

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLINFOIDES DESDE LA QUIMIOTERAPIA AL TRASPLANTE Y TERAPIA CELULAR

Autores: Beatriz Wills Sanín¹; Alexandra Gómez Arteaga²

Resumen

Algunos de los avances más importantes en el campo de la hematología maligna incluyen el desarrollo de la quimioterapia, el trasplante de médula ósea y la introducción de la terapia celular. En conjunto, estas terapias han mejorado significativamente el pronóstico de pacientes con enfermedades hematolinfoides.

Inicialmente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) fue recibido con una mezcla de escepticismo, entusiasmo y decepciones. Inicialmente fue necesario superar distintas barreras, incluyendo las diferencias inherentes entre la inmunología de animales y humanos, el rechazo del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Los desenlaces médicos y las altas tasas de mortalidad por recaída en los primeros trasplantes frenaron, en primera instancia, la investigación del TCMH. Sin embargo, gracias a la determinación de diferentes pioneros, el TCMH pasó de ser una opción experimental con disponibilidad limitada a ser una terapia que hoy en día beneficia aproximadamente 50.000 pacientes anualmente con distintos desórdenes hematológicos que de otro modo serían fatales.

En la actualidad el TCMH tiene una variedad de aplicaciones médicas más allá de las neoplasias hematológicas, incluyendo síndromes de falla medular, tratamiento de tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, trastornos hereditarios del metabolismo e incluso enfermedades infecciosas como el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)(1). Además la terapia celular, específicamente las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR- T) es uno de los avances más importantes del tratamiento de las enfermedades neoplásicas hematológica. Este artículo revisará la perspectiva histórica del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia, TCMH y la terapia celular.

Palabras clave: *Historia de la quimioterapia; trasplante de células madre hematopoyéticas; terapia celular; CAR- T.*

-
- 1 MD. Fellow en Hematología y Oncología. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, División de Hematología y Oncología, Ciudad de Nueva York, Nueva York.
 - 2 MD. Profesor Asistente. División de Hematología y Oncología Weill Cornell Medicine, New York-Presbyterian Hospital, Ciudad de Nueva York, Nueva York.

HISTORY OF THE TREATMENT OF HEMATOLYMPHOID NEOPLASMS FROM CHEMOTHERAPY TO TRANSPLANTATION AND CELL THERAPY

Abstract

Some of the most important advances in the field of malignant hematology include the development of chemotherapy, bone marrow transplantation, and the introduction of cell therapy. Together, these treatment modalities have significantly improved the prognosis of patients with hematolymphoid diseases.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was initially greeted with a mixture of skepticism, enthusiasm, and disappointment. Initially, several barriers had to be overcome, including the inherent differences between animal and human immunology, graft rejection, and graft-vs.-host disease (GVHD). Medical outcomes and high relapse mortality rates in the first transplants stopped HSCT research in the first place. However, thanks to the determination of different pioneers, HSCT went from being an experimental option with limited availability to being a therapy that today benefits approximately 50,000 patients annually with different hematological disorders that would otherwise be fatal.

Additionally, HSCT currently has a variety of medical applications beyond hematologic malignancies, including bone marrow failure syndromes, treatment of solid tumors, hemoglobinopathies, autoimmune diseases, inherited metabolic disorders, and even infectious diseases such as the human immunodeficiency virus. (HIV) (1). Furthermore, cell therapy has made recent and impactful implications in the treatment of hematologic malignancies of B cell origin. This article will review the historical perspective of the treatment of hematolymphoid neoplasms from chemotherapy, and; HSCT and cell therapy

Keywords: *History of chemotherapy; bone marrow transplant; cell therapy; CAR-T.*

Historia de la quimioterapia para el manejo de las neoplasias hematológicas

En 1845, J. H. Bennett describió la proliferación anormal de leucocitos en sangre (2). Luego, en 1847, R. C. Virchow observó ciertas características en sangre que denominó leucemia (3), del griego *leukos* cuyo signifi-

cado es blanco. En 1860, cuando Biermer reportó la incidencia alarmante de la leucemia infantil, se abrieron las puertas para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer. El término quimioterapia surgió en 1909 cuando P. Ehrlich desarrolló el medicamento para la sífilis *Salvarsan 606*; la intención en ese entonces era tratar enfermedades a partir de sustancias químicas (4).

Inadvertidamente, las guerras han llevado a desarrollos importantes en la hematología. Los inicios del trasplante de médula ósea surgieron a partir del proyecto Manhattan y con ello la explosión de la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial. El ataque en el puerto de Bari en Italia por parte de Alemania, liberó gas mostaza ocasionando toxicidades hematológicas severas y muertes en más de mil soldados y residentes expuestos (Figura 1). Posteriormente, L. S. Goodman y A. Gilman utilizaron la mostaza nitrogenada para tratar cánceres hematológicos como la leucemia y el linfoma en 1946, permitiendo crear un modelo experimental para el desarrollo de diferentes agentes alquilantes (5).

Poco después del descubrimiento de la mostaza nitrogenada, Sidney Farber (Figura 2) en Boston, con el apoyo del químico Yellapragada Subbarow, demostró que la aminopterina, un compuesto relacionado con el ácido fólico, producía remisiones en niños con leucemia aguda al inhibir la replicación del ADN (6). Este medicamento fue el predecesor del metotrexato, usado frecuentemente en la actualidad.

Durante las décadas de 1940 y 1950, la quimioterapia se basó en el uso exclusivo de un único agente como



Figura 1. Gas mostaza. Bari, Italia. Obtenido Mondadori, 1945.



Figura 2. Sidney Farber con un paciente. Obtenido de <http://www.danafarberbostonchildrens.org/why-choose-us/hystory-and-milestones.aspx>

pilar para el tratamiento de la leucemia. Por ejemplo, en 1951 G. B. Elion descubrió el efecto antitumoral de la 6-mercaptopurina. Luego, en 1955 el Centro de Servicio Nacional de Quimioterapia del Cáncer Estadounidense estudió a gran escala diferentes sustancias químicas sintéticas, productos de fermentación y derivados de plantas como posibles agentes quimioterapéuticos. Estos esfuerzos llevaron al desarrollo de varios tipos de fármacos como el 5-fluorouracilo, que C. Heidelberger sintetizó en 1957, y el derivado vegetal vincristina, desarrollado en 1958 (7).

