

Terapia celular de avanzada con células CAR-T en Linfomas.

CAR-T cell therapy in lymphomas.

Basquiera AL¹ ; Odstrcil Bobillo MS² ; Guanchiale LA¹ ;
Chiabrando GA³ ; Couriel D² .

¹Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Argentina.

²Division of Hematology and Hematologic Malignancies, University of Utah Health Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, Utah, USA

³Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Centro de Investigación en Medicina Traslacional Dr. Severo Amuchástegui (CIMETSA), U.A. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
Argentina

ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar
ana.basquiera@iucbc.edu.ar

Fecha recepción: 19/5/2026
Fecha aprobación: 19/5/2026



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 92-103
Enero - Abril 2026

Palabras claves: Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico, Linfoma No Hodgkin, antígeno CD19, síndrome de liberación de citoquina, infecciones.

Keywords: Chimeric antigen receptor T-cell therapy, Lymphoma Non-Hodgkin, CD19 antigen, cytokine release syndrome, infections.

Introducción

La terapia con Linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha transformado de manera sustancial el abordaje terapéutico de los linfomas de células B, especialmente en escenarios de enfermedad recaída y refractaria. Basada en avances progresivos de la inmunología, la biología molecular y la terapia génica, esta estrategia permite el reconocimiento tumoral independiente del complejo mayor de histocompatibilidad y una potente actividad neoplásica.

Esta revisión aborda el desarrollo histórico de la terapia CAR-T, los principios de manufactura y control de calidad, las indicaciones actualmente aprobadas, los resultados clínicos, los eventos adversos característicos y las principales líneas de innovación. Los productos CAR-T de segunda generación dirigidos contra CD19 han demostrado tasas de respuesta sin precedentes y remisiones duraderas en distintos subtipos de linfoma no Hodgkin de células B, incluyendo linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular y linfoma del manto, lo que ha impulsado su

aprobación regulatoria y su incorporación en líneas terapéuticas cada vez más tempranas. No obstante, su uso se asocia a toxicidades específicas, como el síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes, citopenias prolongadas e infecciones, que requieren manejo especializado.

Los desarrollos recientes en ingeniería celular y procesos de manufactura buscan superar limitaciones biológicas y logísticas mediante plataformas de producción ultrarrápida, CAR-T de doble diana y estrategias alogénicas. A medida que la terapia CAR-T se expande hacia nuevas indicaciones y contextos sanitarios, será fundamental avanzar en regulación, infraestructura, capacitación clínica y modelos de financiamiento sostenibles para optimizar su impacto clínico.

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has profoundly transformed the therapeutic landscape of B cell lymphomas, particularly in relapsed and refractory settings. Built upon decades of advances in immunology, molecular biology, and gene therapy, CAR T cells enable major histocompatibility complex-independent tumor recognition and potent antitumor immune responses. This review summarizes the historical development of CAR-T therapy, key aspects of manufacturing and quality control, approved indications, clinical outcomes, treatment related toxicities, and emerging innovations in the field.

Second generation anti CD19 CAR T products have demonstrated unprecedented response rates and durable remissions across multiple subtypes of B cell non Hodgkin lymphomas, including diffuse large B cell lymphoma, follicular lymphoma, and mantle cell lymphoma, leading to regulatory approvals in several disease settings and earlier lines of therapy. Despite these successes, CAR T therapy remains associated with unique toxicities such as cytokine release syndrome, immune effector cell-associated neurotoxicity, prolonged cytopenias, and infectious complications, requiring specialized multidisciplinary management.

Rapid advances in CAR T engineering and manufacturing are now addressing key biological and logistical limitations. Innovations such as ultra rapid manufacturing platforms, dual targeted CAR con-

structs, and allogeneic “off the shelf” products aim to improve cellular fitness, reduce antigen escape, enhance accessibility, and shorten vein to vein time. As CAR T therapy continues to evolve toward earlier disease settings and broader global implementation, coordinated efforts in regulatory frameworks, infrastructure development, toxicity management, and sustainable financing will be essential to maximize its impact on patient outcomes.

LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T

Historia

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer en los últimos años. Es esta evolución en los campos de la inmunología, la biología molecular y la terapia génica lo que contribuye a la aparición de terapias avanzadas como las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T; del inglés *chimeric antigen receptor T*)^[1].

El concepto del receptor quimérico de células T se debe a que combina regiones variables derivadas de anticuerpos con regiones constantes derivadas del receptor de células T (TCR) y fue descrito en el año 1987 por el inmunólogo japonés Dr. Yoshikazu Kurosawa^[2]. En el año 1989, el inmunólogo israelí Dr. Zelig Eshhar describió un abordaje para redirigir las células T de manera que reconozcan antígenos de una forma no restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)^[3]. La CAR-T de primera generación consistió en un receptor quimérico en el cual el fragmento variable de simple cadena (scFv) se fusionó a un dominio de señalización intracelular del linfocito (CD3ζ o FcεRI)^[4, 5].

