, “Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B”, “Inmunoterapia Adoptiva”, “Terapia por Receptor Antigénico Quimérico”, “Técnicas Inmunológicas”, “Inmunoterapia”, “Agotamiento de las Células T”, “Senescencia de Células T”, “Leucemia de Células T”, “Leucemia de Células B”.

Adicionalmente, se emplearon términos en inglés, utilizando descriptores estandarizados en el *Medical Subject Headings* (MeSH) para la investigación en bases de datos internacionales, tales como: “Immunotherapy, Adoptive”, “Acute Lymphoblastic Leukemia”, “Immunologic Techniques”, “Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “T-Cell Senescence”, “Receptors, Immunologic”, “Receptors, Chimeric Antigen”, “Receptors, Antigen, B-Cell”, “Receptors, Antigen, T-Cell”, “Immunomodulation”, “Therapy, CAR-T-Cell”, “Antigens, CD19”, “Genetic Engineering”. Las variables analizadas incluyeron: tasas de RC, incidencias y gravedad de las RA, datos de SG y tiempo libre de recidivas (RFS). Los estudios clínicos seleccionados fueron analizados cualitativamente con base en el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados (MINORS), herramienta validada para evaluación de diseños experimentales no aleatorizados^{62,63}. Se aplicó la MINORS a cada estudio, siendo adaptados y evaluados nueve ítems de la escala, con puntuación de 0 (no cumple), 1 (parcialmente

cumple) y 2 (totalmente cumple) por criterio, totalizando una puntuación máxima de 16 para estudios no comparativos y 24 para estudios comparativos^{62,63}. La calidad metodológica de los estudios fue categorizada en conformidad con los criterios utilizados en la literatura, siendo: ≥ 12 buena calidad, 9–11 limitaciones aceptables, y ≤ 8 riesgo de sesgo/utilidad limitada^{62,63}.

El análisis fue exclusivamente realizado por el autor, que evaluó todos los criterios metodológicos de forma independiente (Tabla 1). Para garantizar el rigor, los resultados fueron revisados por un especialista externo, sin participación directa en la puntuación.

RESULTADOS

De los 30 artículos iniciales, 17 cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, cinco estudios clínicos analizaron el uso de células CAR-T en pacientes con LLA-B (Tabla 2), detallando minuciosamente el cuadro clínico y la respuesta a la terapia. Otros seis estudios se enfocaron en el empleo de CAR-T en LLA-T (Tabla 3), mientras que seis artículos más designados investigaron variaciones en el enfoque de células con CAR para diferentes antígenos (Tabla 4), siendo considerados relevantes para la revisión. Al final, se totalizó una selección de 17 artículos de investigación aplicada.

En el estudio clínico de fases 1 y 2, realizado por la empresa Celgene⁶⁴, se investigó si la seguridad y eficacia del Lisocabtagene Maraleucel en pacientes pediátricos con edades ≤ 25 años con LLA-B o LHN-B(r/r), positivos para el antígeno CD19. El foco del estudio fue investigar la tolerabilidad y los índices de RA al tratamiento con el CAR-T en tres niveles de dosis (0,05; 0,15 y 0,50 x 10^6 células-T-CAR+/kg), averiguando la viabilidad de cada dosis estipulada⁶⁴. En total, fueron incluidos 21 pacientes que recibieron quimioterapia de linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida para la preparación de la infusión de células CAR-T⁶⁴. De los nueve pacientes que recibieron la primera dosis (0,05 x 10^6 células T CAR+/kg), siete siguieron el tratamiento⁶⁴. La segunda dosis (0,15 x 10^6 células CAR+/kg) fue administrada a seis pacientes, y solo un paciente recibió la tercera dosis (0,50 x 10^6 células CAR+/kg)⁶⁴. Conjuntamente, un paciente fue sometido al tratamiento solo con leucoféresis, siendo posteriormente verificado su deceso⁶⁴. La tasa de respuesta general (RC/RCi) en el 28° y 56° día fue del 50%, con una SG promedio de 7,7 meses, demostrando estabilidad en la remisión de la enfermedad durante dicho período⁶⁴. El estudio también informó que la duración de la respuesta terapéutica (DOR) promedio del tratamiento fue de 13,7 meses, indicando una respuesta sostenida⁶⁴.

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica mediante el Índice Metodológico para Estudios No Aleatorizados

Estudio (ID/ referencia)	Objetivo claro	Inclusión consecutiva	Datos prospectivos	Criterios de resultado adecuados	Evaluación imparcial	Tiempo de acompañamiento adecuado	Pérdidas informadas	Tamaño muestral calculado	Grupos equivalentes (comparativos)	Puntuación total/máx.
JCAR017 (NCT03743246)	2	1	2	2	1	2	2	1	1	14/24
Liu et al., 2021 ¹⁰	2	1	1	2	1	2	2	1	N/A	12/16
NCT02614066	2	2	2	2	1	2	1	1	N/A	13/16
NCT02706392	2	1	2	2	1	1	2	0	1	12/24
Zhang et al. ⁵⁴ , 2020	2	2	1	2	1	2	2	1	1	14/24
ISRCTN15323014	2	2	2	2	1	2	2	0	N/A	13/16
Tan et al., 2023 ²⁰	2	2	1	2	1	2	2	0	N/A	12/16
NCT06326463*	2	0	1	0	1	2	N/A	1	2	9/24
NCT05745181*	2	0	2	2	1	2	N/A	0	N/A	9/16
NCT06420076*	2	0	1	2	1	1	N/A	2	N/A	9/16
NCT05032599	2	1	1	2	1	1	2	1	N/A	11/16
NCT03056339	2	2	2	2	1	1	2	1	1	14/24
NCT05528887*	2	0	2	2	1	1	N/A	1	N/A	9/16
NCT05887167 *	2	0	2	2	2	2	N/A	1	N/A	11/16
NCT02028455*	2	1	2	2	1	2	2	2	1	15/24
NCT05110742*	2	0	2	2	1	1	N/A	1	N/A	9/16
NCT03389035	2	1	2	2	1	1	1	1	N/A	11/16

Fuente: Adaptado de Slim et al.62.