Leucemia linfocítica aguda y la introducción de la quimioterapia combinada

En la década de 1960 se introdujo la quimioterapia con múltiples agentes, lo que permitió vencer la resistencia a agentes únicos y así aumentar drásticamente la supervivencia de pacientes con enfermedades hematológicas. En 1964, E. Frei y E. Freireich utilizaron un régimen de combinación de múltiples fármacos quimioterapéuticos en niños con leucemia (8). La primera quimioterapia combinada de dosis alta se denominó

“VAMP”; comprendía vincristina, ametofterina (metotrexato), mercaptopurina y prednisona. Sin embargo, este régimen de quimioterapia de combinación de dosis alta tuvo graves efectos adversos, lo que impulsó ensayos clínicos adicionales para alcanzar una combinación de fármacos con mejor perfil toxicológico (9). En 1965 se introdujo el régimen conocido como POMP (6-mercaptopurine vincristina, metotrexato, y prednisona) que hoy en día continúa utilizándose como terapia de mantenimiento en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (10).

No hay duda de que el tratamiento de la (LLA) ha sido un éxito sobresaliente. La LLA fue el primer cáncer que entró en remisión con quimioterapia. La euforia inicial que produjeron los resultados esperanzadores en el tratamiento de la LLA se atenuó cuando se evidenciaron las recaídas testiculares y en el sistema nervioso central. Inicialmente se utilizaron la irradiación craneal y el metotrexato intratecal. Aunque estas modalidades son efectivas para prevenir las recaídas, también se asociaron con toxicidades cognitivas significativas (11). En la actualidad, en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y ausencia de enfermedad residual mínima (definida como <0,01% de células leucemia en la médula ósea) se puede evitar el uso de irradiación craneal sin alterar las tasas de curación (12). Hoy en día, 90% de los niños en países occidentales son sobrevivientes a largo plazo.

La historia de la leucemia promielocítica aguda

La historia de la leucemia promielocítica aguda (LPMA), una variante de la leucemia mieloide aguda (LMA), es otro avance notable en el tratamiento de la leucemia. La LPMA se describió en 1957 por Leif K. Hillested (13). La inducción con danorubicina no fue exitosa y por el contrario, los pacientes fallecieron a consecuencia de hemorragias y coagulopatías severas. En 1981, Theodore R. Breitman indujo la diferencia-

ción de promielocíticos agudos de leucemia con ácido retinoico (14). Christine Chomienne, luego demostró los efectos diferenciadores del ácido trans retinoico (ATRA) en células de leucemia promielocítica aguda *in vitro* y, demostró que el ATRA era diez veces más potente que el ácido 13-cis retinoico. Posteriormente, en 1988 investigadores en Shanghái, afirmaron que la remisión en la LPMA podría inducirse utilizando el agente diferenciador ATRA (15).

Entre tanto, el arsénico que se utilizó en Manchuria hace más de 2.000 años, solo se reportó en la literatura occidental en 1930 como agente terapéutico, inicialmente en el tratamiento popular para la leucemia mieloide crónica (LMC). El compuesto trióxido de arsénico se investigó en China para el tratamiento contra el cáncer desde la década de 1970 y posteriormente se reportaron respuestas exitosas con este compuesto intravenoso en pacientes con LPMA en 1992 (16). Ambos agentes tienen un lugar definido en la medicina occidental en el tratamiento de la LPMA (17, 18).

La introducción de la citogenética y el desarrollo de Imatinib

Durante la década de 1950, los científicos tenían un conocimiento limitado sobre la influencia de las mutaciones genéticas en el desarrollo del cáncer. A pesar de esto, algunos investigadores centraron sus estudios en la relación de la citogenética y la biología del cáncer, con el fin de identificar alteraciones cromosómicas específicas con causalidad directa en la oncogénesis.

Durante ese tiempo, Nowell y Hungerford se dedicaron a entender la biología de LMC. En 1960, estos investigadores notaron que uno de los 46 cromosomas era anormalmente corto; éste se denominó más tarde como “cromosoma Filadelfia” en honor a la ciudad en donde fue descrito (19). Las investigaciones subsiguientes demostraron que el 95% de los pacientes con LMC tienen el cromosoma Filadelfia. Gracias al pro-

greso en la citogenética, se determinó que este cromosoma era el resultado de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 t (9, 22) (Figura 3). La translocación produce una proteína de fusión expresada en células malignas conocida como BCR-Abl (*breakpoint cluster region-v-Abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) (20).

La importancia de la BCR-Abl se demostró a medida que se caracterizaron las proteínas tirosina quinasa, esenciales en el crecimiento y la diferenciación (21). En consecuencia, el vínculo con la LMC se hizo evidente, al entender que el Abl era una proteína tirosina quinasa. Posteriormente, una serie de estudios confirmaron que la presencia de la BCR-Abl es la causa oncogénica y no el resultado de la LMC (22).

Con esta información, se preparó el escenario para el diseño racional de la terapia dirigida en oncología. Hasta entonces, la terapia estándar para la LMC era similar al tratamiento de otras neoplasias malignas, consistente en la administración de esquemas citotóxicos intensos, invasivos y poco efectivos. Sin embargo, la identificación del producto genético causante de la

enfermedad alentó a los investigadores a buscar agentes que interfirieran específicamente con la función de la proteína de fusión BCR-Abl. Esta búsqueda finalmente condujo a la identificación del mesilato de imatinib (*Gleevec*) como un inhibidor de BCR-Abl (23) que ha afectado dramáticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen LMC. Así, la historia del cromosoma Filadelfia se estableció como un nuevo paradigma donde la observación clínica y la ciencia básica rigurosa resultaron en nuevas hipótesis que pueden traducirse en la práctica clínica.

Leucemia mieloide aguda y el esquema “7+3”

Pocos enfoques terapéuticos para las enfermedades malignas se han mantenido esencialmente iguales en los últimos 40 años, como ocurre con la terapia de inducción para la leucemia mieloide aguda (LMA) consistente en la infusión intravenosa continua de arabinósido de citosina con daunorrubicina (24).

En 1951, el nucleósido natural arabinosa de timina se aisló a partir de la esponja *Cryptotethia crypta*. A mediados de la década de 1960, se demostró que el clorhidrato de arabinósido de citosina inhibía el metabolismo *in vitro* de los ácidos nucleicos en sistemas celulares bacterianos, virales y tumorales (25). Schabel y Skipper demostraron que el crecimiento de leucemia era sensible al arabinósido de citosina durante la síntesis de ADN, la fase S del ciclo mitótico celular (26). Posteriormente, Freireich y sus colegas del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) trataron a 14 pacientes con LMA con una infusión continua de arabinósido de citosina durante 5 días. Seis pacientes alcanzaron una remisión parcial no duradera. Ellison, Holland y colegas se centraron en el efecto de la infusión continua de arabinósido de citosina sobre el recuento de células sanguíneas al comprobar que la frecuencia de administración continua del fármaco era esencial para aumentar la efectividad (27).