Típicamente la activación de las células T requiere dos señales: la primera gatillada por la unión del TCR con el péptido presentado por el CMH, y la segunda provista por una molécula co-estimuladora como CD28^[6]. Las CAR-T de segunda generación surgen entonces con el agregado de un dominio co-estimulador para aumentar su proliferación y persistencia^[7, 8]. A principios del 2000, Dr Darío Campana y Dr. Chihaya Imai, en St. Jude, desarrollaron un CAR que podía ser expresado en un linfocito T y que reconocía CD19, un antígeno prevalente en leucemia linfoblástica aguda B y linfomas no Hodgkin (LNH). El CAR estaba compuesto por un dominio extracelular de fragmento variable de cadena simple anti-CD19, un dominio transmembrana CD8α, y un dominio citoplasmático que contenía dominios

de señalización 4-1BB y CD3 ζ . La incorporación del dominio de señalización 4-1BB/CD137 en el diseño CAR mejoró significativamente la persistencia y la actividad antitumoral de las CAR-T^[9,10]. Las CAR-T de segunda generación fueron testeadas en exitosos ensayos clínicos en seres humanos constituyendo el mayor hito en la historia del desarrollo de la terapia CAR^[1].

El esquema general del tratamiento con CAR-T se muestra en la figura 1.

Proceso de Manufactura

La manufactura de las células CAR-T sigue un proceso biotecnológico complejo que transforma los linfocitos T del propio paciente en una "droga viva" capaz de reconocer y eliminar tumores^[11]. El proceso de manufactura puede ser realizado bajo un modelo centralizado, en grandes plantas industriales farmacéuticas, o descentralizado en centros académicos-hospitalarios o "point-of-care", utilizando plataformas semi-automatizadas o completamente automatizadas como CliniMACS Prodigy o Lonza Cocoon^[11]. En general, el flujo de trabajo de manufactura sigue criterios críticos de calidad (SQUIPP, por sus siglas en inglés *Safety, Quality/Quantity, Identity, Potency and Purity*), debiendo la manufactura ser realizada en salas "blancas" de producción bajo regulaciones GMP (por *Good Manufacturing Practice*) y clasificadas según normas de calidad ISO (por *International Organization for Standardization*) como clase ISO 5 a clase ISO 7, de manera de garantizar la eficacia y seguridad de las células CAR-T producidas^[12].

El proceso de manufactura puede ser dividido en diferentes fases críticas que requieren estrictos controles de validación/verificación de ensayos y de equipamientos acompañado con la documentación que garantiza la calidad total o TQM (por *Total Quality*

Managment) de dicho proceso con cumplimiento de requisitos técnicos y de gestión, los cuales son de aplicación global, así como la homologación regulatoria local dependiente de cada país o región para la manufactura de terapias celulares, por ejemplo: FDA (Estados Unidos de América), EMA (Comunidad Europea) y ANVISA (Brasil)^[11]. En el caso de Argentina aún no se disponen de regulaciones específicas para manufactura de células CAR, aunque se encuentran en camino de creación a través de gestiones conjuntas propiciadas por ANMAT e INCUCAL. En la Figura 2 se representa el flujo general de manufactura de células CAR-T destacando aquellas fases consideradas críticas del proceso.

Parámetros Críticos de Calidad de las células CAR

Para que un lote de CAR-T sea liberado para su uso clínico, debe cumplir con especificaciones estrictas de seguridad, calidad/cantidad, identidad, potencia y pureza o criterios SQUIPP (Revisión recomendada^[11]). El proceso de validación analítica de los métodos de medición garantiza la seguridad biológica del producto mediante rigurosos controles que descartan la presencia de patógenos y limitan las alteraciones genéticas. Asimismo, se evalúa la viabilidad y dosificación adecuada de las células vivas para asegurar que el tratamiento sea físicamente apto. El criterio también exige confirmar la identidad y pureza del producto, verificando que los linfocitos estén correctamente modificados y libres de elementos contaminantes. Finalmente, se mide la capacidad terapéutica o potencia del fármaco mediante su respuesta ante células tumorales específicas. Esta supervisión técnica es indispensable para transformar la ingeniería celular en una terapia oncológica efectiva y segura. En la Tabla 1 se destacan los criterios SQUIPP para la manufactura de células CAR-T.

Figura 1. Esquema general del tratamiento con CAR-T desde la colecta de los linfocitos al manejo pos infusión.