Leyenda: * = Ensayos en reclutamiento o fase inicial (datos preliminares); N/A = No se aplica.

Las RA variaron de acuerdo con la dosis⁶⁴. En la primera dosis, se observaron neumonía, sepsis, viremia y neurotoxicidad, comunes en terapias con alta carga tumoral⁶⁴. La segunda dosis fue asociada al SRC y neurotoxicidad, mientras que la tercera dosis presentó casos de edema cerebral y RA en el sistema nervioso central (SNC)⁶⁴. En el estudio de Liu et al.¹⁰, 27 pacientes recibieron la infusión del CAR-T-CD19 en una primera ronda de intervención, con RC en el 85%. Una segunda ronda de infusión con el CAR-T-CD22 fue efectuada en 21 de los 27 pacientes iniciales, en un período de \cong 1 mes después de la primera, siendo infundidos el CAR-T-CD19/CD22. Se constató remisión continua en 14 de los 21 pacientes con ambas infusiones, con un período promedio de monitoreo de \cong 19 meses. Se informó además EA como GVHD, SRC y neurotoxicidad¹⁰. El estudio buscando el KTE-X19 analizó a 55 pacientes en la fase 2 del ensayo clínico, demostrando RC en el 70,9% y DOR de 12,8 meses⁶⁵. Las RA incluyeron disturbios cardíacos y neurotoxicidad⁶⁵. Estudios clínicos adicionales en 21 pacientes con CAR-T anti-ROR1 (receptor huérfano semejante a la tirosina quinasa 1) y otro con CAR-T-CD5 administrados a 16 participantes con LLA, también informaron SRC, disturbios neurológicos e infecciones críticas^{50,66}. Se identificó, en la investigación

dirigida hacia el antígeno-ROR1, un aumento de SG en un 45% de los participantes, estimado con base en un análisis realizado después de \cong 1 año de la administración del medicamento⁶⁶. Ya en el estudio sintetizado por Zhang et al.⁵⁴ objetivando el CD19/CD22 en 52 pacientes con LLA-B, la SG fue medida en alrededor del 87%.

En paralelo, la Tabla 3 resume los datos divulgados de los ensayos clínicos designados que emplearon el uso de las células CAR-T en pacientes con LLA-T.

En los estudios de Chiesa et al.⁶⁷, se desarrollaron células CAR-T para reconocer el antígeno-CD7 en blastos leucémicos de pacientes pediátricos con LLA-T (r/r). De los tres pacientes tratados, uno logró RC en el 27º día, sin señales de enfermedad residual mínima (DRM), y mantuvo la remisión celular por 9 meses después del TCMH (trasplante de células madre hematopoyéticas)⁶⁷. El segundo paciente presentó remisión parcial en el 28º día, sin embargo, fueron registradas RA como SRC y una infección grave, con el paciente falleciendo en el 33º día⁶⁷. El tercero tuvo complicaciones en el SNC, pero con RC confirmada, permitiendo la continuación del tratamiento⁶⁷.

En el estudio de Tan et al.²⁰, 17 de los 20 pacientes con LLA-T (r/r) tratados consiguieron RC un mes después del tratamiento con CAR-T-CD7. Luego de



Tabla 2. Síntesis de los estudios utilizados para la evaluación de ensayos clínicos con células CAR-T en pacientes con LLA-B

Ingeniería de células CAR-T	Cáncer dirigido	Politerapia	Fase(s) del estudio clínico/ núm. de participantes	Referencia/ Identificación del estudio (ID)	Índices de respuesta clínica	Efectos colaterales críticos
CAR-T anti-CD19/4-1BB (JCAR017)	LLA-B(r/r) y LNH-B	CAR-T, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1/2 21 participantes	NCT03743246	1 - RRO al 56º día = 5 PR en el total (1ª, 2ª y 3ª Do) 2 - DOR: 13,7 meses en 3 PR con a 1ª Do. NIS en la 2ª y 3ª Do 3 - RFS: 1ª Do - 7,7m 2ª Do - 6,9 meses 3ª Do - NIS 4 - SG: 1ª Do - 7,13 meses 2ª Do - 7,08 meses 3ª Do - 8,9 meses	1ª Do - Neumonía, sepsis, viremia y neurotoxicidad 2ª Do - SRC y neurotoxicidad 3ª Do - Edema cerebral y neurotoxicidad
CAR-T con direccionamiento doble-objetivo	LLA-B(r/r) postrasplante que expresan los antígenos-CD19/CD22	Allo-HSCT, Células-CAR-T anti-CD19/CD22, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1/2 27 participantes	Liu et al., 2021 ¹⁰	1ª - Ronda; 27 Pt utilizaron CAR-T CD19: RC en \cong 85% (23P) 2ª - Ronda; 21 Pt tratados con CAR-T CD22: RC en \cong 95% (20 PR) Acompañamiento promedio de 19,7 m después de 2 rondas: RC duradera en 14 PR, 7 recidivas y 2 fallecidos	GVHD, SRC, neurotoxicidad, hemorragia pulmonar y neumonía crónica
Brexucabtagene autoleucel-KTE-X19 (CAR-T autólogas)	LLA-B(r/r)	CAR-T-anti-CD19, ciclofosfamida y fludarabina	Fase 1/2 125 participantes	NCT02614066	1- RC/RCi: 55 Pt, RC y RCi en 39 PR \cong 70,9% 2- DOR: 55 Pt/12,8 m (mediana) 3- SG: 55 Pt/18, 2 m (mediana) 4- RFS: 55 Pt/ 11,6 m (mediana)	Disturbios cardíacos, gastrointestinales y en el SI, además de múltiples síndromes
CAR-T autólogas anti-ROR1	LLA-B	CAR-T anti-ROR1, fludarabina y ciclofosfamida	Fase 1 21 participantes	NCT02706392	1- RC: 20 Pt/ 1 PR con RC 2- EFS: 8 Pt/ 1 PR con EFS	Disturbios en el SI y alteraciones en el SNC y SNP
CAR-T anti-CD19/CD22 combinadas con allo-HSCT	LLA-B (r/r)	Fludarabina y procedimientos basados en busulfán, ciclofosfamida, allo-HSCT y células CAR-T anti-CD19/22	Fase 1 52 participantes	Zhang et al. ⁵⁴ , 2020	1- 52 Pt con LLA-B r/r sometidos a allo-HSCT luego de RC/RCi con uso del CAR-T-19/22 2-RC: 9 casos con recidiva después de allo-HSCT + CAR-T/ 6 Pt con recaída usaron CAR-T19 (1) y 22 (5), 5 lograron RC con MRD 3-EFS en el 73% de PR con \cong 12 meses de revisión; \cong 90 (46) de los Pt vivos en \cong 12 meses después de la terapia	GVHD, SRC, infección abdominal y cistitis hemorrágica