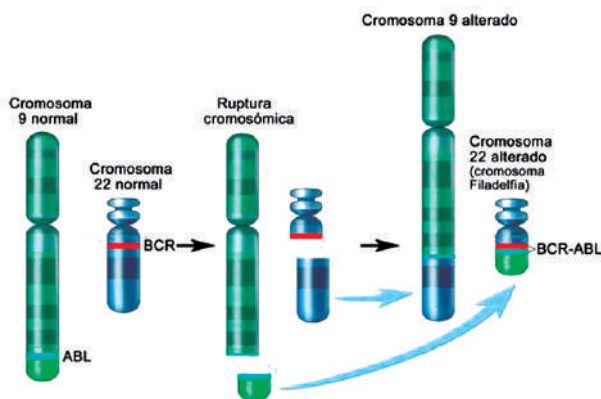


Figura 3. Cromosoma Filadelfia. Translocación recíproca entre el cromosoma 9 y una sección del cromosoma 22. El gen BCR-ABL se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9. Obtenido de <https://www.cancer.gov/español/publicaciones/diccionario/def/cromosoma-filadelfia>

En cuanto a la daunorrubicina, el otro pilar del esquema 7+3, éste se aisló a principios del siglo XX a partir de antibióticos antimetabólicos de bacterias del suelo (*actinomycete*). En el Hospital General de Massachusetts, distintos colaboradores compararon la terapia combinada con arabinósido de citosina con 5-tioguanina, 6-mercaptopurina o daunorrubicina. Los investigadores concluyeron que la combinación de arabinósido de citosina con daunorrubicina fueron significativamente superiores para inducir remisión en los pacientes con LMA, comparado con la administración única de arabinósido de citosina (28).

Con esta experiencia previa, en 1973, Yates y colegas documentaron en un estudio clásico los resultados del programa de tratamiento consistente en 7 días de 100mg /m² de arabinósido de citosina y 3 días de 45 mg/m² daunorrubicina en 16 pacientes con LMA. 63% de los pacientes entraron en remisión con este esquema de inducción, que proporcionaba el mejor balance entre la terapia intensiva, la probabilidad de remisión y la toxicidad asociada a la terapia (29).

Si bien la introducción del esquema terapéutico 7+3 mejoró las tasas de remisión y supervivencia, este progreso también surgió gracias a distintos avances en la medicina, incluyendo el uso de catéteres centrales, la asepsia y disponibilidad de soporte transfusional de plaquetas. Es evidente, sin embargo, que el desarrollo de terapias alternas de inducción es el centro de investigación para múltiples oncólogos dedicados al tratamiento de la LMA, que busca mejorar la supervivencia de pacientes adultos mayores quienes con frecuencia no toleran este esquema, por fortuna en los últimos 5 años hay muchos nuevos tratamientos con resultados esperanzadores (30).

Linfoma de Hodgkin

A Sir Thomas Hodgkin se le atribuye la descripción inicial del trastorno clínico que lleva su nombre. En

1832, informó sobre un grupo de pacientes con agrandamiento de los ganglios linfáticos y el bazo (31). Unos 60 años después, patólogos de Alemania y Estados Unidos describieron de forma independiente las características microscópicas de diagnóstico del linfoma de Hodgkin.

La cura del linfoma de Hodgkin (LH) en el Siglo XX es otra de las historias de éxito más importantes del cáncer. Los avances en radioterapia y quimioterapia, junto con la investigación clínica rigurosa, transformaron un trastorno invariablemente fatal en uno curable de forma rutinaria. El impacto del tratamiento del LH fue, sin embargo, mucho mayor porque creó optimismo para el tratamiento del cáncer en general y demostró el potencial del enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (32). Un equipo del Instituto Nacional del Cáncer combinó cuatro medicamentos de quimioterapia (mostaza, vincristina, procarbazona y prednisona) conocidos como el régimen "MOPP" y documentó las primeras curas del linfoma de Hodgkin avanzado en 1964 (32).

A finales de los años setenta y ochenta se presentó otro gran avance con el régimen de quimioterapia alternativo de cuatro fármacos (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), conocido como "ABVD" que demostró ser más eficaz que el MOPP en el tratamiento de enfermedades avanzadas y además resultaba en menor toxicidad (33).

El Grupo de Estudio de Hodgkin Alemán introdujo un programa intensivo de quimioterapia compuesto por siete fármacos, conocido como "BEACOPP" (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, y prednisona) para abordar el hecho de que aproximadamente el 30% de pacientes con LH avanzado no responden al ABVD en primera línea. Si bien este régimen se asoció con una mayor tasa de curación y supervivencia, el régimen BEACOPP también resultó en mayor toxicidad (34).

Otros avances en los años noventa incluyeron la aplicación rutinaria de marcadores inmunofenotípicos (proteínas específicas en la superficie celular que definen subconjuntos de linfocitos) que mejoraron la precisión del diagnóstico patológico y revelaron el inmunofenotipo de la célula Reed Stenberg, característica del LH (35). El avance más reciente en el manejo de LH ha sido el manejo guiado por imágenes; el FDG-PET permite evaluar la respuesta al tratamiento tempranamente para así evitar toxicidades innecesarias (36).

Una de las lecciones más importantes fue el reconocimiento de los efectos adversos tardíos en los sobrevivientes de LH que surgieron a partir de la radioterapia y la quimioterapia. Estos incluyen cánceres secundarios, enfermedades cardíacas e infertilidad. Esto transformó los esfuerzos de investigación centrados en mejorar no solo las tasas de curación, sino también disminuir las consecuencias a largo plazo.

Historia del trasplante de células madre hematopoyéticas

Los inicios del trasplante de células madre hematopoyéticas

La idea de extraer tejido enfermo y reemplazarlo por tejido sano ha sido un objetivo compartido por médicos desde la antigüedad. Inicialmente se documentó en 1896 cuando se describió el uso medicinal de la médula ósea. Posteriormente, las tragedias físicas durante la Segunda Guerra Mundial impulsaron la investigación del trasplante incluyendo el injerto de piel en víctimas con quemaduras, el reconocimiento de la tipificación del grupo sanguíneo ABO y con ello las transfusiones de sangre.