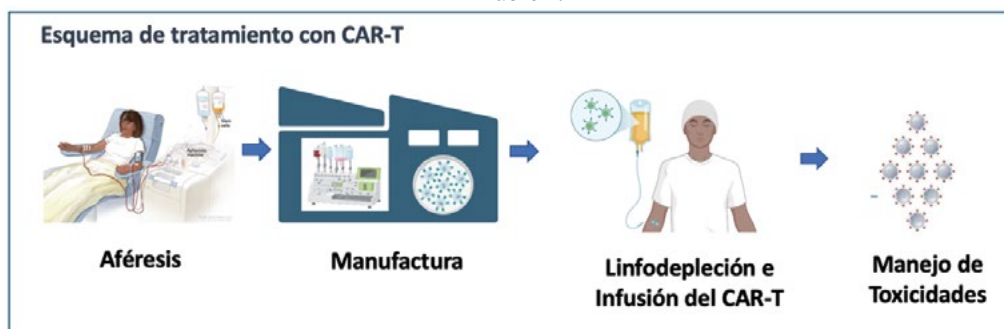
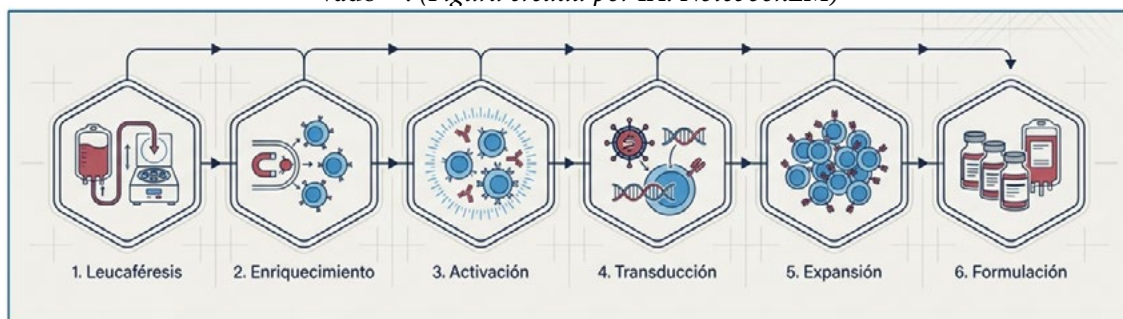


Figura 2. Flujo de manufactura de células CAR-T. 1: Leucaféresis: se recolectan células mononucleares de sangre periférica del paciente. Este sistema de colección permite alcanzar altos niveles de Linfocitos T para su posterior manufactura en un número que puede exceder el billón de células aún en pacientes con bajo contejo leucocitario en sangre periférica^[13]. 2.- Enriquecimiento: se aíslan poblaciones específicas, generalmente linfocitos T CD4+ y CD8+, utilizando perlas inmunomagnéticas. De esta manera se pueden separar eficientemente las células T de monocitos y macrófagos que provienen de la leucaféresis, los cuales pueden actuar como factores de inhibición de la expansión celular durante la manufactura^[14]. 3: Activación: Las células T se estimulan para su proliferación, comúnmente utilizando perlas recubiertas con anti-CD3/CD28. Este paso imita las señales naturales necesarias para la activación inmunitaria. Por el contrario, la utilización de las formas solubles de estos anticuerpos produce activación de células T de corta duración a diferencia de lo que ocurre con los anticuerpos inmovilizados, resultando en una sostenible activación de linfocitos T mediado por TCR^[15]. 4: Transducción: se introduce el gen del receptor quimérico (CAR) en el genoma de la célula T. En linfomas, se utilizan mayoritariamente vectores lentivirales (76%) o retrovirales (33%), siendo la eficiencia de transducción típica entre el 44 al 80%. La introducción de herramientas de edición molecular del tipo CRISPR-Cas9 (por *clustered regularly interspaced short palindromic repeats-Cas9*) o TALENs (por *transcription activator-like effector nucleases*) ofrece una poderosa estrategia no viral para la producción de productos CAR-T inclusive en estrategias alogénicas^[16,17]. 5: Expansión: las células modificadas se cultivan en biorreactores con presencia de diversas citoquinas, entre otras IL-7, IL-15 o IL-2, las cuales son fuertes inductores de proliferación de células T. La duración convencional es de 7 a 10 días, aunque existen protocolos rápidos de menos de 3 días^[11]. 6: Formulación: el producto final se lava y se formula para su infusión, ya sea como producto fresco (con una vida útil de 48-72h) o criopreservado^[12]. (Figura creada por IA: NotebookLM)



TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T EN LINFOMAS

Aprobaciones y Resultados

Las CAR-T en linfomas de tipo B se han diseñado dirigidas al antígeno CD19 (Tabla 2). Los productos aprobados por FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) son tisagenlecleucel (tisa-cel; anti-CD19 4-1BB), axicabtagene ciloleucel (axi-cel; anti-CD19 CD28), brexucabtagene autoleucel (brexu-cel; anti-CD19 CD28) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel; anti-CD19 4-1BB), en el contexto del LNH-B recaído/refractario^[18-26]. Los productos difieren en el dominio coestimulador, el vector viral empleado, la incidencia del síndrome de liberación de citocinas (SLC), la incidencia del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), y el diseño de los ensayos clínicos (Figura 3, Tabla 2 y 3).

