



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**AVANCES DE LA INMUNOTERAPIA EN
ONCOHEMATOLOGÍA**

Autor: Ana Álvarez Yuste

Fecha: Junio 2019

Tutor: Irene Cuadrado Berrocal

ÍNDICE

RESUMEN	- 2 -
TABLA DE ABREVIATURAS	- 2 -
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	- 3 -
1.1 Interacción entre el sistema inmunitario y las células tumorales	- 3 -
1.2 Principales tipos de terapia inmunooncológica	- 3 -
1.2.1 Inhibidores de puntos de control	- 4 -
1.2.2 Terapia celular adoptiva	- 5 -
1.2.3 Vacunas terapéuticas	- 6 -
1.2.4 Virus oncolíticos	- 7 -
1.3 Relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer	- 7 -
1.4 Tumores hematológicos	- 7 -
1.4.1 Leucemia linfocítica aguda de células B (ALL)	- 7 -
1.4.3 Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)	- 8 -
2. OBJETIVOS	- 8 -
3. METODOLOGÍA	- 8 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 9 -
4.1 Terapia convencional en ALL y LBDCG	- 9 -
4.2 Inmunoterapia en tumores hematológicos	- 9 -
4.3 Fármacos aprobados con células CAR-T	- 10 -
4.3.1 Tisagenlecleucel (Kymriah®)	- 10 -
4.3.2 Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)	- 12 -
4.3.3 Comparación de Tisagenlecleucel y Axicabtagén ciloleucel	- 12 -
4.4 Ensayos clínicos en ALL y LBDCG	- 13 -
4.4.1 Lisocabtagén maraleucel	- 13 -
4.4.2 Células CAR-T universales	- 14 -
4.4.3 Células CAR-T con genes suicidas	- 15 -
4.4.4 Células CAR-T bivalentes (TanCAR)	- 16 -
5. CONCLUSIONES	- 17 -
6. BIBLIOGRAFÍA	- 18 -

RESUMEN

En las últimas décadas, nuestro conocimiento sobre la relación entre el cáncer y el sistema inmunitario ha aumentado considerablemente. La inmunoterapia ha evolucionado de forma notable, desde los anticuerpos monoclonales hasta la terapia celular adoptiva. El tratamiento inmunoterápico antitumoral consiste en la activación de las células inmunitarias del paciente de forma que sean capaces de atacar las células tumorales. En oncohematología, y en particular en leucemia y linfoma, la terapia con células CAR-T ha supuesto un gran éxito, consiguiéndose tasas de remisión muy altas en pacientes refractarios o en recaída tras el tratamiento estándar con quimioterapia. Así, dos fármacos han sido ya aprobados por la AEMPS, Tisagenlecleucel (Kymriah®) y Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) y numerosos ensayos clínicos están en marcha para demostrar la eficacia y seguridad de nuevas estrategias, como las células CAR-T universales, con genes suicidas o bivalentes. Sin embargo, aún quedan algunas cuestiones por resolver para mejorar la eficacia y seguridad de estos fármacos, entre ellas el correcto manejo de las reacciones adversas y la determinación de biomarcadores capaces de predecir la eficacia que tendrá esta terapia en cada paciente.

Palabras clave: inmunoterapia, terapia celular adoptiva, células CAR-T, leucemia, linfoma.

TABLA DE ABREVIATURAS

ACT – terapia celular adoptiva
ALL – leucemia linfocítica aguda
AML – leucemia mieloide aguda
APC – células presentadoras de antígenos
CAR – receptor de antígeno quimérico
CD – *cluster of differentiation*
CRS – síndrome de liberación de citoquinas
CTLA-4 – *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*
EGFR – receptor del factor de crecimiento epidérmico
GM-CSF – factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GVHD – enfermedad de injerto contra huésped
Lag-3 – *lymphocyte-activation gene 3*
LBDCG – linfoma B difuso de células grandes
LTC – linfocitos T citotóxicos
MHC – complejo mayor de histocompatibilidad
PD-1 – *programmed cell death-1*
SG – supervivencia general
T-VEC – Talimogén laherparepvec
TALEN – nucleasa de actividad similar al factor de transcripción
TanCAR – receptor de antígeno quimérico en tándem
TIGIT – *T cell immunoglobulin and ITIM domain*
TIL – linfocitos T infiltrantes de tumor
Tim-3 – *T cell immunoglobulin-3*
TRAC – *T-cell receptor alpha constant*
TRC – tasa de remisión completa
TRG – tasa de remisión global
UCART – células CAR-T universales

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Durante los últimos años se han realizado grandes avances en el tratamiento del cáncer, sin embargo, sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En la actualidad, los pilares de la terapia frente al cáncer son la cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida, además de la terapia inmunooncológica.¹ La inmunoterapia antitumoral consiste en modificar el sistema inmunitario del paciente (mediante su activación) para que ataque y destruya las células cancerígenas, con el objetivo de frenar la progresión del tumor y eliminar la enfermedad.

1.1 Interacción entre el sistema inmunitario y las células tumorales

Como resultado de las mutaciones sufridas por las células cancerígenas, se generan los antígenos asociados a tumores o neoepítomos que son presentados en la superficie de estas células. Los neoepítomos son diferentes del resto de epítomos de las células sanas del organismo, por lo que pueden ser reconocidos de forma específica por el sistema inmunitario. Los antígenos asociados a tumores son producto de la mutación de diversos genes: oncogenes o genes supresores de tumores, genes mutados que no participan en la oncogenia, proteínas normales que son expresadas de forma aberrante, antígenos víricos en el caso de tumores causados por virus oncógenos, entre otros. Estos neoepítomos son el mecanismo mediante el cual las células tumorales pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario como patógenas, permitiendo su eliminación por parte de la respuesta inmunitaria adaptativa. El proceso llamado “vigilancia inmunitaria” ocurre de forma fisiológica en nuestro organismo, ya que continuamente se producen células precancerígenas como consecuencia de mutaciones sufridas al dividirse las células sanas.²

Una característica importante de los tumores avanzados es su capacidad de evadir la respuesta adaptativa del sistema inmunitario. Las células tumorales consiguen silenciar la respuesta inmunitaria (inducción de tolerancia inmunológica) y/o crear un microambiente a su alrededor que inhibe esta respuesta (evasión inmunitaria).

El sistema inmunitario ataca principalmente a las células tumorales mediante los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos frente a los neoepítomos. Los antígenos tumorales se muestran en forma de péptidos asociados al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I/II) y son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (APC). Las células dendríticas procesan y presentan en su superficie los neoantígenos que serán reconocidos por el TCR (receptor de células T) de los LTC en el proceso de presentación cruzada. Además, es necesaria la participación de moléculas coestimuladoras, como CD28 y sus ligandos CD80 y CD86. Las APC, tras un primer contacto con los antígenos tumorales, van a migrar a ganglios linfáticos para realizar la presentación antigénica a los linfocitos T CD8+ y CD4+.³

1.2 Principales tipos de terapia inmunooncológica

El objetivo de la terapia inmunooncológica consiste en reactivar el sistema inmunitario del paciente para que sea capaz de generar una respuesta eficaz frente a las células tumorales. Hay varias estrategias en estudio, destacando los inhibidores de puntos de control, terapia celular adoptiva, vacunas terapéuticas y virus oncolíticos. En la actualidad existen fármacos inmunoterápicos aprobados por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) que se están utilizando en la práctica clínica; otros, sin embargo, aún se encuentran en la fase de investigación en ensayos clínicos.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

1.2.1 Inhibidores de puntos de control

Existen más de 20 moléculas diferentes en la superficie de los LTC encargadas de evitar que la respuesta inmunitaria se active continuamente y se des controle generando un proceso autoinmunitario, son los puntos de control del sistema inmunitario. Cuando estas moléculas reconocen su ligando en la superficie de otra célula, se genera una señal de inhibición de la respuesta inmunitaria.²

Algunos tumores son capaces de expresar ligandos para los receptores inhibidores de los LTC, lo que resulta en la capacidad de evadir la respuesta inmunitaria. El receptor inhibitorio PD-1 (programmed cell death protein-1) fue uno de los primeros receptores de membrana descritos en los linfocitos T activados y se expresa en la superficie de distintas células del sistema inmunitario, como macrófagos y células NK. Los tumores se defienden de esta respuesta presentando en su superficie su ligando, el PD-L1. La interacción PD-1 con PD-L1 es una de las estrategias que usan las células tumorales para resistir la actuación del sistema inmune. Otra molécula que actúa de punto de control en los LTC, tanto CD4+ como CD8+, es CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4), cuya función es fundamental en la inhibición de la citotoxicidad de los linfocitos T. En la superficie de las células presentadoras de antígenos se encuentra su receptor, la proteína B7 (CD80 y CD86).⁴ (Fig. 1)