Adicionalmente, el daño ocasionado por dosis de radiación masivas en los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Japón estimuló el conocimiento de fallas medulares y leucemia (37). En 1949,

Jacobson y sus colegas utilizaron plomo para cubrir los bazo de ratones sometidos a radiación corporal total. Dos años después, Lorenz y sus colegas encontraron que la administración de células de la médula ósea también resultaba en protección contra la radiación (22). Inicialmente, muchos investigadores, incluido Jacobson, teorizaron que la protección contra la radiación era secundaria a algún factor humoral en el bazo o la médula. Sin embargo, a mediados de la década de 1950, la “hipótesis humoral” fue firmemente rechazada y reemplazada por la hipótesis celular al demostrar de manera convincente que la protección contra la radiación surgía a partir de la presencia de células donantes en la médula ósea (38).

Este descubrimiento fue recibido con entusiasmo debido a las implicaciones en la biología celular y el tratamiento de pacientes con desórdenes hematológicos. El fundamento del TCMH era simple: las dosis altas de radiación y/o quimioterapia destruirían la médula enferma y suprimirían las células inmunes del paciente para permitir el prendimiento del injerto. Si bien Thomas y colegas demostraron que los pacientes con leucemia tendrían una recuperación hematológica posterior a la infusión de la célula madre, luego los pacientes se enfrentarían al riesgo de recaída posterior al TCMH (39).

Las barreras del trasplante de células madre hematopoyéticas: rechazo del injerto, enfermedad huésped contra injerto y riesgo de recaída

En 1958, Mathé y colegas llevaron a cabo TCMH alogénico en seis trabajadores expuestos accidentalmente a reactores nucleares. Cuatro de los seis pacientes sobrevivieron, sin embargo, las células del donante únicamente persistieron de manera transitoria. En 1965, Mathé y sus colegas trataron a un paciente con leucemia con radiación corporal total e infusión de médula ósea proveniente de seis familiares, sin conocimiento

previo del complejo mayor de histocompatibilidad, HLA (*human leukocyte antigen* en inglés) (40). Si bien el paciente entró en remisión, finalmente sucumbió a lo que luego se denominaría enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Posteriormente, Bortin Mortimer *et al* describieron las experiencias del TCMH llevadas a cabo entre 1939 y 1969 (41). Estos casos incluyeron 73 pacientes con anemia aplásica, 84 con leucemia, 31 con otras enfermedades malignas hematológicas y 15 pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria. De los 203 pacientes de trasplantes, 152 fallecieron, en 125 pacientes (60%) no hubo evidencia de prendimiento del injerto, mientras que en 11 pacientes se encontró quimerismo. Únicamente 3 pacientes sobrevivieron (todos con inmunodeficiencia); el rechazo del injerto, las infecciones, la EICH y la recurrencia de leucemia fueron las principales causas de mortalidad.

Estos trasplantes, sin embargo, se realizaron antes del reconocimiento de los esquemas de condicionamiento, el rol de la histocompatibilidad y el control de la EICH. En 1967, van Bekkum y de Vries declararon que las fallas del TCMH ocurrieron principalmente porque las aplicaciones clínicas se emprendieron demasiado pronto, la mayoría sin conocimiento entre la brecha de fisiología animal y humana. En consecuencia, el TCMH fue declarado un fracaso por inmunólogos eminentes y un número importante de investigadores abandonaron el campo. Afortunadamente, algunos laboratorios continuaron diferentes estudios en animales que buscaban comprender y superar los obstáculos encontrados del TCMH alogénico humano(38).

Avances: control de la Enfermedad injerto contra huésped, selección del donante y esquemas de condicionamiento

Durante la década de los setenta, se depuró el proceso de selección del donante, el control de EICH y los es-

quemas de condicionamiento. Estos avances permitieron llevar a cabo los primeros TCMH exitosos.

Reconocimiento y manejo de la Enfermedad injerto contra huésped

Los injertos de piel estimularon el conocimiento de la tolerancia inmunológica y alo-reactividad. Gorer y Snell, identificaron el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en ratones (42) y, con este antecedente, se reconoció que el rechazo del injerto era un fenómeno inmunológico relacionado con los antígenos de histocompatibilidad (43). El grupo de Van Bekkum en Holanda utilizó primates, George Santos en Johns Hopkins (44) eligió ratas y el grupo de Seattle eligió perros consanguíneos como modelos experimentales. Los perros resultaron ser un modelo animal útil puesto que estos albergan una diversidad genética amplia y compartían enfermedades espontáneas con los humanos, como el linfoma no Hodgkin y SCID ligado al cromosoma X (45).

La tipificación del sistema de histocompatibilidad de perros también permitió explorar a mayor profundidad la EICH. Los perros que recibieron injertos con antígeno leucocitario de perro (DLA, *dog leukocyte antigen*) compatibles de la misma camada o no relacionados sobrevivieron significativamente más tiempo comparados con el grupo control con incompatibilidad del DLA (46). Si bien la EICH grave se describió por primera vez en ratones con incompatibilidad H-2, los estudios en caninos llamaron la atención sobre la EICH fatal y el rol de los antígenos del complejo de histocompatibilidad menor. Además, los estudios en caninos eventualmente condujeron a formas de comprender, prevenir y superar la sensibilización inducida por transfusiones.

Al confirmar que el grado de histocompatibilidad era esencial para reducir tanto el rechazo como la EICH se describieron los primeros antígenos HLA en huma-

nos (47), (48). Posteriormente, se identificó a la EICH crónica como un problema adicional en los sobrevivientes a largo plazo. El control de la EICH aguda y crónica se hizo posible al combinar el metotrexato con inhibidores de calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus. Las combinaciones de drogas inmunoreguladoras siguen siendo un pilar en la prevención de la EICH.

Fuentes de célula madre

Únicamente alrededor del 25-35% de pacientes tienen hermanos con HLA idéntico. Por lo tanto, se han explorado fuentes alternativas de donantes compatibles con HLA incluyendo voluntarios no relacionados. Para ampliar el grupo de donantes, se establecieron registros que actualmente incluyen a más de 30 millones de voluntarios no emparentados. La probabilidad de encontrar donantes no emparentados adecuados es aproximadamente 80% para pacientes caucásicos, aunque este porcentaje disminuye drásticamente para poblaciones minoritarias o con ascendencia étnica heterogénea (Figura 4) (49).