Eventos Adversos

Los eventos adversos asociados específicamente a esta terapia están dados por la linfodepleción que los pacientes deben recibir previo a la infusión y las reacciones inmunológicas derivadas de la expansión del CAR-T pos infusión.

La linfodepleción se administra previo a la infusión de la células CAR-T y consiste en fludarabina y ciclofosfamida con distintas dosis de acuerdo al ensayo clínico. La linfodepleción tiene como objetivo favorecer la expansión del CAR-T en términos del nivel pico y la persistencia, impactando la cinética en forma positiva en la eficacia del producto^[33]. Los eventos adversos más frecuentes asociados a la linfodepleción consisten en citopenias y infecciones. Debido a la toxicidad hematológica los pacientes

Tabla 1. Criterios de seguridad, calidad/cantidad, identidad, potencia y pureza (SQUIPP) en la formulación de Células CAR-T

Criterio SQUIPP	Parámetro Específico	Descripción del Criterio	Valor de Referencia o Límite	Método de Evaluación (Inferido)
Seguridad	Esterilidad / Microbiología	Ausencia de crecimiento de bacterias u hongos en el producto final.	Ausencia tras al menos 7 días de incubación	Cultivo microbiológico (incubación)
	Endotoxinas	Control de pirógenos para productos parenterales inyectables.	< 5 EU/kg de peso del paciente.	Ensayo LAL (Lisado de Amebocitos de Limulus)
	Micoplasma	Detección de contaminantes bacterianos que carecen de pared celular.	Ausencia	Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR: reacción en cadena de la polimerasa)
	Número de Copias del Vector (VCN)	Evaluación del riesgo de mutagénesis insercional por la integración del vector.	Máximo 5 copias del vector por célula transducida	qPCR (PCR en tiempo real)
	Ausencia de RCL	Verificación de la ausencia de lentivirus con capacidad de replicación.	Ausencia	Ensayo de cultivo celular o PCR para virus replicantes
Cantidad	Número de células viables / Dosis	Determinación del número total de células para el cumplimiento de la dosis terapéutica.	Un ciclo de manufactura típico produce aproximadamente 1×10^9 de células CAR-T.	Contador celular automatizado o citometría de flujo
Viabilidad	Porcentaje de células vivas	Medición del estado vital y salud de las células al momento de la liberación.	> 70%	Exclusión por azul de tripano o citometría de flujo
Identidad	Expresión de proteína CAR / Trazabilidad	Confirmación de que el producto contiene linfocitos T modificados del paciente correcto.	Confirmación de expresión específica y cadena de identidad	Citometría de flujo y verificación de etiquetado
Pureza	Composición celular (CD3+)	Asegurar un alto porcentaje de células T y mínima presencia de impurezas celulares.	Alto porcentaje de células T (CD3+)	Citometría de flujo
Potencia	Liberación de IFN-gamma / Citotoxicidad	Capacidad biológica del producto para ejercer su función antitumoral específica.	Cuantificación de liberación de IFN-gamma tras estimulación	ELISA o ensayos de lisis tumoral dirigida

Figura 3. Esquema del diseño de constructos CAR de segunda generación probados en ensayos clínicos.

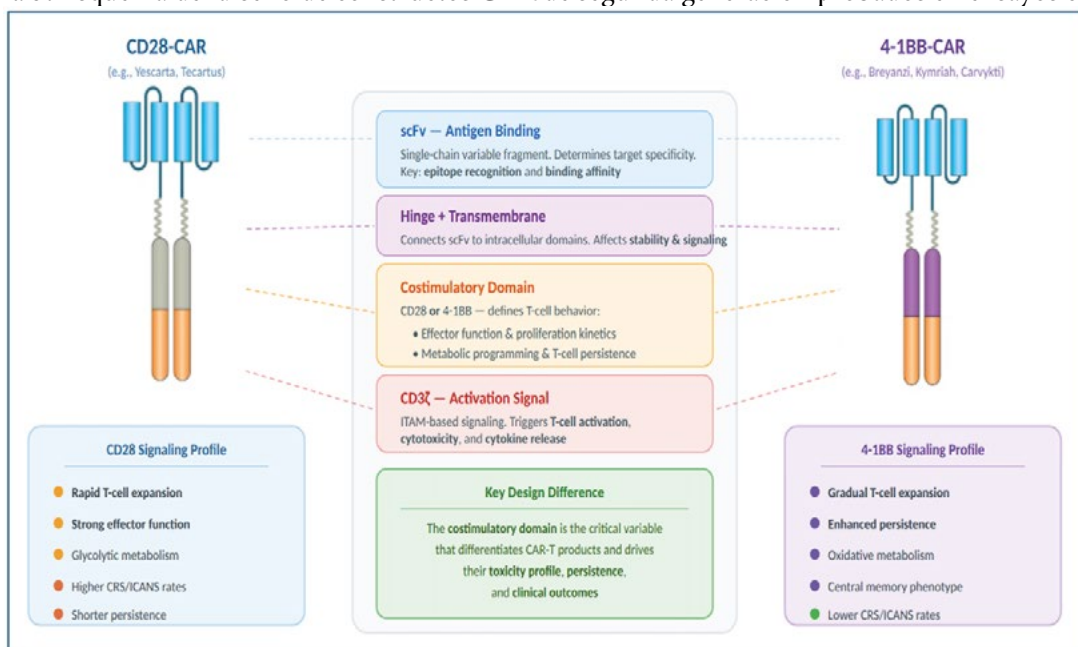


Tabla 2. CAR-T anti-CD19 aprobadas por FDA para linfomas de células B recaídos/refractarios, incluyendo ensayo clínico y año de aprobación. *