En este contexto, los fármacos dirigidos a evitar estas interacciones son los inhibidores de punto de control. Los anticuerpos monoclonales aprobados por la AEMPS están dirigidos a los receptores **PD-1**, **PD-L1** y **CTLA-4**, pero en la actualidad hay más de 100 ensayos clínicos cuyo objetivo es demostrar la eficacia y seguridad de numerosos inhibidores de puntos de control para diferentes cánceres⁵, como Tim-3 (T cell immunoglobulin-3), Lag-3 (Lymphocyte-activation gene 3) y TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain).⁶

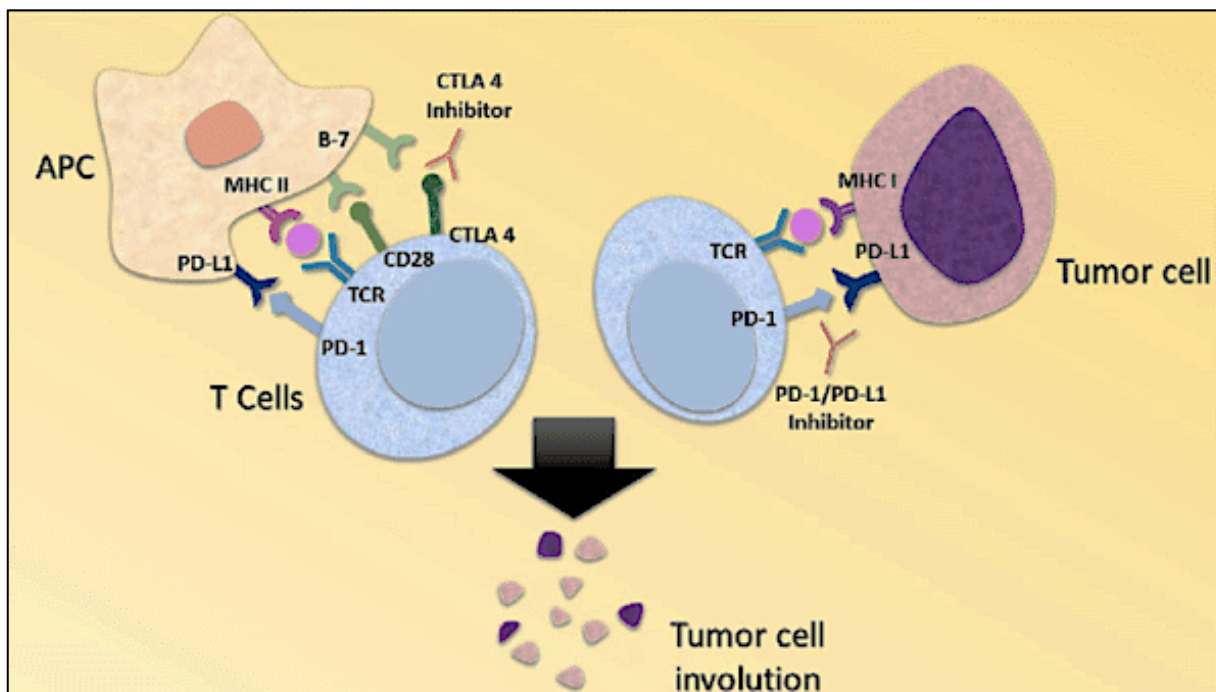


Figura 1. Mecanismos de acción de los inhibidores de puntos de control PD-1 y CTLA-4. Chae YK, *et al.* (2018)⁷

En 2011, la AEMPS aprobó el uso de **Ipilimumab (Yervoy®)**, el primer anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, para el tratamiento del melanoma avanzado (fases III y IV). Los ensayos clínicos de fase III demostraron una respuesta positiva en el 10-20% de los pacientes y una prolongación de su supervivencia de, al menos, 3 años. Sin embargo, es frecuente la aparición de efectos adversos de tipo inmunitario causados por la reactivación de los linfocitos T frente a tejidos normales del organismo. Esta respuesta se consigue paliar administrando corticoesteroides y otros agentes inmunomoduladores que, curiosamente, no interfieren con la respuesta antitumoral.⁸

Los primeros inhibidores de la interacción de PD-1 con PD-L1 fueron los anticuerpos monoclonales **Pembrolizumab (Keytruda®)** y **Nivolumab (Opdivo®)** (anti-PD-1), aprobados en 2014 para el tratamiento del melanoma maligno; y **Atezolizumab (Tecentriq®)** (anti-PD-L1), aprobado en 2016 para el cáncer metastásico de vejiga.⁹ Estos inhibidores han conseguido un incremento en la tasa de supervivencia en una gran variedad de tumores sólidos, además de menores efectos adversos (menos del 15% de los pacientes presentan toxicidades inmunitarias de grado 3).¹⁰

1.2.2 Terapia celular adoptiva

La terapia celular adoptiva (ACT) consiste en la transferencia a los pacientes de linfocitos T antitumorales, ya sean naturales o genéticamente modificados, que han sido previamente expandidos *ex vivo*. Las células administradas al paciente pueden ser autólogas o alogénicas.⁹ La técnica consiste en extraer células sanguíneas del paciente y, a continuación, realizar una depleción linfocítica seguida de radiación, para evitar que los linfocitos no modificados del paciente interfieran con los que tendrán especificidad antitumoral. Una vez los linfocitos han sido modificados y/o expandidos en el laboratorio, son administrados al paciente. Esta estrategia está dirigida frente a los neoepítomos encontrados en el tumor, por lo tanto, es más específica y presenta menos efectos secundarios que los inhibidores de puntos de control.⁸ Existen varias formas de ACT, las principales son los linfocitos infiltrantes de tumor y las células T-CAR.

La terapia con **linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL)** se basa en la existencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ infiltrados en el tumor o en su microambiente. La función de los TIL es atacar las células cancerígenas, por lo que su presencia en el tumor se relaciona con un buen pronóstico en general. Para llevarlo a cabo, se recoge una muestra del tumor y los TIL más específicos frente al tumor son aislados y expandidos en el laboratorio. Antes de volver a ser administrados al paciente, los linfocitos T son activados con citoquinas (IL-2) para mejorar la eficacia del ataque inmunitario frente al tumor.⁹ Una vez en el organismo, tienen tropismo por los neoepítomos del tumor, por lo tanto, lo atacarán. Sin embargo, esta estrategia está limitada por la dificultad y el coste que supone expandir *in vitro* TIL viables.⁵

Por otra parte, las **células CAR-T** son linfocitos T que han sido extraídos del paciente, aislados en el laboratorio y modificados genéticamente para expresar un receptor que reconozca algún neoepítomo del tumor. Una variante de esta terapia son las células CAR-T alogénicas que son generadas a partir de un donante sano y, al ser independientes del MHC, pueden ser administradas a cualquier paciente.¹² El receptor CAR se denomina receptor de antígeno quimérico y consiste en un anticuerpo monoclonal formado por un dominio variable al que se une el antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización (Fig. 2).⁵ La técnica de edición genética más eficaz y simple es CRISPR-Cas9, aunque también se pueden usar vectores o la tecnología TALEN (nucleasa de actividad similar al factor de transcripción). Los receptores CAR son específicos para un antígeno tumoral e independientes de la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

presentación previa por el MHC. Una vez han sido modificadas, las células CAR-T son expandidas y administradas al paciente, en el que atacarán al tumor.