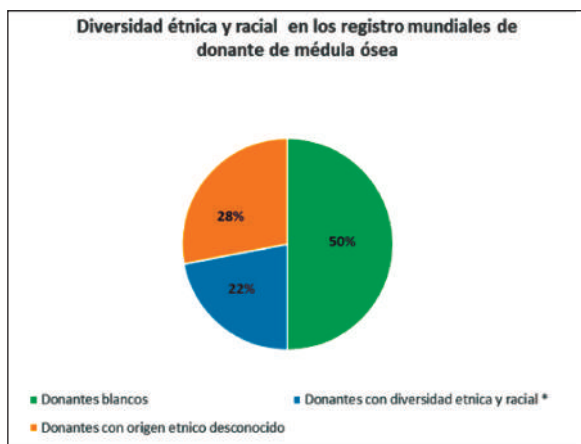


Figura 4. Grupos con diversidad étnica/racial incluyen hispanos o latinos, afrodescendientes, asiáticos e indios americanos. Fuente: National Marrow Donor Program, be the Match 2016.

Una fuente de célula madre alternativa es la sangre de cordón umbilical, que no requiere compatibilidad absoluta del HLA y ha dado lugar a resultados alentadores en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Las ventajas de esta terapia incluyen su disponibilidad, tasas menores de EICH y la oportunidad de trasplantar a pacientes de minorías étnicas no representados en los registros de donantes. Sin embargo esta modalidad de trasplante se asocia con una demora en la recuperación hematológica (50).

Los métodos iniciales de depleción de células T incluyeron la centrifugación de contraflujo y fraccionamiento en gradientes de densidad (51). En 1981, se utilizó la globulina antitimocitos (ATG, por sus siglas en inglés) y los anticuerpos monoclonales para prevenir la EICH. Sin embargo, el agotamiento de las células T también condujo a diferentes complicaciones, entre ellas un aumento del rechazo al injerto, reconstitución inmune retardada, mayor riesgo enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Bar y reactivación del citomegalovirus (CMV). Inicialmente la supervivencia global no mejoró significativamente en comparación con la médula ósea sin depleción de células T (52).

La identificación de la glicoproteína CD34 permitió llevar a cabo el aislamiento de células progenitoras hematopoyéticas, proporcionando otra fuente viable de células madre en sangre periférica (53). Además, factores de crecimiento tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) y posteriormente el plerixafor (una molécula que inhibe la unión del receptor de quimiocinas CXCR4 al factor 1 derivado de células estromales), permitieron movilizar las células CD34+ a la circulación periférica y por lo tanto la posibilidad de utilizarlas como fuente de células madre hematopoyéticas. Esta modalidad permite utilizar altas dosis de quimioterapia como terapia de rescate en pacientes con neoplasias resistentes al tratamiento previo al TCHM, lo que resultó en un

aumento de supervivencia al disminuir la progresión tumoral (54).

Efecto injerto contra leucemia

En pacientes con leucemia y otras neoplasias hematológicas, la recaída de la enfermedad después del TCM sigue siendo un problema importante. Si bien aumentar la intensidad del condicionamiento reduce el riesgo de recaída, en paralelo se aumenta la mortalidad independiente a la recaída. Weiden y el grupo de Seattle describieron, entre 1979 y 1981, el efecto de injerto contra leucemia (*GvL, graft vs. leukemia*) en humanos (55). Posteriormente se introdujo la infusión de linfocitos del donante (DLI) para combatir la recaída (56).

Esquemas de condicionamiento

Los primeros trasplantes exitosos se llevaron a cabo en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia primaria, incluyeron la agamaglobulinemia tímica (57) y el síndrome de Wiskott-Aldrich, que fue exitoso luego de la introducción de la ciclofosfamida (Cy) la cual, a su vez, permitió la recuperación completa de células T y B (58). Durante los primeros 7 u 8 años, la mayoría de los casos de TCMH ocurrieron en pacientes con enfermedades hematológicas avanzadas y aplasia anémica. Estos pacientes requieren múltiples soportes transfusionales y profilaxis o tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y virales. En consecuencia, el desarrollo de este campo también produjo avances importantes en conocimiento de la medicina transfusional y de las enfermedades infecciosas.

La segunda mitad de la década de 1960 vio el refinamiento de esquemas de condicionamiento de alta intensidad, que incluyeron la irradiación corporal total (ICT) fraccionada y la introducción de nuevos fármacos mieloablativos o inmunosupresores, incluyendo la Cy y el busulfan (Bu) (59). Estos esquemas mejoraron el prendimiento del injerto y resultaron en muerte tu-

moral, de forma semejante que la ICT. Sin embargo, los esquemas de condicionamiento intensos son riesgosos y por lo tanto generalmente restringidos a pacientes jóvenes o adultos sin comorbilidades significativas. Para permitir la inclusión de pacientes mayores, quienes son el grupo poblacional con mayor prevalencia de neoplasias hematológicas, se han desarrollado programas de condicionamiento menos intensivos y con dosis menores de ICT.

Historia de las células T con receptores de antígeno quimérico

Las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés) son linfocitos T que se recolectan de un paciente y son genéticamente alterados en el laboratorio para expresar un receptor modificado compuesto por dos elementos: el componente extracelular que funciona con la especificidad de un anticuerpo para reconocer un antígeno particular en la superficie de las células cancerígenas [Anticuerpo de cadena sencilla (scFV)] , y un componente intracelular , el receptor de célula T (TCR cc, por sus siglas en inglés “T cell receptor”) que activa la célula T (Figura 5). Cuando el anticuerpo de cadena sencilla encuentra el antígeno al cual está dirigido, se activa el TCR cc que a su vez inicia una cascada de activación del linfocito, sin necesidad de la coestimulación del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), esto genera la producción de citosinas, activa la señal para proliferación y expansión de las células CAR-T y causa la citotoxicidad directa contra el tumor (i.e perforinas y eje FAS/FAS ligando).