Indicación	Tisa-cel Kymriah®	Brexu-cel Yescarta®	Axi-cel Tecartus®	Liso-cel Breyanzi®
Linfomas B R/R (Difuso, Alto grado, Folicular transformado, Primario mediastinal, Folicular 3B)	≥ 2 líneas de terapia sistémica	-	Refractario a Primera línea o recaída ≤12 meses	R/R luego de Primera línea y no elegibles a trasplante Refractario a Primera línea o recaída ≤12 meses
	Ensayo JULIET ^[27]	-	Ensayo ZUMA-7 ^[18]	Ensayo TRANSFORM NHL-001 ^[19, 28]
	Año 2018	-	Año 2022	Años 2021 y 2022
Linfoma Folicular R/R	≥ 2 líneas de terapia sistémica	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica	≥ 2 líneas de terapia sistémica
	Ensayo ELARA ^[20]	-	Ensayo ZUMA-5 ^[21]	Ensayo TRANSCEND FL ^[22]
	Año 2022	-	Año 2021	Año 2024
Linfoma del Manto R/R	-	R/R	-	≥ 1 líneas de terapia sistémica (incluyendo iTKB no expuestos)
	-	Ensayo ZUMA-2 ^[23]	-	Ensayo TRANSCEND MCL ^[24]
	-	Años 2020 y 2026	-	Año 2024
Linfoma Zona Marginal R/R	-	-	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica
	-	-	-	Ensayo TRANSCEND FL ^[25]
	-	-	-	Año 2025
LLC/LLCP R/R	-	-	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica (expuestos a iTKB/iBLC-2)
	-	-	-	Ensayo TRANSCEND CLL 004 ^[26]
	-	-	-	Año 2024

*R/R= recaídos/refractarios. iTKB=inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton. iBCL-2=inhibidores del BCL-2. LLC= leucemia linfocítica crónica. LLCP= linfoma linfocítico de células pequeñas.

podrían requerir transfusiones de rojos o plaquetas, y factores estimulantes de colonias de granulocitos. La caída del recuento de glóbulos blancos ocurre dentro de las primeras dos semanas y la neutropenia es la citopenia más frecuente, asociada a la linfo-depleción en los primeros 28 días y al constructo CAR-T u otras complicaciones inmunológicas posterior a los 28 días pos infusión^[34]. Las infecciones son más frecuentes en los tres primeros meses pos infusión del CAR-T^[35].

Respecto a los eventos adversos derivados de la expansión del CAR-T, el SLC, y los eventos neurológicos constituyen los principales (Tabla 4). SLC y eventos neurológicos ocurren principalmente en las primeras dos semanas de tratamiento: SLC mediana de inicio 2-5 días y ICANS mediana de inicio 3-8 días^[36]. Una toxicidad particular de la terapia CAR-T derivada de un efecto “*on-target/off-tumor*” sobre las células B normales que expresan CD19, es la hipogamaglobulinemia. Los niveles de IgG bajos aumentan el riesgo de infecciones y la mortalidad pos-CAR-T, mientras que el reemplazo con gamaglobulinas se asoció con reducción de la mortalidad^[37].

NUEVOS DESARROLLOS

Nuevas indicaciones: Expansión a Primera Línea en LDCGB de Alto Riesgo

El ensayo de fase 2 ZUMA-12 representó el primer estudio prospectivo de CAR-T en primera línea. Incluyó pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) de alto riesgo, con IPI alto o linfoma de doble/triple hit (reordenamientos de MYC/BCL2/BCL6), que no lograban respuesta comple-

ta (RC) tras dos ciclos de R-CHOP, capturando la subpoblación con enfermedad quimio refractaria temprana y pronóstico especialmente adverso con los esquemas convencionales, que típicamente no alcanza el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) por progresión durante el rescate. Con seguimiento mediano de 47 meses (N=37), la tasa de RC fue del 86% (IC95%: 71-95%), la respuesta global (RG) del 92%, la duración de respuesta global (DRG) a 36 meses del 81,8%, la supervivencia libre de eventos (SLE) del 73%, la sobrevida libre de progresión (SLP) del 75,1% y la sobrevida global (SG) del 81,1% a 36 meses. La estabilización de las curvas de sobrevida más allá de los 36 meses es consistente con curación en una fracción significativa de pacientes. Se documentaron cuatro segundas neoplasias, ninguna atribuible causalmente a axi-cel^[40].