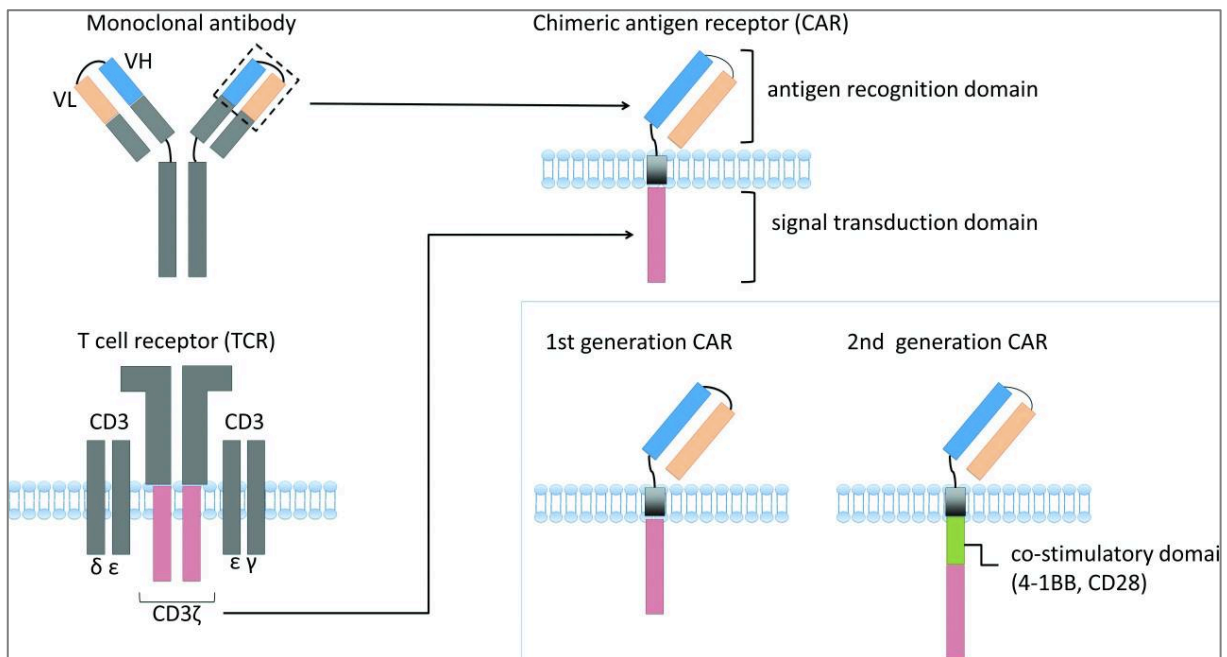


Figura 2. Receptores de antígenos quiméricos (CAR). Shinichi M, *et al.* (2019)¹³

Los primeros ensayos clínicos en los que se aplicó la terapia celular adoptiva revelaron efectos secundarios relacionados con el hecho de que las células modificadas iban dirigidas a epítomos sobreexpresados en el tumor, pero también presentes en tejidos sanos. Estudios recientes se han centrado en diseñar CAR que únicamente reconozcan neoepítomos del tumor para mejorar la eficacia y seguridad.¹⁴ Uno de los efectos indeseables de esta terapia es el síndrome de liberación de citoquinas producido por la liberación de una gran cantidad de citoquinas a partir de las células inmunitarias encontradas alrededor del tumor.¹⁵ Esta respuesta inflamatoria sistémica se caracteriza principalmente por fiebre, hipotensión y taquicardia; y se puede tratar con Tocilizumab (anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6) y corticosteroides.¹⁶ Otro de los principales efectos secundarios es la toxicidad neuronal, aunque en general suele revertir.

1.2.3 Vacunas terapéuticas

Las vacunas terapéuticas se pueden producir de dos formas: bien administrando al paciente sus propias células tumorales inactivadas o antígenos procedentes de ellas; o bien aislando las células dendríticas del paciente, exponiéndolas a células tumorales o a sus antígenos en el laboratorio y administrándolas de nuevo al paciente donde presentarán los antígenos tumorales al resto de células inmunitarias.² Estas técnicas han demostrado un éxito moderado, ya que los tumores suelen haber establecido previamente mecanismos de defensa frente al sistema inmunitario.¹⁶

La única vacuna aprobada por la EMA es **Sipuleucel-T** para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Esta terapia se basa en la obtención de células dendríticas del paciente mediante leucoforesis que son expuestas a fosfatasa ácida prostática, una enzima que se

encuentra en grandes cantidades en estos tumores. La enzima está unida al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), cuya función es activar los linfocitos T. La vacuna ha demostrado una eficacia moderada, sin embargo, tiene baja toxicidad.¹⁶

1.2.4 Virus oncolíticos

Los virus oncolíticos son virus genéticamente modificados para eliminar su virulencia frente a células normales, pero tienen la capacidad de invadir y lisar las células cancerígenas. Las células tumorales han sacrificado muchas de sus defensas para crecer y dividirse más rápido, por lo que son más fácilmente invadidas por virus. La lisis es sólo uno de los mecanismos con el que se destruyen las células cancerígenas; también son atacadas por el sistema inmunitario que es estimulado por los antígenos tumorales liberados.⁸

En 2015 la AEMPS aprobó el virus oncolítico **Talimogén laherparepvec** (T-VEC, Imlygic®), un virus Herpes simplex-1 atenuado para el tratamiento del melanoma avanzado. Ha sido modificado para expresar GM-CSF que estimula la proliferación de células inmunitarias. El virus se inyecta directamente en áreas del melanoma que no se pueden extirpar quirúrgicamente.² El virus invade estas células y se multiplica en ellas antes de destruirlas. Este tratamiento ha demostrado una respuesta prolongada y efectos adversos de gravedad leve o moderada.¹⁷

1.3 Relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) nombró la “inmunoterapia” el Avance del Año 2017 debido al desarrollo de los inhibidores de puntos de control inmunitario. Por segundo año consecutivo, en 2018, la inmunoterapia fue el avance del año de ASCO por la “terapia celular adoptiva con células CAR-T”. Además, el Premio Nobel de Medicina de 2018 fue concedido a los inmunólogos James P. Allison y Tasuku Honjo por sus investigaciones realizadas sobre los inhibidores de puntos de control.

Según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la inmunoterapia representa el tratamiento de elección en algunos tipos de tumores.¹⁸ Anteriormente la inmunoterapia se limitaba a pacientes en los que había fracasado el tratamiento convencional, habitualmente con quimioterapia; pero ahora, en el caso del melanoma o de distintos tipos de cáncer de pulmón, los fármacos frente a PD-1 o PD-L1 se consideran tratamiento de primera elección. Otros tipos de inmunoterapia consiguen controlar algunos tumores de mal pronóstico durante muchos años. Las dos principales ventajas de la inmunoterapia frente a otros tratamientos convencionales son la habilidad de reconocer nuevas variantes tumorales y la capacidad de memoria del sistema inmunitario. Sin embargo, aún quedan retos que afrontar, como la dificultad de predecir la eficacia en un paciente en concreto, el desarrollo de resistencias a los fármacos y el elevado coste de los tratamientos.¹⁶

1.4 Tumores hematológicos

1.4.1 Leucemia linfocítica aguda de células B (ALL)

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que suponen la proliferación desordenada de una serie de células hematopoyéticas. Las células tumorales maduran con lentitud y de forma incompleta, su ciclo celular es prolongado y no son capaces

de cumplir con su misión fisiológica. El tipo predominante de células tumorales en las leucemias es el linfoblasto, una célula inmadura poco diferenciada. Los pacientes con ALL presentan síndromes hemorrágicos, anémicos o infiltrativos debido al desplazamiento de las células normales de la médula ósea por las células tumorales.¹⁹

La incidencia media anual en España de la ALL es de 1,29 casos por cada 100 000 habitantes y hay una tendencia al aumento. En niños, la ALL representa el 80% de las leucemias y es la causa más frecuente de muerte por neoplasia. Sin embargo, con los tratamientos antileucémicos, alrededor del 90% de los pacientes con ALL, sobre todo los niños, logran la remisión completa de la enfermedad y más del 60% de ellos sobrevivirán más de 5 años después del diagnóstico.¹⁹

Las características iniciales del paciente que van a permitir predecir la respuesta al tratamiento son edad, sexo, estado nutricional, recuento leucocitario y cambios cromosómicos. Se acepta que la ALL de estirpe B tiene un curso poco agresivo. Sin embargo, la ALL en adultos tiene peor pronóstico que en pediatría. Con tratamiento adecuado, se consigue la curación del 80% de los niños y del 35% de los adultos.²⁰

1.4.3 Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)

El linfoma B difuso de células grandes se trata de una neoplasia de linfocitos B maduros de grado intermedio y constituye el tipo de linfoma no Hodgkin más frecuente (30-40% de todos los nuevos casos). Las células tumorales son linfocitos de tamaño grande y tienen un patrón difuso de invasión de los ganglios linfáticos. Se trata de un linfoma de crecimiento rápido, con una elevada tasa de proliferación celular y un comportamiento agresivo.²¹

Su incidencia en España es de 50-60 nuevos casos por cada millón de habitantes y año. Se presenta más frecuentemente en adultos, aunque puede aparecer a cualquier edad. La supervivencia global a los 5 años es del 60% aproximadamente, pero hasta el 50% de los pacientes son refractarios o recaen tras el tratamiento.²²

2. OBJETIVOS

1. Investigar sobre el panorama actual de los tratamientos inmunooncológicos.
2. Revisar el tratamiento estándar de la leucemia linfocítica aguda y linfoma B de células grandes.
3. Comparar la eficacia y toxicidad de la inmunoterapia y la quimioterapia.
4. Describir los fármacos aprobados y los ensayos clínicos actuales, así como revisar su efectividad en la supervivencia de los pacientes afectados con ambos tipos de cáncer.