Leyenda: allo-HSCT = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; CD = clúster de diferenciación; r/r = recidivante o refractaria; LNH-B; Linfoma no Hodgkin de células B; RCi = remisión completa con restauración hematológica incompleta; ROR1 = receptor huérfano semejante a la tirosina quinasa 1; RRO = Índice de respuesta general; DOR = duración de la respuesta terapéutica; NIS = número insuficiente de eventos; PR = pacientes que respondieron al tratamiento; Pt = pacientes sometidos; Do = Dosis de prueba del CAR-T; m = meses; \cong = aproximadamente; MRD- = enfermedad residual mínima negativa; SI = sistema inmunológico; SNC = sistema nervioso central; SNP = sistema nervioso periférico; GVHD = enfermedad de injerto contra hospedero; RFS = tiempo libre de recidivas; EFS = tiempo libre de enfermedad.

Tabla 3. Síntesis de los estudios utilizados para la evaluación de ensayos clínicos con células CAR-T en pacientes con LLA-T

Categoría de células CAR-T/ antígeno(s) objetivo	Cáncer dirigido	Politerapia	Fase del estudio/ núm. de participantes	Referencia / iD del ensayo clínico	Índices de respuesta/status actual del estudio clínico
CAR-T dirigidas al objetivo CD7 (BE-CAR7)	LLA-T (r/r)	Linfodepleción con fludarabina, ciclofosfamida Alemtuzumab, BE-CAR7, allo-HSCT	Fase 1 3 participantes	ISRCTN15323014 Chiesa et al., 2023 ⁴⁷	1- Uso del CAR-T-7 en 3 P pediátricos con LLA-T r/r 2-RC: 1 P con RC en el 27° día, sin DRM y alta 52 días después de TCMH Un análisis después de 9 meses confirmó la remisión duradera 2 P en remisión en el día 19 y 25, con DRM 3 P con RC en el 28° día
CAR-T objetiva al CD7	LLA-T (r/r) con CD7 positivas	Células CAR-T-CD7 alogénicas. Ciclofosfamida y fludarabina	Fase 1 20 participantes	Tan et al., 2023 ²⁰	1-Evaluación del curso clínico (en \cong 24 meses) para 20 pacientes con LLA-T r/r que utilizaron células CAR-T-CD7 2- 17 P con RC en \cong 27 meses 3-SG: En el \cong 42% de los pacientes después de 2 años de la infusión terapéutica CAR-T
CAR-T dirigida al objetivo CD70	LLA-T (r/r) con CD70 positivo	Fludarabina, Ciclofosfamida, CAR-T CD70 (autólogas), Medicamento: Mesna	Fase 1 "Estimación de 24 participantes"	NCT06326463	En fase de reclutamiento: se proyecta la inclusión de 24 pacientes con LLA-T r/r y otras neoplasias hematológicas (r/r) positivas para el antígeno-objetivo-CD70
CAR-T anti-CD1a	LLA-T y linfoma linfoblástico agudo de células T	Células CAR-T anti-CD1a.	Fase 2 "Estimación de 20 participantes"	NCT05745181	Reclutando: se estima la inscripción de 20 pacientes con edades entre 18 y 70 años con LLA-T r/r o Linfoma agudo de células T r/r que presentan el antígeno-objetivo-CD1a
CAR-T anti-CD5/CD7	LLA-T	Fludarabina, ciclofosfamida, células CAR-T CD5/CD7.	Fase 1/2 "Estimación de 60 participantes"	NCT06420076	En curso: Se prevé que 60 P diagnosticados con LLA-T r/r u otras malignidades hematológicas específicas participen del ensayo clínico
CAR-T-CD5 alogénicas, compatibilizadas	LLA-T(r/r)	Fludarabina, ciclofosfamida, CAR-T-CD5	Fase 1 16 participantes	NCT05032599 Pan et al., 2024 ⁵⁰	1- 19 Pm/16 Pt 2-RCi: 16 P obtuvieron RCi en los 30 días siguientes a la administración de CAR-T-CD5 3-EFS en 3 P con TCMH en una observación promedio de \cong 14 meses

Leyenda: allo-HSCT = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; CD = clúster de diferenciación; r/r = recidivante o refractaria; P = pacientes; DRM = enfermedad residual mínima; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; Pm = pacientes matriculados; Pt = pacientes sometidos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con restauración hematológica incompleta; SG = supervivencia global.

27 meses, la tasa de SG fue del 42%, con el 25% de los pacientes presentando complicaciones infecciosas graves²⁰. En el 67% de los pacientes recidivados, hubo pérdida de la manifestación del CD7, indicando resistencia al tratamiento²⁰.