Sobre esta base, el ensayo aleatorizado de fase 3 ZUMA-23 (NCT05605899) evalúa axi-cel como tratamiento de primera línea en LDCGB de alto riesgo: IPI 4-5, estadio III-IV, incluyendo LDCGB no especificado y linfoma de alto grado con reordenamientos MYC/BCL2/BCL6, versus R-CHOP o DA-EPOCH-R estándar, con diseño 1:1. Los pacientes reciben un único ciclo de R-quimio inmunoterapia antes de la aleatorización, suficiente para estadificación, biopsia confirmatoria y aféresis para la producción de células T, y son aleatorizados hacia axi-cel o continuación de quimio inmunoterapia. El endpoint primario es la SLE. De resultar positivo, este ensayo redefiniría el algoritmo de primera línea para DLBCL de alto riesgo a nivel global^[41].

Tabla 4. Eventos adversos en ensayos clínicos de CAR-T en Linfomas.*

Ensayo Clínico	SLC	SLC G3-4	EN	EN G3-4	Infección G3-4	Muertes relacionadas al tratamiento
JULIET ^[27]	58%	22%	21%	12%	20%	0%
BELINDA ^[29]	61%	5%	10%	2%	-	6%
ELARA ^[20]	49%	0%	37%	3%	-	0%
ZUMA-1 ^[38]	93%	13%	64%	28%	8%	3%
ZUMA-7 ^[18]	92%	6%	60%	21%	14%	<1%
ZUMA-5 ^[21]	82%	7%	59%	19%	18%	3%
ZUMA-2 ^[24]	91%	15%	63%	31%	32%	3%
TRANSCEND NHL001 ^[39]	42%	2%	30%	10%	12%	<1%
TRANSFORM ^[19]	49%	1%	12%	4%	15%	0%

*SLC=síndrome de liberación de citoquinas. EN=eventos neurológicos.

Nuevos Productos: Manufactura Ultrarrápida, Doble Diana y Plataformas Alogénicas

El proceso de manufactura de los productos CAR-T autólogos de primera generación, que incluye activación policlonal de células T, transducción con vector lentiviral o retroviral y expansión *ex vivo* en biorreactores cerrados durante 7-14 días, permite alcanzar un tiempo de manufactura de aproximadamente 12 días con las plataformas más ágiles (CliniMACS Prodigy), aunque el tiempo *vein-to-vein total*, incluyendo transporte, liberación de lote y logística institucional, es de 3 a 4 semanas. Este intervalo tiene consecuencias biológicas directas: la expansión *ex vivo* prolongada induce un desplazamiento fenotípico progresivo de las células T hacia estadios de mayor diferenciación, con disminución de las fracciones de células T *naive* y de memoria de célula madre (Tscm), menor capacidad proliferativa *in vivo*, mayor agotamiento funcional por sobreexpresión de PD-1, LAG-3, TIM-3 y TIGIT, y persistencia reducida tras la infusión^[42, 43].

El concepto de *stemness* del producto celular, definido como la capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación *in vivo* análogamente a las propiedades de las células madre, es central para comprender las diferencias en eficacia entre plataformas^[44, 45]. Las células T de memoria de célula madre (Tscm, CD45RA+/CCR7+/CD95+) y las células T de memoria central (Tcm, CD45RO+/CCR7+) representan los fenotipos con mayor *fitness* para la terapia CAR-T: alta expresión de genes anti apoptóticos (BCL-2, MCL-1) y receptores de citocinas de homeostasis (IL-7R, IL-15R), baja expresión de marcadores de agotamiento y elevado potencial proliferativo. En contraste, las células T efectoras (Teff) y Temra exhiben alta capacidad citotóxica inmediata pero escasa persistencia *in vivo*. Los productos con mayor proporción de Tscm y Tcm en el inóculo se asocian consistentemente con mayor expansión *in vivo*, persistencia prolongada y mayores tasas de RC y SLP, constituyendo el fundamento biológico de las estrategias de manufactura acelerada que minimizan la expansión *ex vivo*^[44, 45].

Los productos de manufactura ultrarrápida surgen como respuesta directa a las limitaciones biológicas del proceso convencional: al comprimir drásticamente el tiempo de expansión *ex vivo*, preservan en el inóculo una proporción sustancialmente mayor de células Tscm y Tcm, generando un producto con

mayor *stemness* basal y menor agotamiento funcional previo a la infusión. Estudios comparativos de plataformas de manufactura rápida (48-72 horas) han demostrado mayores proporciones de células *naive* y de memoria, superior capacidad de expansión *in vivo* y mayor actividad antitumoral respecto a productos convencionales^[46, 47].