3. METODOLOGÍA

La metodología que se ha llevado a cabo para la elaboración de este trabajo ha sido, en primer lugar, la búsqueda de artículos científicos publicados en la base de datos PubMed (NCBI). Las palabras clave utilizadas en el buscador han sido: “*immunotherapy*”, “*CAR-T cells*”, “*leukemia*”, “*lymphoma*”, “*Tisagenlecleucel*”, “*Axicabtagene ciloleucel*”. Se han buscado los artículos más recientes (2014-2019). Por otra parte, se han revisado los ensayos clínicos en la base de datos del *U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov)*. Además, se han consultado las fichas técnicas de los fármacos y los informes de posicionamiento

terapéutico (IPT) en la web oficial de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y EMA (European Medicines Agency). También se han realizado búsquedas en las páginas web de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y AECC (Asociación Española Contra el Cáncer).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Terapia convencional en ALL y LBDCG

El tratamiento estándar de la **ALL** es la quimioterapia intensiva que se divide en varias fases. En la primera fase se hace una inducción a la remisión, en la que se pretende destruir las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis fisiológica. Se usan fármacos que afectan a la síntesis del ADN (**vincristina, prednisona, asparaginasa**), no producen daño a la médula ósea sana y actúan rápidamente. El tratamiento utilizado en la fase de postremisión tiene como objetivo destruir las células residuales y se usan medicamentos que interfieren con la síntesis de ADN (los mismos que en la etapa anterior). El tratamiento de mantenimiento de la remisión tiene una duración de 2-3 años y también se usan fármacos que interfieran con la síntesis de ADN, como **mercaptopurina** y **metotrexato**, produciendo, en consecuencia, mielosupresión.^{19, 23}

En cuanto al **LBDCG**, algunos casos de linfomas en estadio I sin grandes masas o en estadio II limitado pueden ser tratados exclusivamente con radioterapia, consiguiéndose un 50% de supervivencia. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la combinación de quimioterapia con radioterapia en las regiones afectadas mejora los resultados en comparación con la radioterapia sola. Actualmente se considera tratamiento de elección la administración de 3 o 4 ciclos de CHOP (**ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, sulfato de vincristina y prednisona**) asociado a **rituximab** (anticuerpo anti-CD20), además de radioterapia. En el caso de linfomas más avanzados, se procede a realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas tras un ciclo de quimioterapia a altas dosis para reducir la toxicidad medular.^{19,23}

4.2 Inmunoterapia en tumores hematológicos

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas comenzó a realizarse a mediados del siglo XX y podría considerarse una de las formas más antiguas de inmunoterapia en cánceres hematológicos. Desde entonces, la inmunoterapia en estos cánceres ha avanzado rápidamente y se diferencia de la utilizada en los tumores sólidos.

Los tumores hematológicos suelen desarrollarse por todo el organismo y tienen estructuras intercelulares menos compactas que otros tumores (matriz extracelular, uniones moleculares, etc). Además, las hemopatías malignas involucran la transformación neoplásica de células con una función inmunitaria bien definida, que condiciona las opciones de actuación de las células inmunitarias antitumorales, puesto que son las células encargadas de desarrollar la respuesta inmunitaria.²⁴ Estas características hacen a la terapia celular adoptiva con células CAR-T idónea para el tratamiento de cánceres hematológicos.

4.3 Fármacos aprobados con células CAR-T

Los fármacos **Tisagenlecleucel** y **Axicabtagén ciloleucel** son los dos fármacos basados en células CAR-T aprobados por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) para el tratamiento de cánceres hematológicos y los primeros en ser respaldados por el plan PRIME (PRiority MEDicines) que apoya el desarrollo de medicamentos indicados para una patología sin tratamiento.

4.3.1 Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Tisagenlecleucel fue aprobado en septiembre de 2017 por la AEMPS y está indicado para el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda (ALL)** de células B refractaria, en recaída post trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años; y para el **linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)** en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.²⁵

Este fármaco consiste en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR) CD-19 (uno de los principales marcadores de la ALL de estirpe B). El CAR está formado por un fragmento de anticuerpo de cadena simple de origen murino que reconoce el CD19. El anticuerpo está unido a los dominios intracelulares de señalización 4-1BB (CD137) y CD3ζ. El dominio CD3ζ inicia la activación del linfocito T, mientras que el 4-1BB aumenta la expansión y la persistencia de **Tisagenlecleucel** tras la unión a las células que expresan CD19.

La fabricación y liberación de este fármaco suele tardar 3-4 semanas. Se recomienda realizar una linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida antes de la perfusión del fármaco, a no ser que el recuento de glóbulos blancos una semana antes sea menor de 1.000 células/ μ l. El objetivo de la depleción linfocítica es que las células CAR-T perfundidas sean las mayoritarias en sangre.²⁵

La seguridad y eficacia de Tisagenlecleucel en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con ALL de células B se evaluó en el **estudio pivotal ELIANA (NCT02435849)**²⁶ y en **dos estudios de soporte (B2205J y B2102J)**.²⁷ Son estudios de fase II de un solo brazo, abiertos y con un diseño no comparativo, lo que dificulta la evaluación del impacto real del fármaco.²⁸ Por otro lado, se evaluó este fármaco en pacientes con LBDCG en recaída o refractario en el **estudio JULIET (NCT02445248)**²⁹ de fase II, con iguales características que los anteriores.

Para los pacientes con ALL, la tasa de remisión global (TRG) tras la administración de **Tisagenlecleucel** fue del 81,3%, igual que la tasa de remisión completa (TRC). En cuanto a los pacientes con LBDCG, la TRG a los 3 meses fue 51,6% y la TRC de 39,8%.²⁵

Entre las reacciones adversas observadas en ambas patologías (Fig. 3), se encuentra el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) que se dio en el 77% de los pacientes. Generalmente se trata con Tocilizumab (anticuerpo anti-IL6) y, en caso de que exista un riesgo elevado, corticoides. Se ha notificado hipogammaglobulinemia en el 47% de los pacientes que alcanzan la remisión completa, lo que puede aumentar el riesgo de infección.²⁵ Sin embargo, se ha visto que con el tiempo reaparecen linfocitos B e inmunoglobulinas en sangre en pacientes con una respuesta completa al fármaco. Debe vigilarse la aparición de infecciones (suceden en un 65% de los pacientes), ya que complicarían el curso y manejo del CRS. Se debe realizar un tratamiento profiláctico según el grado de inmunosupresión precedente. El uso de factores de crecimiento mielocíticos para tratar las citopenias puede empeorar el CRS. Se dieron efectos neurológicos en el 40% de los pacientes, principalmente encefalopatía, síndrome confusional y

delirios, que suelen ser transitorios. Otros efectos adversos neurológicos son convulsiones, afasia y alteraciones del lenguaje.³⁰

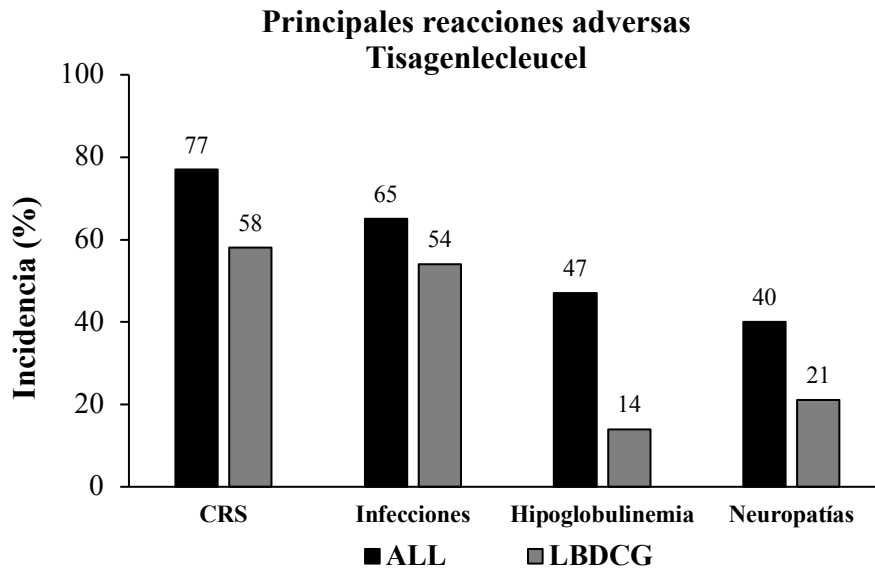


Figura 3. Comparación de reacciones adversas de Tisagenlecleucel en pacientes con ALL y LBDCG. EMA²⁵