La investigación de Pan et al.⁵⁰ trató a 16 pacientes con LLA-T (r/r) con células CAR-T-CD5 editadas por CRISPR-Cas9. Todos los pacientes presentaron RC después de un mes, pero cinco cinco fallecieron por infecciones severas⁵⁰. Estudios en curso, como el NCT06326463 y NCT05745181, exploran los objetivos CD70 y CD1a respectivamente, ampliamente expresados

en LLA-T y otras malignidades hematológicas^{68,69}. Estos estudios, enfocados en moléculas todavía poco exploradas en leucemias de células T, buscan expandir el espectro de elección terapéutica para casos resistentes o con baja expresión de los antígenos-objetivo convencionalmente utilizados en la terapia con células CAR-T^{3,4,11,16,49,50,67-70}.

Los estudios muestran altas tasas de RC en pacientes con LLA tratados con CAR-T, aunque, EA como SRC, GVHD, neurotoxicidad e infecciones continúan siendo desafíos significativos, especialmente con la pérdida de la expresión de los antígenos-objetivo, lo que lleva a la recidiva en muchos casos^{21,50,54,64-67}.



Tabla 4. Síntesis de los principales estudios clínicos referentes a nuevos enfoques metodológicos utilizando células inmunes modificadas con CAR

Fecha de inicio y previsión de conclusión del ensayo clínico	Modelos de células con variaciones del CAR	Molécula dirigida	Cáncer objetivo	Politerapia	Fase del estudio/ núm. de participantes	Referencia/ iD del ensayo clínico
1-Fecha de inicio: 6/2017 2-Conclusión: 3/2023	Células NK del cordón umbilical con CAR	CD19	LLA B CD19 + r/r y otras malignidades hematológicas	Fludarabina, ciclofosfamida, células CB-NK-iC9/CAR-19/IL-15, mesnex y AP1903	Fase 1/2 49 participantes	NCT03056339
1-Fecha de inicio: 9/2021 2-Previsión de conclusión: 6/2026	CAR-T anti-CD19/BCMA/CD123/CD7-autólogas	CD19, CD123, BCMA y CD7	LLA y LLC (r/r)	CAR-T autólogas, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1 "Estimación de 10 participantes"	NCT05528887
1-Fecha de inicio: 3/2024 2-Previsión de conclusión: 12/2026	CAR-T + aHSC	TAA	LLA	Células CAR-T combinadas con aHSC	Fase 1 "Estimación de 20 participantes"	NCT05887167
1-Fecha de inicio: 2/2014 2-Previsión de conclusión: 7/2036	CAR-T anti-CD19+ EGFR	CD19 y EGFR	LLA CD19+ (r/r) /EGFR+	CAR-T anti-CD19+ /EGFRt, fludarabina y ciclofosfamida	Fase 1/2 167 participantes	NCT02028455
1-Fecha de inicio: 4/2024 2-Previsión de conclusión: 12/2027	Células CB-NK sintetizadas con CAR-5/IL15	CD5	LLA T	Fludarabina, Ciclofosfamida, CB-NK-CAR.5/IL15	Fase 1/2 "Estimación de 48participantes"	NCT05110742
1-Fecha de inicio: 12/2017 2-Conclusión: 12/2022	CAR-CIK alogénicas anti-CD19	CD19	LLA B(r/r)	Fludarabina, ciclofosfamida y células CAR-CIK anti-CD19	Fase 1/2 21participantes	NCT03389035 Magnani et al., 2020 ⁴⁷

Leyenda: NK = natural killers; LLC = leucemia linfocítica crónica; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGFRt = receptor del factor de crecimiento epidérmico truncado; aHSC = células madre hematopoyéticas autólogas; CB-NK = Células NK derivadas del cordón umbilical; CAR-5/IL15; CAR anti-CD5 combinado con interleucina-15; CB-NK-CAR.5/IL15 = células NK derivadas del cordón umbilical sintetizadas con IL-15 y modificadas con CAR-CD5; CAR-CIK anti-CD19 = células asesinas inducidas por citocinas modificadas con CAR anti-CD19; CB-NK-iC9/CAR-19/IL15 = células NK derivadas del cordón umbilical sintetizadas con interleucina-15, susceptible a la inducción de caspasa-9 y dominios de CAR-CD19-CD28-zeta-2A; BCMA = antígeno de maduración de células B; TAA = antígenos asociados al tumor.

Dados los significativos obstáculos que todavía dificultan el éxito terapéutico de las células CAR-T^{3,4,21,54,59,64-67}, se describen en la Tabla 4 las investigaciones clínicas más relevantes y recientes que impulsan el desarrollo y la implementación de estrategias alternativas e innovadoras, involucrando a células inmunes T y/o *natural killers* (NK) – también llamadas células asesinas – genéticamente modificadas para ejercer mecanismos antitumorales reactivos a los procesos inmunosupresores observados en leucemias^{8,12,16,40,47,48,57,59,71}. Entre los desafíos más comunes están la autodestrucción (fratricidio), fuga antigénica, regulación negativa de los objetivos y el agotamiento de las células CAR-T, frecuentemente interconectados a la selección de los objetos con baja especificidad o características pleiotrópicas, o sea, también considerablemente presentes en células saludables y con funciones importantes en el organismo^{3,11,12,37,46,56,67}. Por lo tanto, la Tabla 4 destaca los estudios que exploran la expresión del CAR orientada hacia blancos diversificados y extensivamente expresados en LLA-B/LLA-T^{46-48,51,71,72-74}.

Los estudios en curso que evalúan la tecnología CAR en el tratamiento de la LLA y otros tumores hematológicos se enfocan en metodologías específicas de edición genética para amplificar la persistencia de la respuesta y optimizar los mecanismos antineoplásicos de las células CAR-T^{4,12,32,35,46-55,57,59,67-75}. Los ensayos clínicos listados en la Tabla 4 están en gran parte en fase de reclutamiento o de evaluación para publicación. Los objetivos de dichos estudios se dirigen a aumentar la especificidad y minimizar RA, como el SRC y a GVHD en pacientes con leucemias agudas. El foco está en el perfeccionamiento de la síntesis y de los mecanismos de acción de las células CAR-T^{46-48,71-74}.