Rapcabtagene autoleucel (rapcab; Novartis) es un CAR-T anti-CD19 autólogo fabricado mediante la plataforma T-Charge, que comprime el proceso a menos de 48 horas desde la aféresis, evitando la fase de expansión *ex vivo* prolongada y preservando proporciones de Tscm y Tcm sustancialmente mayores que los productos de primera generación^[48]. En la cohorte de LDCGB recaído/refractario (N=63), rapcab demostró RG del 83% y RC del 65%, con SLP a un año en pacientes con RC mantenida a 3 meses o más del 80% y perfil de toxicidad favorable^[49]. En primera línea (N=53; IPI 3-5 y/o doble hit, Deauville 4-5 o RP/enfermedad estable tras 2 ciclos de quimioinmunoterapia), la RG fue del 89% (IC95%: 77-96%) con RC del 74% (IC95%: 60-85%), SLP a 6 meses del 76% en todos los pacientes y del 96% en quienes alcanzaron RC a los 3 meses, sin SLC grado mayor o igual a 3 e ICANS en solo el 8% de los casos (grado 1-2, todos resolvieron)^[50, 51].

El concepto de CAR-T de fabricación rápida lleva este principio a su límite extremo: transducción viral ultrarrápida del producto leucoaféretico mínimamente procesado, sin activación ni expansión *ex vivo*, con infusión del producto antes de completar la diferenciación celular *in vitro*. La expansión, diferenciación y adquisición del fenotipo efector ocurren íntegramente *in vivo* en el contexto del microentorno tumoral y de los ligandos estimuladores endógenos. Datos preliminares de fase 1 del producto UF-Kure19 (un CAR anti-CD19 de segunda generación con 4-1BB) presentados en ASH 2024 evaluaron 10 pacientes con LNH R/R, demostrando preservación del fenotipo *naive*, *central memory* y *efector memory* en el producto infundido, consistente con los niveles preaféresis, lo que valida la hipótesis de que la ausencia de expansión *ex vivo* preserva íntegramente el *fitness* celular^[52]. La *stemness* del inóculo es máxima por definición, con potencial para eliminar el agotamiento basal y maximizar la persistencia *in vivo*. Las ventajas adicionales incluyen reducción drástica de costos de manufactura, eliminación del riesgo de fallo de manufactura por

progresión de enfermedad durante la espera, y posibilidad de descentralización productiva hacia centros de menor escala. Los datos clínicos son aún muy preliminares y su implementación a escala requiere validación prospectiva rigurosa.

Doble Diana: Específicos Tándem y Bicistrónicos

La pérdida o regulación negativa del antígeno di-ana CD19 ocurre en aproximadamente el 30-40% de las recaídas post-CAR-T en LDCGB y constituye el principal mecanismo de resistencia adaptativa a los productos monodirigidos actuales. El antígeno CD20 mantiene su expresión en la mayoría de estas recaídas, lo que lo convierte en el blanco complementario preferido. Dos arquitecturas moleculares distintas abordan este problema. Los *tándem* CAR específicos integran dos dominios de reconocimiento antigénico (scFv) en una única proteína quimérica con señalización compartida. Los productos Bicistrónicos codifican dos receptores CAR independientes en la misma célula T mediante un vector con sitio IRES o péptido de autoescisión P2A, con dominios coestimuladores diferenciados, combinando la activación intensa de CD28 con la persistencia favorecida por 4-1BB, aunque con mayor complejidad de manufactura. Ambas estrategias requieren la pérdida simultánea de CD19 y CD20 para el escape tumoral, un evento considerablemente menos probable que la pérdida aislada de CD19^[53, 54].

Zamtocabtagene autoleucel (zamto-cel) es un tándem CAR específico CD20/CD19 (scFv Leu16 y FMC63) con coestimulación 4-1BB, fabricado en plataforma CliniMACS Prodigy en formulación fresca con tiempo *vein-to-vein* de 13-15 días. El ensayo aleatorizado DALY 2-EU (NCT04844866) comparó zamto-cel frente a quimioterapia (R-GemOx o POLA-BR) en LDCGB R/R no elegibles para TACPH con recaída o progresión dentro de los 24 meses: la SLE mediana fue de 6,21 meses (IC95%: 3,84-13,77) para zamto-cel versus 2,53 meses (IC95%: 1,97-3,35) para R-GemOx (HR 0,39; IC95%: 0,27-0,58; $p < 0,0001$), con SLP mediana de 8,5 versus 3,3 meses (HR 0,43) y SLC grado mayor o igual a 3 en solo el 5% de los pacientes^[55, 56]. La reducción del 61% en el riesgo de evento en un ensayo aleatorizado representa la primera demostración de beneficio clínico significativo de un CAR-T específico tándem en linfoma.