Desde el punto de vista del coste económico, el tratamiento completo con Tisagenlecleucel es de 355.678€, frente a 69.992€ de Blinatumomab (Blinicyto®) (anticuerpo monoclonal biespecífico para CD19 y CD3) y 31.233€ de Clofarabina (antimetabolito nucleósido análogo de la purina), sin tener en cuenta los gastos derivados de la estancia hospitalaria ni otros tratamientos de soporte que pudiera requerir el paciente (Fig. 4A). Respecto a la eficacia de cada tratamiento, la supervivencia general (SG) de Tisagenlecleucel es de 19,1 meses; de Blinatumomab 6,1 meses; y de Clofarabina 3 meses (Fig. 4B). Teniendo en cuenta estos datos, la EMA decidió la aprobación del fármaco en 2017.³¹

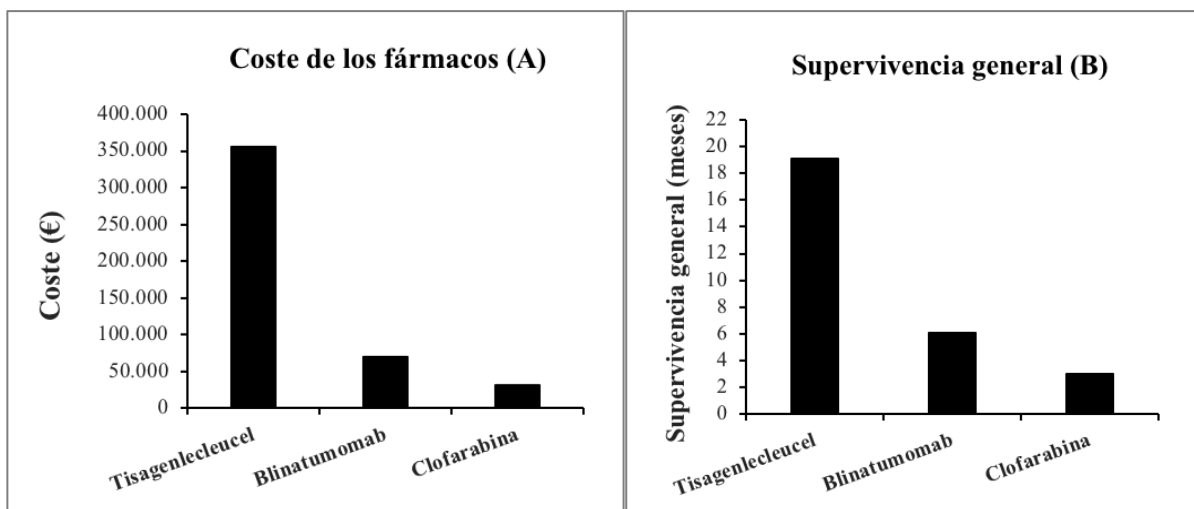


Figura 4. Comparación de Tisagenlecleucel, Blinatumomab y Clofarabina en cuanto al coste (A) y supervivencia general (B). SEFH³¹

4.3.2 Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagén ciloleucel fue aprobado por la AEMPS en octubre de 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con **linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)** refractario o en recaída; y para **linfoma B primario mediastínico de células grandes**, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.³²

Este fármaco se basa en linfocitos T autólogos modificados genéticamente para que se dirijan contra el receptor CD19 de linfocitos B. El CAR se diferencia ligeramente del receptor de **Tisagenlecleucel**, ya que comprende un fragmento variable de cadena única anti-CD19 murino unido a los dominios coestimuladores CD28 y CD3 ζ . Estos dominios activan cascadas de señalización una vez el linfocito T se ha unido a la célula cancerosa, que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias.³² Al igual que con el fármaco anterior, es necesario realizar una linfodepleción antes de administrar la terapia.

La seguridad y eficacia de **Axicabtagén ciloleucel** se evaluó en el **estudio ZUMA-1 (NCT02348216)**,³³ de fase II, abierto y de un solo brazo; y en el **estudio retrospectivo SCHOLAR-1**.³⁴ En el análisis a los 12 meses tras la administración del tratamiento, la TRG fue del 72% y la TRC del 51% para LBDCG.

Las reacciones adversas del fármaco (Fig. 5) incluyen el CRS (93% de los pacientes). Además, se notificaron frecuentemente infecciones (38%), hipogammaglobulinemia (17%) y reacciones neurológicas (65%). Se observó también neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones tienen similar etiología y se tratan de la misma forma que las producidas por **Tisagenlecleucel**.^{33, 34}

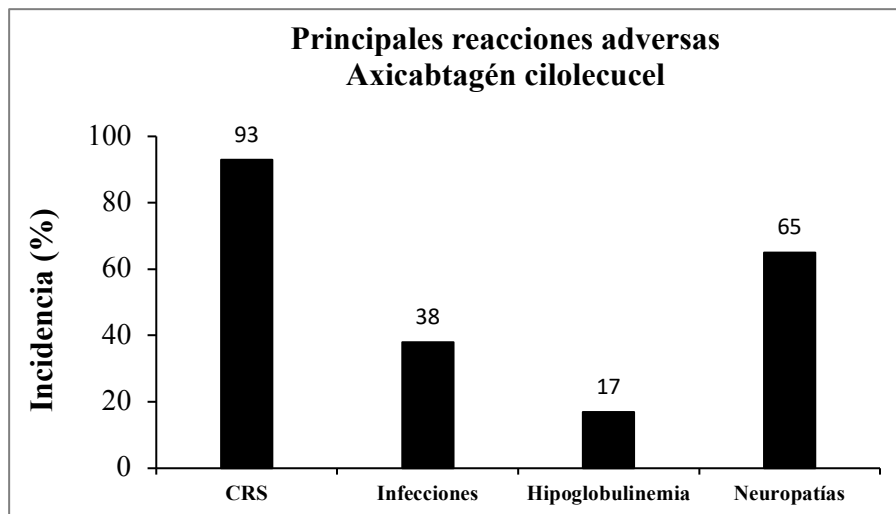


Figura 5. Incidencia de las principales reacciones adversas en pacientes tratados con Axicabtagén ciloleucel. EMA.³²

4.3.3 Comparación de Tisagenlecleucel y Axicabtagén ciloleucel

La terapia con células CAR-T consigue tasas de remisión mucho mayores que las ofrecidas por el tratamiento convencional en pacientes en los que la terapia de primera y segunda línea ha fracasado. Especialmente los pacientes pediátricos con ALL se benefician en

gran medida de esta terapia, ya que podrán tener una vida prácticamente normal una vez superada la enfermedad.

Tanto para ALL como para LBDCG, los ensayos con **Tisagenlecleucel** y **Axicabtagén ciloleucel** demostraron que las TRC y la supervivencia libre de enfermedad son sustancialmente mayores que las observadas con otros tipos de terapias. Además, son tratamientos indicados para pacientes en los que el resto de fármacos han fracasado. Por otro lado, las reacciones adversas son graves y frecuentes, pero son manejables y su severidad no es mayor que la asociada a la quimioterapia, estimándose por tanto que el balance beneficio/riesgo es favorable.

Aunque los receptores de ambos fármacos corresponden a la segunda generación de CAR, existe una diferencia significativa en su diseño. Mientras que **Tisagenlecleucel** contiene el coestimulador 4-1BB, **Axicabtagén ciloleucel** tiene el CD28. La estimulación de CD28/CD3 ζ induce mayores cambios y más rápidos en la fosforilación de proteínas, sin embargo 4-1BB/CD3 ζ genera respuestas antitumorales más extendidas en el tiempo.³⁵ Esto podría explicar la diferencia en los porcentajes de aparición del CRS.

Existe incertidumbre sobre las consecuencias que tendrá esta terapia a largo plazo y sobre la duración de la remisión del tumor, ya que los ensayos clínicos realizados son a corto plazo. Los efectos adversos a largo plazo relacionados con la terapia también hay que considerarlos debido a que el paciente tiene en su organismo células modificadas genéticamente que potencialmente perdurarán durante el resto de su vida.