DISCUSIÓN

La LLA posee una naturaleza agresiva, con resistencia significativa a las terapias tradicionales^{3,5,13,22,31,33,34}. Los tratamientos convencionales, como quimioterapia y radioterapia estandarizadas para atender a pacientes con LLA, comúnmente propician reacciones críticas

en los individuos y presentan respuestas variables de remisión^{1,3,8,22,31,33,34,36}. La aplicación de quimioterápicos en oncohematología se ha mostrado insuficiente para obtener remisiones prolongadas^{1,31,33,34,36,42,44}, lo que impulsa la investigación de nuevas estrategias terapéuticas, como la terapia con células CAR-T^{1,3,22,33}. Estas se destacan por alcanzar precisamente a las células malignas, reduciendo los daños colaterales observados en los tratamientos convencionales^{1,3,7,35,36,38,42,76}.

En este sentido, diversos estudios atribuyen la eficiencia del CAR-T a su estructura molecular, que consiste en la ingeniería de células T-CD8 autólogas o alogénicas^{3-7,12,14,35,37,42,76}. En el desarrollo tradicional del CAR-T, los linfocitos T son extraídos del propio paciente, cultivados en laboratorio y expuestos a antígenos encontrados específicamente en el tejido tumoral^{8,10,12,16,18,31,77}. Para evitar el compromiso de las células saludables, estudios preclínicos constataron que los antígenos CD19, CD20 y CD22 se manifiestan ampliamente en las células B mutadas, volviéndolos objetivos extremadamente útiles para las células CAR-T en el tratamiento de la LLA-B^{1-5,10,22-29,35,36,52,64,75,78,79}. Sin embargo, los desafíos continúan, especialmente en lo que atañe a la regulación negativa de antígenos, como el CD19, lo que resulta en recidivas, hechos observados en los estudios descritos en la Tabla 2^{1,52,64,65,78}.

El uso del CAR-T buscando múltiples objetivos, como CD19/CD22, mostró una mayor durabilidad de respuesta, como se informó en los estudios de Liu et al.¹⁰ y Zhang et al.⁵⁴. Esta metodología sugiere ser más eficaz en la superación de la pérdida del objetivo y en la reducción de las recidivas, lo que resalta la importancia de estrategias combinadas para maximizar la eficacia de la terapia^{1,6,10,43,54,75,79}.

En el caso de la LLA-T, la terapia CAR-T enfrenta obstáculos adicionales, como la expresión simultánea del antígeno-CD7 en las células CAR-T, que puede conducir hacia el fratricidio de las células modificadas^{12,20,21,49,50,55,67}. Métodos como el uso del CAR-T-CD5 con delección del gen CD5 por medio del CRISPR-Cas9 propuesto en el estudio de Pan et al.⁵⁰, presentaron resultados iniciales favorables, con alta tasa de remisión, aunque con ocurrencias de complicaciones infecciosas y resistencia a la terapia⁵⁰.

El uso del TCMH combinado con el CAR-T ha mejorado los resultados clínicos, como quedó registrado en los estudios de Zhang et al.⁵⁴ y Pan et al.⁵⁰. No obstante, la alta incidencia de RA graves, como SRC y neurotoxicidad, resalta la necesidad de contar con una evaluación más rigurosa del riesgo antes del tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos, ancianos y/o con otras comorbilidades y tumores heterogéneos^{10,12,19,20,44,50,54,67,76}. A la luz de las evidencias disponibles, se constata que las

RA proveen en gran parte del protocolo de fabricación adoptado por el CAR-T, como el tipo de reactivo utilizado para el crecimiento de las células T, y de errores de dosificación de los reactivos usados en la construcción del CAR^{1,3,4,12,16,17,18,31,37,74}. Efectos perceptibles en el estudio NCT02028455, dividido en dos fases, con 43 pacientes tratados en la fase 1 y 21 en la fase 2, en los cuales fueron usados reactivos diferentes en la producción del material⁷⁴. Se evidenció que el cambio de reactivo causó SRC precoz, además, la alternancia de reactivos aumentó la actividad y duración del fármaco en el organismo, demostrado por los índices de EFS y LFS superiores en la segunda fase, proyectando en esta fase, una SG de alrededor del 80% con acompañamiento promedio de un año, por encima del 67% reportado en la fase 1⁷⁴.

De forma protocolar, se propone que la construcción de las células CAR-T con selectividad para alcanzar los blastos anómalos pasa por la elaboración de cuatro dominios: el de interacción extracelular específica vía fragmento variable de cadena única (scFv), compuesto por una o más proteínas sintéticas, responsables por el reconocimiento individualizado de los antígenos mutados presentes en las células leucémicas; y el de la región bisagra, que conforman con el scFV el ectodominio^{1,16,18,31,34-37}.

Los otros dos dominios incluyen el de transmembrana y el(los) dominio(s) coestimuladorio(s) (compuesto por el CD28 y/o 4-1BB), los cuales actúan como mediadores esenciales en la traducción de la señal extrínseca al medio celular intrínseco^{1-4,10,17,34-40,45}. Esta nueva molécula sintetizada busca superar la inmunomodulación tumoral, como la regulación negativa del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), responsable por la presentación de antígenos al receptor de células T (TCR)^{1,31,35,37,52,53,77}.

Adicionalmente, las células T convencionales son comúnmente inhibidas por moléculas inmunorreguladoras del TIM (por ejemplo: PD-L1, CTLA-4, TGF- β y IL-6). Nuevos estudios están investigando la combinación del CAR-T con bloqueadores de *checkpoints* inmunológicos como PD-1-knockout, con la intención de superar dicha resistencia tumoral^{7,18,42,50,64,77}. Otro enfoque documentado consiste en células CAR-T acrecentadas con dominios coestimuladores de inducción de interleucinas, como la IL-12, IL-15 y/o IL-18, este incremento puede promover la muerte de las células aberrantes en el TIM, cooperando con una mayor desactivación de las células T, aumentando su expansión y persistencia *in vivo*^{16-18,31,35,38,44,46,53,71,77}.