Las investigaciones que resultaron en la producción de las células de CAR-T llevan más de 60 años e iniciaron con el descubrimiento de las células T. En 1961, el inmunólogo Jacques Miller estudiaba el timo durante su PhD en la Universidad de Londres, cuando descubrió que este órgano era responsable de producir linfocitos con características particulares para la defensa contra

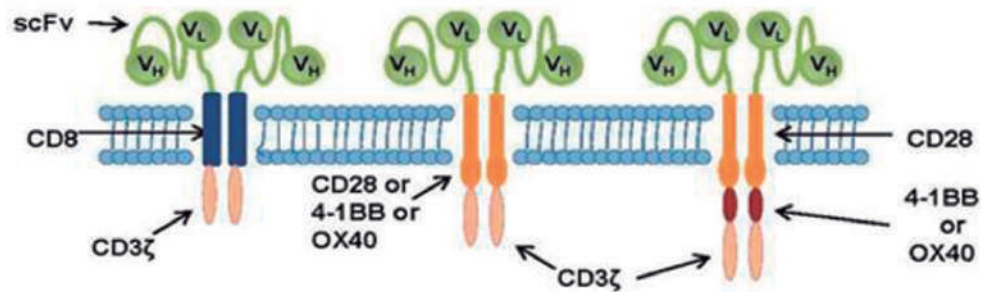


Figura 5. Estructura de las células T con receptores de antígeno quimérico. Los CAR-T de primera generación están compuestos por un fragmento de anticuerpo (scFV) que contiene cadena pesada (V_H) y liviana (V_L), fusionando a una región transmembrana de linfocitos CD8 que a su vez están fusionando al receptor de la célula T (más común TCR cc). La segunda generación incluye señales de coestimulación (CD28, 4-1BB o OX40). La tercera generación contiene dos señales de coestimulación en tándem. Obtenido de Park, J.H. & Brentjens, R. J. (2010). Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies with autologous chimeric antigen receptor modified tumor targeted T cells. *Discovery medicine*, 9(47), 277-288.

infecciones que luego nombró “linfocitos derivadas del Timo”(60), y hoy conocemos como Linfocitos T. Los linfocitos T son células que se producen en la médula ósea que migran hacia el timo donde maduran y adquieren el TCR c en su membrana que permite reconocer antígenos (p.ej. péptidos de virus o bacterias) presentados por células del sistema inmune usando la interacción con el CMH en su membrana. La interacción entre el CMH, el TCRcc, el péptido presentado, y las señales de coestimulación producen la estimulación que ocasiona la activación de los linfocitos T.

Uno de los mayores avances en el conocimiento de las implicaciones de las células T en la inmunología tumoral surgió en 1986 cuando Steven Rosenberg publicó una investigación liderada en NIH, que demostró que las células T que infiltran algunos tumores podían aislarse a partir de una biopsia del tumor, expandirse en el laboratorio y curar algunos tumores al ser administradas al paciente con interleucinas (61). Este descubrimiento demostró que el sistema inmunológico, liderado por las células T, podría jugar un papel importante en la inmunoterapia contra el cáncer.

Los avances en la ingeniería genética en la década de los noventa hicieron posible esta idea. Uno de los líderes principales, el Dr. Michel Sadelain, durante su tesis doctoral en el Instituto de tecnología de Massachusetts (MIT), demostró que era posible usar un vector como un virus retroviral o un lentivirus para introducir un nuevo gen en los linfocitos y manipular la expresión de este. Se demostró que era posible insertar una nueva proteína en el linfocito, como un receptor de membrana usando esta técnica. El código de la proteína es una secuencia de ARN, que se empaqueta en plásmidos y se inserta en el retrovirus y lentivirus modificados. Después de que el virus infecta una célula y libera su material genético en ella, la cadena de ARN se transcribe por las enzimas del virus generalmente usadas para su replicación en una cadena de ADN. Este ADN se puede incorporar en el ADN del linfocito donde se inicia la transcripción y traducción de la proteína deseada; en el caso de células CAR-T un nuevo receptor de membrana con los dos componentes extracelulares e intracelulares descritos (scFV –TCR).

La primera célula T con receptor quimérico fue producida por los inmunólogos Zelig Eshhary y Gideon Gross

en 1993 en el Instituto de Ciencia Weizmann en Israel al insertar un receptor quimérico en el linfocito con una parte de un anticuerpo y fusionarla al receptor de la célula T (scFV -TCR) (62). Aunque no se pudo demostrar eficacia ni persistencia en los modelos animales de la primera generación de células CAR-T, estas en todo caso representan el inicio de esta revolución.

Para mejorar el modelo, era necesario superar dos desafíos principales: primero cómo activar y expandir las células CAR-T en el laboratorio independiente de células dendríticas y segundo, cómo mejorar la coestimulación de las células CAR-T para aumentar su activación y proliferación dentro del organismo. Los primeros avances en el primer desafío se dieron al descubrir una nueva técnica para hacer cultivos celulares de linfocitos T infectados por el HIV. Carl H. June y Bruce Levine, que iniciaron sus estudios en el Instituto Naval de Investigación de Medicina en EEUU y continuaron en la Universidad de Pensilvania, usaron una técnica con microperlas diminutas donde adicionaron en la superficie dos proteínas que imitaban moléculas de las células dendríticas (CD3/CD28). Las células T al estar en contacto con las microperlas se activan y expanden, generando millones de copias que pueden permanecer vivas en cultivos celulares (63). Estos resultados reportados en 1996 fueron fundamentales para establecer los procesos de manufacturación de células CAR-T.

Por otro lado, para mejorar la activación y proliferación dentro del organismo se tuvo que investigar el papel que juegan las señales de coestimulación. Los CAR-T de primera generación tenían solo CD3 ζ que resultó ser insuficiente para activar la célula T. En 1998, el Dr. Michel Sadelain en su laboratorio del Memorial Sloan Kettering (MSKCC) publicó la eficacia del receptor CD28 para permitir la activación de células T y aumentar la proliferación (64). En el 2002, el laboratorio del Dr. Levine confirmó estos resultados y publicó sus estudios usando 4-1BB (65). Con esto se inició la creación de los

CAR-T de segunda generación que poseen una coestimulación interna (más frecuentemente CD28 o 4-1BB) fusionado a CD3 ζ . En el 2002 se desarrolló el primer modelo de segunda generación que mostró eficacia en célula CAR-T contra antígenos prostáticos por el equipo en MSKCC en Nueva York compuesto por Michel Sadelain, Renier Brentjens e Isabelle Rivière.

En el 2003, el grupo de MSKCC, publicó el primer modelo de ratones usando células CAR-T de segunda generación dirigidos contra el antígeno CD19 - con CD28 que podían ocasionar muerte celular de tumores originados en células B (66). Utilizar el antígeno CD19 resultó ser un blanco ideal por su frecuencia y alta expresión en tumores de células B. Además, el CD19 es requerido para el desarrollo normal de células B y no se expresa en otras células. Estos estudios preclínicos permitieron conducir ensayos clínicos utilizando este antígeno.