Un informe elaborado por ICER (Institute for Clinical and Economic Review) indica que ambos fármacos suponen un beneficio para la salud en comparación con la quimioterapia estándar y que ambos son coste-efectivos a largo plazo. Sin embargo, los datos son insuficientes para determinar si un fármaco es preferible que el otro. Todos los ensayos realizados son de un solo brazo, por lo que no es posible comparar los resultados sin la posibilidad de tener sesgos. Resulta necesario realizar más ensayos clínicos con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para obtener mejores resultados.³⁶

4.4 Ensayos clínicos en ALL y LBDCG

Pese a los resultados positivos obtenidos con los dos fármacos aprobados para uso clínico, todavía quedan algunos problemas por resolver, entre ellos el correcto manejo de las toxicidades producidas por el tratamiento, el tratamiento de los tumores refractarios o en recaída tras la terapia celular adoptiva y la mejora en la producción de células modificadas. Estas cuestiones se encuentran actualmente en investigación preclínica y clínica.

4.4.1 Lisocabtagén maraleucel

Lisocabtagén maraleucel (JCAR017) será la tercera terapia con células CAR-T en ser aprobada para el tratamiento de pacientes con LBDCG refractario o en recaída tras una primera línea de inmunoquimioterapia que no son aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas. Este fármaco ha demostrado tolerancia y eficacia comparables a las de los dos fármacos ya aprobados en el ensayo clínico de fase I **TRANSCEND-NHL-001 (NCT02631044)**.³⁷

Las células CAR-T de Lisocabtagén maraleucel pertenecen a la segunda generación de receptores CAR y han sido modificadas por un lentivirus. Están dirigidas frente al receptor CD19 de los linfocitos B con un dominio coestimulador 4-1BB. Además, contiene el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pero no conserva los dominios de unión de

ligando ni actividad tirosina-quinasa. La función de este receptor es facilitar la detección *in vivo* del fármaco administrado y es el mecanismo de eliminación de las células CAR-T una vez han eliminado el tumor gracias a una respuesta citotóxica celular inducida por Cetuximab. Otra diferencia es que la región bisagra pertenece a la IgG4.¹³ Además, las células no se modifican genéticamente a partir de células mononucleares de sangre periférica, sino que se parte de linfocitos T CD4+ y CD8+, que han demostrado una función diferente *in vivo*. Las células CD8+-CAR-T tienen una potente actividad antitumoral, mientras que las células CD4+-CAR-T producen citoquinas proinflamatorias que estimulan la proliferación de las células CD8+-CAR-T.

Una actualización de los resultados del ensayo clínico de fase I fue presentada en la reunión de ASCO de 2018. De los 37 pacientes que recibieron el fármaco, la TRC fue del 46%. Las toxicidades fueron bien toleradas: solo un 1% de los pacientes experimentó CRS de grado 3 o superior, y un 13% de ellos sufrió neurotoxicidad de grado 3 o 4.¹³

A partir de estos resultados tan prometedores, el ensayo clínico **TRANSCEND-NHL-006 (NCT03483103)**³⁸ de fase II multicéntrico se encuentra en marcha. Los pacientes serán monitorizados durante 2 años tras la administración del fármaco para evaluar la seguridad, farmacocinética, biomarcadores, progresión de la enfermedad, calidad de vida y supervivencia.

4.4.2 Células CAR-T universales

La dificultad y el coste derivados de producir y activar los linfocitos T modificados genéticamente del paciente oncológico es uno de los problemas que quedan por resolver de la terapia con células CAR-T. Por otra parte, muchos pacientes no pueden llegar a recibir la terapia, ya sea por la rápida progresión de la enfermedad o por el bajo número de glóbulos blancos presentes en sangre.

Una posibilidad es generar células CAR-T alogénicas que estén disponibles en cualquier momento y puedan ser administradas a los pacientes en un corto periodo de tiempo. No obstante, primero es necesario salvar el problema del reconocimiento de las células extrañas a través del MHC.

Para evitar la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), se silencia el gen que codifica el TCR y/o el loci del HLA de clase I de los linfocitos T alogénicos. Así, la expresión del TCR o HLA de clase I se interrumpe y los linfocitos T resultantes son incapaces de reconocer antígenos alogénicos y tampoco pueden ser reconocidos, evitándose la GVHD. Estos linfocitos T alogénicos derivados de donantes sanos son universales (UCART) y pueden ser utilizados en cualquier paciente para generar respuestas inmunitarias frente al antígeno de interés.

Los **ensayos clínicos CALM y PALL** evalúan la seguridad y efectividad de **UCART19 (NCT02746952)**³⁹ y **NCT02808442**⁴⁰, respectivamente). UCART19 son linfocitos T modificados genéticamente por un lentivirus para expresar un CAR frente a CD19 y la molécula RQR8. La función de RQR8 es eliminar las células UCART19 del organismo una vez han cumplido su función tras administrar Rituximab. También se ha inactivado el gen TRAC (T-cell receptor alpha constant) y los genes que codifican el receptor CD52 gracias a la tecnología TALEN. La inactivación de TRAC previene el reconocimiento mediado por el TCR. Por su parte, la eliminación de CD52 permite usar UCART19 en pacientes tratados con Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal frente a CD52 cuya función es eliminar los linfocitos no modificados para que únicamente queden en el organismo las células UCART.

Inicialmente, se aplicó este fármaco en dos pacientes de 11 y 16 meses de edad con ALL refractaria a tratamientos previos. En ambos se consiguió la remisión de la enfermedad 28 días después del tratamiento. Las células UCART19 persistieron hasta la administración de Rituximab.⁴¹ Los ensayos clínicos de fase I CALM y PALL evalúan esta terapia en adultos y niños con ALL, respectivamente. Los resultados preliminares del **ensayo CALM**³⁹ revelaron una tasa de remisión completa muy positiva, con 5 de los 7 pacientes tratados sin células cancerosas al día 28 de la administración de UCART19. La toxicidad fue muy baja, en parte debido a que se administró una dosis de células CAR-T aproximadamente 10 veces menor de lo habitual. No se observó neurotoxicidad, el CRS fue leve y manejable excepto en un paciente, al igual que en solo un paciente se dio GVHD de grado 1.

Los resultados preliminares del **ensayo PALL**⁴⁰ indican que en los 5 pacientes se alcanzó la remisión completa. En cuanto a las reacciones adversas, no se observó neurotoxicidad y el CRS fue leve y manejable en todos los casos. Únicamente se dio GVHD cutáneo de grado 1 en un paciente. Sin embargo, hubo casos de neutropenia persistente y complicaciones virales relacionadas con la linfodepleción.

4.4.3 Células CAR-T con genes suicidas

Una de las principales dificultades de la terapia celular adoptiva es cómo evitar y controlar el CRS. Teóricamente, se puede paliar el riesgo de sufrir este síndrome dividiendo y espaciando las dosis de células CAR-T y monitorizando ininterrumpidamente los parámetros vitales, además de con la administración de Tocilizumab y corticoides. Pese a que con la práctica clínica se va adquiriendo experiencia en el tratamiento del CRS, puede resultar grave y ser potencialmente mortal.

Se están estudiando en la actualidad nuevas estrategias para controlar o evitar el CRS. Una de ellas es la incorporación de **genes suicidas** en el vector, que codifican una molécula que será expresada únicamente en las células CAR-T terapéuticas. Una vez las células son administradas, si se diera un CRS severo, se administraría un fármaco ya aprobado que no tiene efectos sobre las células sanas, pero que es específico del receptor codificado por el gen suicida. De esta forma, todas las células CAR-T serían eliminadas del organismo y cesarían las reacciones adversas derivadas de su actividad. Otro posible beneficio sería evitar la aplasia de linfocitos B generada por la destrucción de linfocitos tanto sanos como cancerígenos. Tras la curación del cáncer, se eliminarían las células modificadas y los linfocitos B sanos podrían multiplicarse y persistir de forma fisiológica.⁴²

En el caso de **Lisocabtagén maraleucel** se ha utilizado el receptor **EGFR** que es reconocido por Cetuximab. El receptor EGFR no se expresa en células hematopoyéticas, especialmente en linfocitos T. Su dominio extracelular es reconocido por el anticuerpo monoclonal Cetuximab que está aprobado por la AEMPS para el tratamiento de cáncer metastásico colorrectal y cáncer de cabeza y cuello. El receptor EGFR de las células CAR-T carece del dominio tirosina quinasa encargado de iniciar la señalización intracelular, únicamente conserva la parte reconocida por Cetuximab. La expresión de este receptor no genera la proliferación de las células CAR-T ni impide su actividad, pero permite eliminarlas una vez han realizado su función. Otra ventaja es que las células que incorporan EGFR pueden ser monitorizadas *in vivo* mediante citometría de flujo.⁴³

Por otro lado, las células UCART19 de los ensayos clínicos CALM y PALL incorporan la proteína **RQR8**. Esta proteína conlleva la expresión del mimotopo CD20 en la superficie celular de las células UCART, haciendo a la célula susceptible de ser destruida por el anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab.⁴⁴ Rituximab está aprobado por la AEMPS para el

tratamiento de linfomas no Hodgkin y de la artritis reumatoide. Dado el pequeño tamaño de la molécula RQR8, puede ser fácilmente coexpresada con una amplia variedad de componentes de los linfocitos T.