Por lo tanto, se postula que la síntesis precisa del CAR-T con afinidad para las biomoléculas-objetivo mutadas en la LLA, en conjunto con los mecanismos bioquímicos ejercidos por los dominios de señalización del CAR, corroboran una remisión sostenida^{1,3,17,34-37,56,75,77}.



No obstante, se comprende a partir de los estudios investigados que la LLA presenta un grado elevado de heterogeneidad molecular e histológica, lo que se refleja en los diferentes resultados entre los distintos perfiles de pacientes, provocando variaciones en los índices de recidiva, SG y DOR, comprometiendo el éxito terapéutico^{1,5-12,14,15,20,35,41,45,47,54,64-67}. Esta hipótesis puede explicarse por la formación de subclones resistentes durante el tratamiento, represión de los antígenos-objetivo y mutaciones genéticas y epigenéticas en el TIM, efectos que, sumados a las RA, culminaron en intercurencias letales para los individuos sometidos a las pruebas^{10,20,37,46,47,50,54,64-67,74}.

Frente a estas limitaciones, el estudio NCT03056339 buscó la administración de un CAR-anti-CD19 conectado a un modelo atípico de células NK, extraídas del cordón umbilical de fuentes alogénicas, con propiedades de vigilancia, citotoxicidad y comunicación entre el sistema inmune adaptativo y el innato^{1,3,12,18,42,46}. Esta propuesta se direccionó para solucionar la GVHD y complicaciones sindrómicas, sujetas al TIM y casos de incompatibilidad entre el donante alogénico y el paciente^{42,46,55-58,77}.

Los resultados fueron prometedores, demostrando seguridad considerable en once individuos, con ausencia de casos de GVHD y SRC⁴⁶. Sin embargo, se constataron síntomas extrapiramidales como disturbios cardíacos y sanguíneos, además de infecciones persistentes, lo que se asemeja a las RA identificadas en los estudios con el CAR-T⁴⁶. Se detectó RC en 7 de los 11 pacientes probados con el CAR-NK, dentro de un período de $\cong 13$ meses de tratamiento, registrándose respuesta clínica un mes después del inicio de la terapia⁴⁶.

El estudio de Magnani et al.⁴⁷ utilizó un modelo CAR-*CIK* (células asesinas inducidas por citocinas modificadas con CAR) alogénico modificado vía vector no viral para expresar un CAR-anti-CD19, destinados a reducir el tiempo de producción y atenuar o evitar RA propiciadas por la transfusión, alcanzando buena parte de los objetivos propuestos. El estudio verificó los efectos del fármaco en trece pacientes, documentándose la inexistencia de reacciones directas de GVHD, y atribuyendo RC al 61% de los participantes, con persistencia *in vivo* por hasta 10 meses⁴⁷. Estos datos corroboran, en partes, los hallazgos de la investigación NCT03056339, que, aunque se deriven de modelos alogénicos diferentes, propone nuevas metodologías de producción del medicamento e implementan estrategias inéditas de modulación genética, para conferir mayor persistencia *in vivo*, resistencia al tumor, y compatibilidad con el paciente^{18,31,42,46,47,57}.

Se evidencia que las terapias con células CAR-T ofrecen un potencial significativo de remisión en el tratamiento de la LLA, pero el éxito terapéutico depende

de la identificación precisa de más objetivos moleculares y del control riguroso de los EA^{3,4,10,13,19,28,35,39,44,50,54,59,76}. La heterogeneidad de la enfermedad y los mecanismos de evasión tumoral requieren un enfoque personalizado para minimizar las complicaciones y maximizar la eficacia terapéutica^{4,5,8,14-16,34,35,40,45,46,50,57}. La combinación del CAR-T con terapias complementarias, como TCMH, se muestra pertinente, pero son aún necesarios más estudios para validar estos enfoque a gran escala^{10,19,20,21,54,67}. Los resultados indican que, a pesar del progreso significativo, las terapias con CAR-T todavía necesitan de mejoras para aumentar su seguridad^{3,5,8,10,15,16,22,35,40,46,40,19}.

CONCLUSIÓN

Nuevos estudios orientados hacia la inmunología molecular y la oncología son cruciales para desarrollar tratamientos más precisos. Con base en la literatura actual, se observa que el empleo del CAR-T para LLA representa una estrategia prometedora, con capacidad de eliminar el tumor, preservar las células saludables y recuperar la salud de muchos individuos.

La validación de esta terapia demanda más evidencias, pues, aun con informes de remisión, los números de recidivas, mortalidad y RA fueron significativos. Muchos ensayos clínicos demostraron tasas de remisión tumoral por encima del 85% y respuesta duradera en más del 50% de los casos. Pero, las complicaciones, como el SRC y GVHD, están presentes en gran parte de las investigaciones, lo que refuerza la necesidad de investigaciones adicionales y desarrollar estrategias profilácticas para las reacciones graves.

Los EA, la pérdida del antígeno-objetivo y la inmunosupresión tumoral son las principales causas de infortunios en la inmunoterapia con el CAR-T. Para enfrentar estos desafíos, están siendo desarrolladas nuevas generaciones de estas células incorporando interleucinas y enzimas. Sin embargo, la producción de dicho medicamento continúa siendo compleja, debido al proceso de extracción de las células del propio paciente y de posibles errores en el proceso de construcción. Como perspectivas, técnicas innovadoras, como el uso de iPSC e ingeniería genética con CRISPR-Cas9, están siendo sometidas a pruebas para mejorar la eficiencia de la terapia, posibilitando mayor SG o incluso hasta la cura.