En el 2009, el equipo de MSKCC publicó su evidencia y validación de manufacturación de CAR-T CD19 (con coestimulación de CD28) para humanos y anunció el inicio de estudios clínicos fase 1 para leucemia linfocítica crónica y leucemia linfoblástica aguda de célula B (67). Simultáneamente el equipo de la Universidad de Pensilvania con Carl June y David Porter iniciaron el primer ensayo clínico utilizando CAR-T contra CD19 (4-1BBB) en 3 pacientes con leucemia linfocítica crónica y en 2011 hacen el primer los primeros reportes con dos remisiones completas y una parcial (68),(69).

Estos estudios ofrecieron la evidencia necesaria para iniciar otros estudios de fase 1. Emily Whitehead, fue una de las primeras pacientes en el ensayo clínico del grupo de la Universidad de Pensilvania que incluyó pacientes con LLA tipo B con células CAR-T (4-1BBB) para pacientes pediátricos. Su caso en el 2011 es mundialmente conocido porque después de la tercera infusión desarrolló hipertermia severa y coma, la causa en

este entonces se desconocía. Se demostraron niveles de interleucina-6 extremadamente altos y el Dr. June decidió tratarla con tocilizumab, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, con el cual estaba familiarizado ya que su hija sufría de artritis reumatoide y era tratada con este medicamento. Después de la primera dosis, Emily Whitehead rápidamente respondió y despertó para su cumpleaños número 7. Con este caso se empezó a reconocer los dos efectos adversos principales de las células de CAR-T; el síndrome de liberación de citocinas (*CRS por sus siglas en inglés, Cytokine release syndrome*) y la neurotoxicidad (70). Poco después el grupo de MSKCC, liderado por el Dr. Brentjens y Sadelain, publicaron su estudio clínico de CAR-T (CD19-CD28) para tratar la LLA de célula B en adultos (71).

Después de estos reportes, la revista Science anunció la inmunoterapia tumoral como el descubrimiento del año y la FDA designó un estatus de “innovación” a la investigación clínica dándole todo el soporte para acelerar el desarrollo de estas terapias. Esto generó un auge de estudio clínicos y, finalmente en el 2017 la FDA aprobó las células CAR-T de CD19. El producto de Novartis, desarrollado en colaboración con el grupo del Dr. June (Tisagenlecleucel-Kymriah), es CD19 con coestimulación de 4-1BB-CD3 para LLA refractaria o en recaída (menores de 25 años) y para linfoma difuso de células B. El otro producto de Kite/Gilead (Axicabtagene Ciloleucel-Yescarta), es CD19 con co-estimulación de CD28-CD3 ζ para linfoma difuso de células B.

Esta tecnología ha abierto nuevas oportunidades de tratamiento para pacientes que en su ausencia tenían muy pocas opciones terapéuticas y pronósticos inciertos. En pacientes pediátricos, el 81% de los 75 pacientes con LLA en recaída o refractaria que fueron tratados en el ensayo clínico de fase 2 con Tisagenlecleucel, alcanzaron una respuesta completa (72). La supervivencia libre de progresión al año fue de 50% y la supervivencia global fue del 76%. Aunque el CRS severo (grado III/IV) ocurrió en el 73% de los pacientes, se

demonstró que el tocilizumab era efectivo. Los eventos neurológicos ocurrieron en el 40% de los pacientes y se trataron con cuidados de soporte.

Por otro lado, los pacientes adultos con linfoma difuso de células B en caída o refractario, tratados en los ensayos clínicos con Tisagenlecleucel o Axicabtagene ciloleucel han mostrado respuestas completas en alrededor del 50% y la supervivencia media libre de progresión para estos pacientes no se ha alcanzado. El CRS severo ocurre en menos del 20% de los pacientes y la neurotoxicidad ocurre en alrededor del 10% (73).

Actualmente la FDA está próxima a aceptar los nuevos CAR-T dirigidos al BCMA (antígeno de maduración de las células B) para pacientes con mieloma múltiple. En este momento hay cientos de ensayos clínicos dirigidos a múltiples antígenos para diferentes cánceres incluyendo tumores sólidos (p.ej. CD22, ERBB2/HER2, EGFR, entre muchos otros). Incluso, nuevos estudios están utilizando CAR-T generados en donantes sanos (CAR-T alogénico). La terapia celular ha avanzado significativamente en la última década y esperamos en los próximos años llevar nuevas opciones de tratamiento personalizado a los pacientes. En todo caso, el mayor desafío actual es poder disminuir el gasto de producción y llevar estas tecnologías mundialmente.

Conclusión

No hay duda de que los avances ocurridos en el siglo XX y en lo que va del XXI en las enfermedades hematolinfoides han mejorado significativamente la supervivencia de pacientes que, de otra forma, fallecerían prematuramente. Sin embargo, queda mucho por avanzar para ofrecer mejores esquemas de tratamiento que, integrando el conocimiento molecular, la inmunoterapia y la terapia dirigida, resulten no solamente en el aumento de la supervivencia, sino también en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):692-8.
- Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J*. 1845;64:413±23.
- Virchow R. Weisses Blut und Milztumoren. *Medicale Zeitung*. 1847;16.
- Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Br J Vener Dis*. 1983;59(6):404-5.
- Goodman LS, Wintrobe MM et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc*. 1946;132:126-32.
- Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948;238(23):787-93.
- Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50(3):185-96.
- Freireich EJ, Gehan E, Frei E, Iii, Schroeder LR, Wolman IJ, Anbari R et al. The Effect of 6-Mercaptopurine on the Duration of Steroid-induced Remissions in Acute Leukemia: A Model for Evaluation of Other Potentially Useful Therapy. *Blood*. 1963;21(6):699-716.
- Frei 3rd E, Karon M, Levin RH, Freireich EJ, Taylor RJ, Hananian J et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood*. 1965;26(5):642-56.
- Rodriguez V, Hart JS, Freireich EJ, Bodey GP, McCredie KB, Whitecar JR. JP et al. POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia. *Cancer*. 1973;32(1):69-75.
- Piller GJ. Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol*. 2001;112(2):282-92.
- Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506.
- Hillestad LK. Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Med Scand*. 1957;159(3):189-94.
- Breitman T, Collins S, Keene B. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1981;57(6):1000-4.
- Degos L, Wang ZY. All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001;20(49):7140-5.
- Antman KH. Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 2:1-2.
- Bruserud O, Gjertsen BT, Huang T. Induction of differentiation and apoptosis- a possible strategy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Oncologist*. 2000;5(6):454-62.
- Wang Z, Sun G, Shen Z, Chen S, Chen Z. Differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: 10-year experience of its clinical application. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112(11):963-7.
- Nowell PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. *Blut*. 1962;8:65-6.
- Wong S, Witte ON. The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:247-306.
- Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302-11.
- McNicholl F. a history of haematology. from herodotus to hiv (oxford medical histories). *Ulster Med J*. 2017;86(1):50.
- Konopka JB, Watanabe SM, Witte ON. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell*. 1984;37(3):1035-42.
- Lichtman MA. A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(2):119-30.
- Evans JS, Musser EA, Bostwick L, Mengel GD. The Effect of 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride on Murine Neoplasms. *Cancer Res*. 1964;24(7):1285-93.
- Schabel FM, Johnston TP, McCaleb GS, Montgomery JA, Laster WR, Skipper HE. Experimental Evaluation of Potential Anticancer Agents. VIII Effects of Certain Nitrosoureas on Intracerebral L1210 Leukemia. 1963;23(5):725-33.
- Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The Leukemias: A Half-Century of Discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3463-9.
- Carey RW, Ribas-Mundo M, Ellison RR, Glidewell O, Lee ST, Cuttner J et al. Comparative study of cytosine arabinoside therapy alone and combined with thioguanine, mercaptopurine, or daunorubicin in acute myelocytic leukemia. *Cancer*. 1975;36(5):1560-6.
- Yates JW, Wallace HJ, Jr., Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973;57(4):485-8.
- Winer ES, Stone RM. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719860645.

31. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68-114.
32. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Us- lenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disea- se with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazo- le carboxamide vs. MOPP. *Cancer.* 1975;36(1):252-9.
33. Bonadonna G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: the Richard and Hin- da Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1982;42(11):4309-20.
34. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(24):2386-95.
35. Rouillet MR, Bagg A. Recent insights into the biology of Hodgkin lymphoma: unraveling the mysteries of the Re- ed-Sternberg cell. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007;7(6):805- 20.
36. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A et al. Adapted Treatment Guided by Inter- im PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29.
37. Smith LH. *Radiation Chimaeras.* D. W. van Bekkum and M. J. de Vries. Academic Press, New York, 1967. x + 277 pp., illus. \$20. *Science.* 1968;159(3812):294-5.
38. de la Morena MT, Gatti RA. A history of bone mar- row transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(1):1-15.
39. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Ne- iman PE et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(17):895-902.
40. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Sch- neider M. Adoptive immunotherapy of acute leuke- mia: experimental and clinical results. *Cancer Res.* 1965;25(9):1525-31.
41. Bortin MM. A compendium of reported human bone mar- row transplants. *Transplantation.* 1970;9(6):571-87.
42. Snell GD, Stevens LC. Histocompatibility genes of mice. III. H-1 and H-4, two histocompatibility loci in the first linkage group. *Immunology.* 1961;4(4):366-79.
43. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. 'Actively Acquired Tolerance' of Foreign Cells. *Nature.* 1953;172(4379):603- 6.
44. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Bes- chorner WE, Bias WB et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphocytic Leukemia after Treatment with Busulfan and Cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983;309(22):1347-53.
45. Buckley RH. A historical review of bone marrow trans- plantation for immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immu- nol.* 2004;113(4):793-800.
46. Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation.* 1968;6(1):45-58.
47. Dausset J. [Presence of A & B antigens in leukocytes disclosed by agglutination tests]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1954;148(19-20):1607-8.
48. Ceppellini R, van Rood JJ. The HL-A system. I. Genetics and molecular biology. *Semin Hematol.* 1974;11(3):233- 51.
49. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Con- fer D et al. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges fac- ing emerging alternate donor registries". *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(8):1179-88.
50. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R et al. Outcome of cord-blood trans- plantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med.* 1997;337(6):373- 81.
51. de Witte T, Hoogenhout J, de Pauw B, Holdrinet R, Jans- sen J, Wessels J et al. Depletion of donor lymphocytes by counterflow centrifugation successfully prevents acu- te graft-vs.-host disease in matched allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1986;67(5):1302-8.
52. Daniele N, Scerpa MC, Caniglia M, Ciammetti C, Rossi C, Bernardo ME, et al. Overview of T-cell depletion in haploidentical stem cell transplantation. *Blood Transfus.* 2012;10(3):264-72.
53. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: struc- ture, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87(1):1-13.
54. Kessinger A. Utilization of Peripheral Blood Stem Cells in Autotransplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7(3):535-45.
55. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD et al. Antileukemic effect of graft-vs.-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med.* 1979;300(19):1068-73.
56. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Leddero- se G, Brehm G et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990;76(12):2462-5.
57. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;2(7583):1366-9.
58. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wis- kott-Aldrich syndrome. *Lancet.* 1968;2(7583):1364-6.
59. Santos GW. Preparative regimens: chemotherapy vs. chemoradiotherapy. A historical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;770:1-7.
60. Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet.* 1961;2(7205):748-9.

61. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*. 1986;233(4770):1318-21.
62. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):720-4.
63. Levine BL, Cotte J, Small CC, Carroll RG, Riley JL, Bernstein WB, et al. Large-scale production of CD4+ T cells from HIV-1-infected donors after CD3/CD28 costimulation. *J Hematother*. 1998;7(5):437-48.
64. Krause A, Guo HF, Latouche JB, Tan C, Cheung NK, Sadelain M. Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med*. 1998;188(4):619-26.
65. Maus MV, Thomas AK, Leonard DG, Allman D, Addya K, Schlienger K, et al. Ex vivo expansion of polyclonal and antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by artificial APCs expressing ligands for the T-cell receptor, CD28 and 4-1BB. *Nat Biotechnol*. 2002;20(2):143-8.
66. Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, Marti F, Gong MC, Lyddane C, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med*. 2003;9(3):279-86.
67. Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, Bartido S, Borquez-Ojeda O, Taylor C, et al. Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother*. 2009;32(2):169-80.
68. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):725-33.
69. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med*. 2011;3(95):95ra73.
70. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1509-18.
71. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2013;5(177):177ra38.
72. 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*. 2018;378(5):439-48.
73. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62.

Recibido: Noviembre 10, 2020

Aceptado: Noviembre 27, 2020

Correspondencia:

Beatriz Wills-Sanin
willssab@mskcc.org