Uno de los aspectos positivos de utilizar EGFR es que no elimina los linfocitos B y es compatible con quimioterapia que utiliza Rituximab para minimizar la leucemia o el linfoma. Además, este sistema tiene menos probabilidades de resultar inmunogénico. En cambio, una de las ventajas de la proteína RQR8 es que Rituximab es mejor tolerado que Cetuximab y genera menos reacciones adversas.^{43, 44}

4.4.4 Células CAR-T bivalentes (TanCAR)

Aunque las células CAR-T han tenido un gran éxito en tumores hematológicos, no todos los pacientes responden al tratamiento, y hasta un tercio de ellos recaen por la pérdida del receptor CD19 o por la expresión de inhibidores de puntos de control, tanto en ALL como en LBDCG.^{45, 13}

Por otro lado, el **receptor CD22** se encuentra en la superficie de la mayoría de los linfocitos B y su función es prevenir la sobreestimulación del sistema inmunitario y la generación de síndromes autoinmunitarios. Este receptor suele conservarse incluso en tumores que han perdido la expresión de CD19. Por tanto, representa una buena oportunidad para diseñar fármacos dirigidos frente a CD22 con el objetivo de tratar tumores refractarios. Dos fármacos quimioterápicos dirigidos a este receptor han sido aprobados recientemente: **Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)**, un anticuerpo monoclonal unido a un fármaco citotóxico; y **Moxetumomab pasudotox-tdfk (Lumoxiti®)**, una citotoxina específica de CD22.

El primer ensayo clínico de fase I que utilizó células CAR-T frente a CD22 en pacientes refractarios con ALL o LBDCG consiguió respuestas comparables al tratamiento con fármacos dirigidos frente a CD19.⁴⁶ Sin embargo, también se han observado recaídas en algunos pacientes tras este tipo de tratamiento.⁴⁵

Siguiendo esta línea de investigación, desde hace más de 10 años se han estado diseñando CAR que reconozcan a la vez dos receptores distintos presentes en las células tumorales (**CAR bivalentes o en tándem**). De esta forma se consigue que el tratamiento antitumoral sea mucho más específico frente a un tumor determinado y se evita la aparición de resistencias, ya que, si el tumor pierde la expresión de uno de los receptores, todavía conservará una vía de eliminación alternativa. Además, al detectar varios antígenos en la misma célula, la activación de las células TanCAR será mayor. Esta es la misma hipótesis que se utiliza en la combinación de varios fármacos quimioterápicos para el tratamiento de los tumores.

Varios estudios preclínicos han demostrado la eficacia de CAR en tándem (TanCAR) específicos para CD19 y CD22 en modelos murinos.⁴⁷ Uno de los ensayos demostró que un CAR bivalente (**LoopCAR6**) elimina eficazmente todas las células CD19+/CD22+ y CD19- obtenidas a partir de tejidos de pacientes enfermos. Las dos partes del CAR actúan de forma sinérgica para eliminar las células cancerosas (Fig. 6). Además, no hay evidencias de que las células CAR produzcan efectos en tejidos no tumorales.⁴⁵ También se ha visto que diversos factores influyen en la eficacia y potencia de la terapia, como son el orden de los receptores en la cadena, la longitud de la cadena que une las diferentes partes del receptor y la forma espacial del receptor (tándem, bucle, etc).

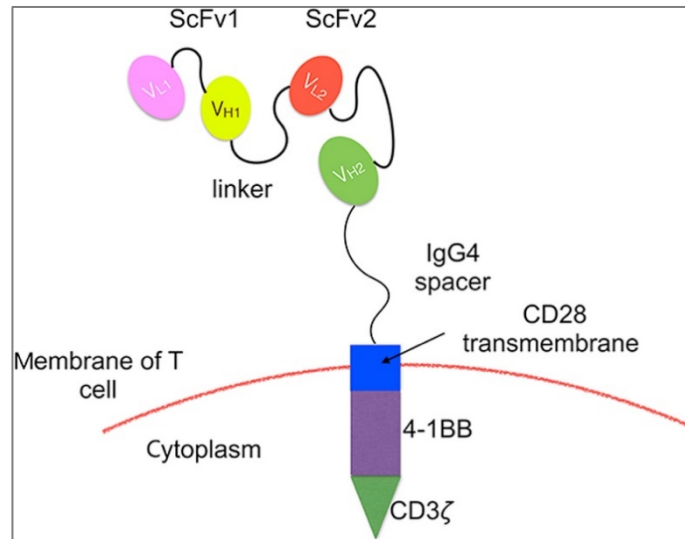


Figura 6. Esquema del receptor TanCAR. Zhao Z *et al.*⁴⁸

Estos resultados positivos han llevado a la aprobación de dos ensayos clínicos de fase I en pacientes con ALL o LBDCG refractarios o en recaída (**NCT03241940**⁴⁹ y **NCT03233854**⁵⁰). Ambos ensayos tienen como objetivos principales evaluar la dosis ideal y los efectos adversos derivados de la utilización de **LoopCAR6**. También se quieren valorar las dificultades en la producción y expansión de las células modificadas a partir de los linfocitos T de los pacientes.

5. CONCLUSIONES

1. La terapia celular adoptiva es uno de los tratamientos inmunooncológicos más prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos frente a determinados cánceres, especialmente los hematológicos. La asociación ASCO declaró la terapia celular adoptiva con células CAR-T el avance del año 2018.
2. Los fármacos Tisagenlecleucel y Axicabtagén ciloleucel han sido la primera forma de terapia génica aprobada, siendo capaces de curar pacientes para los cuales no quedaba ninguna alternativa terapéutica, especialmente en el caso de la leucemia linfocítica aguda (ALL) y el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).
3. Por el momento se debe seguir trabajando para clarificar las razones de la variabilidad de la eficacia y toxicidad de la terapia celular adoptiva (ACT) entre diferentes pacientes.
4. Es necesario establecer biomarcadores que permitan predecir la efectividad que la terapia tendrá en el paciente. Además, estudiar si la combinación de inmunoterapia con quimioterapia o con radioterapia resulta más efectiva que la monoterapia.
5. La ACT tiene gran potencial de convertirse en terapia de primera línea de tratamiento, haciéndose necesaria la modificación de las guías terapéuticas actuales para el tratamiento de los distintos cánceres.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Barnadas Molins A. Epidemiología y biología celular del cáncer. En: Carrato Mena A, Cuéllar Rodríguez S, Zaragoza García F, Fernández del Pozo B, Díez González L. Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 1-27.
2. Stabley J Oiseth, Mohamed S Aziz. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. JCMT [Internet]. 2017 [citado 2 de marzo de 2019];3:250-61. Disponible en: <https://jcmtjournal.com/article/view/2275/1732#>
3. Abbul K Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai. Inmunología básica. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2017.
4. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cáncer immunotherapy. Ann Oncol [Internet]. 2018 [citado el 2 de marzo de 2019];29(1):71-83. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/29/1/71/4563564>
5. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. J Cancer [Internet]. 2018 [citado el 23 de febrero de 2018];9(10):1773-81. Disponible en: <http://www.jcancer.org/v09p1773.htm>
6. Joller N, Kuchroo V. Tim-3, Lag-3, and TIGIT. Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 2018 [citado el 10 de marzo de 2019];410:127-156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902028/>
7. Chae YK, Arya A, Iams W, Cruz MR, Chandra S, Choi J, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cáncer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cáncer (NSCLC). J Immunother Cancer [Internet]. 2018 [citado el 23 de marzo de 2019];6(1):39. Disponible en: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-018-0349-3>
8. Butterfield LH, Kaufman HL, Marincola FM. Cancer immunotherapy principles and practice. Demos Medical; 2017.
9. Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 1: current strategies and agents. P T. 2017;42(6):375-83.
10. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. Immunother Cancer. 2018;6:8.
11. National Cancer Institute [Internet]. Estados Unidos: NIH; 2018 [citado el 24 de febrero de 2019]. Biological therapies for cancer. [9 páginas]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/bio-therapies-fact-sheet#q4>
12. Graham C, Jozwick A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T cells: more than ease of acces? Cells [Internet]. 2018 [citado el 10 de marzo de 2019];7(10):155. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/7/10/155>
13. Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, Tobinai K. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. Drugs Context [Internet]. 2019 [citado el 28 de marzo de 2019];8:212567. Disponible en: <https://www.drugsincontext.com/chimeric-antigen-receptor-t-cell-therapy-for-b-cell-non-hodgkin-lymphoma:-opportunities-and-challenges/>
14. Saini SK, Rekers N, Hadrup SR. Novel tolols to assist neoepitope targeting in personalized cancer immunotherapy. Ann Oncol [Internet]. 2017 [citado el 24 de febrero de 2019];28:xii3-xii10. Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_12/xii3/4582335
15. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer [Internet]. 2018 [citado el 24 de febrero de 2019];6:56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/>
16. Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 2: efficacy, safety, and other clinical considerations. P T. 2017;42(7):452-63.
17. European Medicines Agency (EMA). Imlygic, talimogén laherparepvec [Internet]. Londres: EMA, 2015 [citado el 24 de febrero de 2018]. EMA/708487/2015. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1151064001/IPE_1151064001.pdf
18. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. España: SEOM; 2015 [citado el 6 de marzo de 2019]. La inmunoterapia del cáncer [4 páginas]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>
19. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ. Leucemias agudas. En: Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ. Fundamentos de Hematología. 5ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2014. p. 167-81.
20. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J [Internet]. 2017 [citado el 14 de marzo de 2019]; 7(6):e577. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>
21. León Rodríguez E, Espinosa Bautista KA. Linfomas. En: Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ. Fundamentos de Hematología. 5ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2014. p. 205-21.

22. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 [citado el 14 de marzo de 2019];346:235-42. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011795>
23. Alegre Amor A, Arriero García A, Jiménez Barrael E, Cornago Navascués Javier. Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: Carrato Mena A, Cuéllar Rodríguez S, Zaragozá García F, Fernández del Pozo B, Díez González L. Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
24. Otero MJ. Logros de la inmunoterapia en oncohematología (7): terapias celulares. En: V foro de inmunología traslacional e inmunoterapia del cáncer. Madrid: Gética; 2019. p. 59-60.
25. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Kymriah, INN-tisagenlecleucel [Internet]. Londres: EMA. 2018 [citado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf
26. Novartis Pharmaceuticals. Determine efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell ALL (ELIANA) [Internet]. Estados Unidos: Novartis Pharamceuticals; 2015 [citado el 17 de marzo de 2019]. NCT02435849. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849?term=B2202&rank=2>
27. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [citado el 14 de marzo de 2019]; 378:439-48. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709866>
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 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 [Internet]. España: AEMPS; 2019 [citado el 14 de marzo de 2019]. IPT 7/2019 V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>
29. Novartis Pharmaceuticals. Study of efficacy and safety of CTL019 in adult DLBCL patients (JULIET) [Internet]. Estados Unidos: Novartis Pharamceuticals; 2015 [citado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248>
30. Schuster S, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed of refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2019]; 378:439-48. Disponible en: [https://www-nejm-org.bucm.idm.oclc.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804980](https://www.nejm.org/bucm.idm.oclc.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804980)
31. Génesis-SEFH. Tisagenlecleucel en leucemia linfoblástica aguda de precursores B en recaída o refractaria en menores de 25 años. España: SEFH; 2017.
32. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel [Internet]. Londres: EMA. 2018 [citado el 16 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_es.pdf
33. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 16 de marzo de 2019]; 20(1):31-42. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30864-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30864-7/fulltext)
34. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/early/2017/08/02/blood-2017-03-769620?ssoc-checked=true>
35. Salter AI, Ivey RG, Kennedy JJ, Voillet V, Rajan A, Alderman EJ, et al. Phosphoproteomic analysis of chimeric antigen receptor signaling reveals kinetic and quantitative differences that affect cell function. *Sci Signal* [Internet]. 2018 [citado el 16 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://stke.sciencemag.org/content/11/544/eaat6753.editor-summary>
36. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for BCell Cancers: Effectiveness and Value Final Evidence Report [Internet]. Estados Unidos: ICER; 2018 [citado el 16 de marzo de 2019]. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf

37. Juno Therapeutics. Study evaluating the safety and pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell non-Hodgkin lymphoma (TRANSCEND-NHL-001) [Internet]. Estados Unidos: Juno Therapeutics; 2015 [citado el 20 de marzo de 2019]. NCT02631044. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044>
38. Juno Therapeutics. Lisocabtagene maraleucel (JCAR017) as second-line therapy (TRANSCEND-NHL-006) [Internet]. Estados Unidos: Juno Therapeutics; 2018 [citado el 20 de marzo de 2019]. NCT03483103. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103>
39. Institut de Recherches Internationales Servier. Dose escalations study of UCART19 in adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (CALM) [Internet]. Francia: Institut de Recherches Internationales Servier; 2016 [citado el 24 de marzo de 2019]. NCT02746952. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746952?term=nct02746952&rank=1>
40. Institut de Recherches Internationales Servier. Study of UCART19 in pediatric patients with relapsed/refractory B acute lymphoblastic leukemia (PALL) [Internet]. Francia: Institut de Recherches Internationales Servier; 2016 [citado el 24 de marzo de 2019]. NCT02808442. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808442?term=pall&cond=leukemia&rank=1>
41. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [citado el 24 de marzo de 2019]; 9(374). Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/9/374/eaaj2013>
42. Sun S, Hao H, Yang G, Zhang Y, Fu Y. Immunotherapy with CAR-modified T cells: toxicities and overcoming strategies. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 [citado el 27 de marzo de 2019]; 2386187. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29850622>
43. Wang X, Chang WC, Wong CW, Colcher D, Sherman M, Ostberg JR, et al. A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells. *Blood* [Internet]. 2011 [citado el 27 de marzo de 2019]; 118(5):1255-63. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/118/5/1255.long>
44. Philip B, Kokalaki E, Mekkaoui L, Thomas S, Straathof K, Flutter B, et al. A highly compact epitope-based marker/suicide gene for easier and safer T-cell therapy. *Blood* [Internet]. 2014 [citado el 27 de marzo de 2019]; 124:1277-87. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/124/8/1277>
45. Qin H, Ramakrishna S, Nguyen S, Foutaine TJ, Ponduri A, Stetler-Stevenson M, et al. Preclinical development of bivalent chimeric antigen receptors targeting both CD19 and CD22. *Mol Ther Oncolytics* [Internet]. 2018 [citado el 27 de marzo de 2019]; 11:127-37. Disponible en: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncology/fulltext/S2372-7705\(18\)30030-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2372770518300305%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/oncology/fulltext/S2372-7705(18)30030-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2372770518300305%3Fshowall%3Dtrue)
46. 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* [Internet]. 2017 [citado el 27 de marzo de 2019]; 24, 20-28. Disponible en: <https://www-nature-com.bucm.idm.oclc.org/articles/nm.4441>
47. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2018 [citado el 27 de marzo de 2019]; 13(5):396-406. Disponible en: <https://link-springer-com.bucm.idm.oclc.org/article/10.1007/s11899-018-0470-x>
48. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *APSB* [Internet]. 2017 [citado el 28 de marzo de 2019]; 8(4): 539-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383517306342>
49. Crystal Mackall. CD19/CD22 chimeric antigen receptor T cells and chemotherapy in treating children or Young adults with recurrent or refractory CD19 positive B acute lymphoblastic leukemia [Internet]. Estados Unidos: Crystal Mackall; 2017 [citado el 28 de marzo de 2019]. NCT03241940. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03241940>
50. Crystal Mackall. CD19/CD22 chimeric antigen receptor T cells and chemotherapy in treating patients with recurrent or refractory CD19 positive diffuse large B-cell lymphoma or B acute lymphoblastic leukemia [Internet]. Estados Unidos: Crystal Mackall; 2017 [citado el 28 de marzo de 2019]. NCT03233854. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233854>