De esta forma, es imprescindible una evaluación holística de las innumerables variables presentes en el tratamiento de la LLA, investigándose la adecuación de terapias complementarias para superar los desafíos impuestos por el tumor y de las limitaciones de la terapia CAR-T, con la finalidad de mejorar los resultados y reducir complicaciones asociadas a la enfermedad y al tratamiento.

APORTE

Guilherme dos Santos Elias participó de todas las etapas de la construcción del artículo, desde su concepción hasta la aprobación de la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Fundación de Amparo a la Pesquisa e Inovação de Espírito Santo (Fapes). Vitória (ES), Brasil.

REFERENCIAS

1. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther.* 2022;(29):1080-96. doi: <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00418-1>
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7:e577. doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
3. Aureli A, Marziani B, Venditti A, et al. Acute lymphoblastic leukemia immunotherapy treatment: now, next, and beyond. *Cancers.* 2023;15(13):3346. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15133346>
4. Chen Z, Xin Q, Wei W, et al. The pathogenesis and development of targeted drugs in acute T lymphoblastic leukaemia. *Br J Pharmacol.* 2023;180(8):1017-37. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.16029>
5. Huang F-L, Liao E-C, Li C-L, et al. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: molecular pathways and disease treatments (review). *Oncol Lett.* 2020;20(1):448-54. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11583>
6. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:59. doi: <https://doi.org/10.12703/p6-59>
7. Yoon J-H, Lee S. Diagnostic and therapeutic advances in adults with acute lymphoblastic leukemia in the era of gene analysis and targeted immunotherapy. *Korean J Intern Med.* 2024;39(1):34-56. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2023.407>
8. Kansal R. Diagnosis and molecular pathology of lymphoblastic leukemias and lymphomas in the era of genomics and precision medicine: historical evolution and current concepts-part 2: B-/T-Cell acute lymphoblastic leukemias. *Lymphatics.* 2023;1(2):118-54. doi: <https://doi.org/10.3390/lymphatics1020011>
9. Liu Y, Easton J, Shao Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2017;49:1211-8. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3909>
10. Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation. *Am J Hematol.* 2021;96:671-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26160>
11. AlMoshary M, Altahan SM, Alswayyed AF. Early response and outcomes of bone marrow to chemotherapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pak J Med Sci.* 2024;40(5):979-84. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.5.7584>
12. Dourthe ME, Baruchel A. CAR T-cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *EJC Paediatr Oncol.* 2024;3:100150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100150>
13. Campos-Sanchez E, Toboso-Navasa A, Romero-Camarero I, et al. Acute lymphoblastic leukemia and developmental biology: a crucial interrelationship. *Cell Cycle.* 2011;10(20):3473-86. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.20.11979>
14. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2929. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20122929>
15. Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 Mutations in hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(3):a026286. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026286>
16. Jing J, Ma Y, Xie Z, et al. Acute T-cell lymphoblastic leukemia: chimeric antigen receptor technology may offer a new hope. *Front Immunol.* 2024;15:1410519. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1410519>
17. Patel J, Gao X, Wang H. An update on clinical trials and potential therapeutic strategies in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7201. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24087201>
18. Tomasik J, Jasiński M, Basak GW. Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology? *Front Immunol.* 2022;13:1034707. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034707>
19. Pan J Cordo V, van der Zwet JCG, Canté-Barrett K, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia: a roadmap to targeted therapies. *Blood Cancer Discov.* 2020;2(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>



20. Tan Y, Shan L, Zhao L, et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CART-T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2023;16(34):1-15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01427-3>
21. Araújo LGL, Rodrigues VP, Silva MML, et al. Perfil demográfico e clínico de casos de neoplasias hematológicas em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(2):e-242356. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.2356>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer, 2022 out 26. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova mais um produto de terapia avançada para tratamento de câncer no Brasil, 2023 dez 29. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-mais-um-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer-no-brasil>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer, 2022 fev 23. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer, 2022 abr 1. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer, 2022 jul 13. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer-1>
27. Bhattarai N. Assessing immunogenicity of products for gene therapy and t cell therapy [Internet]. [Sem local]: FDA; 2017. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/assessing-immunogenicity-products-gene-therapy-and-t-cell-therapy>
28. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2017. FDA approval brings first gene therapy to the United States. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
29. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2017. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-B-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
30. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 21, de 10 de dezembro de 2021. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 10 dez 2021; Edição 234;Seção 1:111.
31. Pan K, Farrukh H, Chitpepu VCSR, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:119. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z>
32. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: ACS; ©2025. Acute lymphocytic leukemia (ALL) subtypes and prognostic factor, 2018 out 17. [Acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>
33. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2024. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ)—Patient Version. [Acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-all-treatment-pdq>
34. Chen Y-J, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: what is next? *Cancers.* 2023;15(3):663. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15030663>
35. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, et al. Chimeric antigen receptor T-cells: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:797440. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.797440>
36. Ren A, Tong X, Xu N, et al. CAR T-cell immunotherapy treating T-ALL: challenges and opportunities. *Vaccines.* 2023;11(1):165. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines11010165>
37. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, et al. CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review). *Oncology Reports.* 2019;42(6):2183-95. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>
38. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0460-5>
39. Li YR, Lyu Z, Chen Y, et al. Frontiers in CAR-T cell therapy for autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2024;45(9):839-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.07.005>



40. National Cancer Institute [Internet]. Washington: NCI; [sem data]. CART cells: engineering patients' immune cells to treat their cancers, 2025 fev 26. [acesso 2025 mar 10]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
41. Weber F, Carrijo MF, Pereira Érica R, et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Braz J Develop.* 2023;9(4):13353-69. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n4-054>
42. Park CH. Making potent CAR T Cells using genetic engineering and synergistic agents. *Cancers.* 2021;13(13):3236. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13133236>
43. Wei J, Han X, Bo J, et al. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(62):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0758-x>
44. Iriguchi S, Kaneko S. Toward the development of true "off-the-shelf" synthetic T-cell immunotherapy. *Cancer Science.* 2019;110(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1111/cas.13892>
45. Liu J, Jiang P, Lu Z, et al. Decoding leukemia at the single-cell level: clonal architecture, classification, microenvironment, and drug resistance. *Exp Hematol.* 2024;13(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00479-6>
46. M.D. Anderson Cancer Center Maryland: NIH; ©2025. Umbilical & cord blood (CB) derived CAR-engineered NK cells for B lymphoid malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 25]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056339>
47. Magnani CF, Gaipa G, Lussana F, et al. Sleeping beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6021-33. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI138473>
48. Newman H, Teachey DT. A bright horizon: immunotherapy for pediatric T-Cell malignancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8600. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158600>
49. Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutierrez-Agüera F, et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019;133(21):2291-304. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-882944>
50. Pan J, Tan Y, Deng B, et al. Previous-transplant or new-match donor CD5 CAR T cells in pediatric and adult relapsed/refractory T-ALL: first-in-human, phase 1 study [Internet]. In: 29º Congress of the European Hematology Association (EHA); 2024 Jun 13-16; Madrid: EHA Library; 2024.
51. Sasine J. Feasibility and safety of collecting and combining autologous hematopoietic stem cells with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in subjects with relapsed/refractory hematological malignancies [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2025 [acesso 2024 abr. 2]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887167>
52. Xu X, Sun Q, Liang X, et al. Mechanisms of relapse after CD19 CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia and its prevention and treatment strategies. *Front Immunol.* 2019;10:2664. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02664>
53. Zhang P, Meng J, Li Y, et al. Nanotechnology-enhanced immunotherapy for metastatic cancer. *Innovation (Camb Mass).* 2021;2(4):100174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100174>
54. Zhang Y, Chen H, Song Y, et al. CAR T-cell therapy as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2020;189(1):146-52. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16339>
55. Zhang Y, Li C, Du M, et al. Allogenic and autologous anti-CD7 CAR-T cell therapies in relapsed or refractory T-cell malignancies. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00822-w>
56. Zheng R, Zhu X, Xiao Y. Advances in CAR-T-cell therapy in T-cell malignancies. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01568-z>
57. Iriguchi S, Yasui Y, Kawai Y, et al. A clinically applicable and scalable method to regenerate T-cells from iPSCs for off-the-shelf T-cell immunotherapy. *Nat Commun.* 2021;12(430):1-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20658-3>
58. Moradi S, Mahdizadeh H, Šarić T, et al. Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Res Ther;* 2019;10(1):341. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1455-y>
59. Ceppi F, Wilson AL, Annesley C, et al. Modified manufacturing process modulates CD19CAR T-cell engraftment fitness and leukemia-free survival in pediatric and young adult subjects. *Cancer Immunol Res.* 2022;10(7):856-70. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0501>
60. Whittmore R, Knaff K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
61. Oermann MH, Knaff KA. Strategies for completing a successful integrative review. *Nurse Author Ed.* 2021;31(3-4):65-68. doi: <https://doi.org/10.1111/nae2.30>
62. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-6. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>



63. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res.* 2020;7(7):1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
64. Celgene. A study to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 15]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743246>
65. Kite A Gilead Company. A study evaluating the safety and efficacy of brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ZUMA-3). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [acesso 2025 mar 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614066>
66. Fred Hutchinson Cancer Center. Genetically modified T-cell therapy in treating patients with advanced ROR1+ malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2022 [acesso 2025 mar 31]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02706392>
67. Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, et al. Base-edited CAR7 T Cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;389(10):899-910. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2300709>
68. St. Jude Children's Research Hospital. CAR T-cell therapy directed to CD70 for pediatric patients with hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2025 [acesso 2025 jun 19]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06326463>
69. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. Clinical study of anti-CD1a CAR-T in the treatment of R/R acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2023 [acesso 2023 fev 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745181>
70. Essen Biotech. Sequential CAR-T cells therapy for CD5/CD7 positive T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma using CD5/CD7-specific CAR-T cells (BAH246). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 1]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06420076>
71. M. D. Anderson Cancer Center. Phase I/II study of CD5 CAR engineered IL15-transduced cord blood-derived NK cells in conjunction with lymphodepleting chemotherapy for the management of relapsed/refractory hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2025 [acesso 2025 jun 1]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110742>
72. The Affiliated People's Hospital of Ningbo University. Study of CAR-T cell therapy in the treatment of relapsed/refractory hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2022 [acesso 2025 mar 6]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528887>
73. Fondazione Matilde Tettamanti Menotti De Marchi Onlus. Transposon-manipulated allogeneic CARCIK-CD19 cells in pediatric and adult patients with r/r ALL post HSCT (CARCIK). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2023 [atualizado 2025 maio 6]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03389035>
74. Seattle Children's Hospital. A pediatric and young adult trial of genetically modified T cells directed against CD19 for relapsed/refractory CD19+ leukemia. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 maio 26]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02028455>
75. Ghorashian S, Lucchini G, Richardson R, et al. CD19/CD22 targeting with cotransduced CAR T cells to prevent antigen-negative relapse after CAR T-cell therapy for B-cell ALL. *Blood.* 2024;143(2):118-23. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020621>
76. Cao XY, Zhang JP, Zhao YL, et al. Analysis benefits of a second Allo-HSCT after CAR-T cell therapy in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia who relapsed after transplant. *Front. Immunol.* 2023;14:1191382. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1191382>
77. Mazinani M, Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components. *Biomark Res.* 2022;10(70):1-24. doi: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00417-w>
78. Xu J, Luo W, Li C, et al. Targeting CD22 for B-cell hematologic malignancies. *Exp Hematol Oncol.* 2023;12(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00454-7>
79. Cordoba S, Onuoha S, Thomas 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;27:1797-805. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>

Recebido em 27/11/2024
Aprovado em 16/6/2025