KITE-363 y KITE-753 (Kite/Gilead) son productos

Bicistrónicos anti-CD19/CD20 en desarrollo clínico de fase inicial que utilizan la plataforma DuoCore: un CAR anti-CD19 con coestimulación CD28 y un CAR anti-CD20 con coestimulación 4-1BB, independientes pero coexpresados en la misma célula T. KITE-753 incorpora además manufactura rápida que preserva Tscm para combinar la ventaja de la doble diana con el *fitness* del producto de nueva generación^[56].

Plataformas Alogénicas

Las terapias CAR-T alogénicas, derivadas de donantes sanos, permiten producción en lotes estandarizados con disponibilidad inmediata, eliminando los fallos de manufactura, el tiempo de espera y la variabilidad del producto autólogo. Los obstáculos fundamentales son la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) mediada por el TCR del donante y el rechazo mediado por el sistema inmune del receptor, por células T citotóxicas mediante reconocimiento alogénico directo y células NK mediante reconocimiento *missing self* ante la ausencia de CMH-I en el producto editado. La edición genómica mediante CRISPR-Cas9 para suprimir el TCR del donante y el CMH-I del producto es el enfoque predominante, aunque la eliminación del CMH-I expone el producto al reconocimiento por células NK del receptor, lo que requiere estrategias adicionales de evasión inmune^[57].

Vispa-cel (CB-010; Caribou Biosciences) es un CAR-T alogénico anti-CD19 con tres ediciones CRISPR-Cas9: eliminación del TCR para prevención de EICH, expresión del CAR anti-CD19, y eliminación de PD-1 para reducir el agotamiento funcional; la primera plataforma alogénica en incorporar la disrupción de un punto de control inmunológico como estrategia de mejora de la persistencia^[58]. El ensayo ANTLER (NCT04637763) evalúa vispa-cel en LNH-B R/R precedida de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina. En la cohorte confirmatoria (n=22, seguimiento 6 meses), la ORR fue del 82% con RC del 64% y SLP a 12 meses del 51% (IC95%: 28-70%); en el perfil optimizado (n=35, seguimiento 11,8 meses), ORR del 86%, RC del 63% y SLP a 12 meses del 53% (IC95%: 34-69%). No se observó EICH clínicamente significativa en ninguna cohorte, validando la estrategia de eliminación del TCR^[59]. La actividad antitumoral comparable con productos autólogos de referencia es un hallazgo de alta relevancia, dado que los productos

allogénicos han mostrado históricamente respuestas menos duraderas por el rechazo progresivo del producto. Otras plataformas en evaluación activa incluyen ALLO-501/501A^[60]. El campo evoluciona hacia estrategias de edición multiplex, con eliminación combinada de TCR, CMH-I, CD52, PD-1 y TET2, con inserción simultánea de moléculas de evasión de células NK, para maximizar tanto la persistencia como la tolerancia inmunológica bidireccional.

CONCLUSIONES

La terapia con células CAR-T ha revolucionado el tratamiento de las malignidades hematológicas B, particularmente el LNH-B. Esta terapia ha demostrado efectividad en pacientes con varias líneas de tratamiento y se está moviendo a líneas más tempranas, constituyendo una nueva opción para pacientes con LNH-B.

La revolución no sólo abarca las indicaciones sino también un constante cambio en el proceso de

manufactura que busca productos disponibles más rápidamente, más efectivos y menos tóxicos. Por otro lado, la manufactura automatizada y descentralizada reducirá la dependencia de instalaciones GMP de alta complejidad, ampliando el alcance geográfico de estas terapias.

La resistencia antigénica seguirá siendo el principal obstáculo para la durabilidad de las respuestas. Aún con doble diana CD19/CD20, pueden emerger resistencias por pérdida simultánea de ambos antígenos o por mecanismos no antigénicos. El diseño de construcciones CAR dirigidas a antígenos alternativos (CD22, ROR1, FcRH5) y los enfoques combinados con moduladores del microentorno constituirán el núcleo de la investigación de la próxima década.

La incorporación de estas terapias en nuestro país requerirá aprobación regulatoria, desarrollo de infraestructura certificada, protocolos de manejo de toxicidades con recursos apropiados y mecanismos de financiamiento sostenibles.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Fujiwara, Y., et al., The Past, Present, and Future of Clinically Applied Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022. 15(2).
2. Kuwana, Y., et al., Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987. 149(3): p. 960–8.
3. Gross, G., T. Waks, and Z. Eshhar, Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(24): p. 10024–8.
4. Eshhar, Z., et al., 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): p. 720–4.
5. Bird, R.E., et al., Single-chain antigen-binding proteins. *Science*, 1988. 242(4877): p. 423–6.
6. Lenschow, D.J., T.L. Walunas, and J.A. Bluestone, CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 233–58.
7. Krause, A., et al., Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med*, 1998. 188(4): p. 619–26.
8. Savoldo, B., et al., CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest*, 2011. 121(5): p. 1822–6.
9. Imai, C., et al., Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2004. 18(4): p. 676–84.
10. Campana, D., H. Schwarz, and C. Imai, 4-1BB chimeric antigen receptors. *Cancer J*, 2014. 20(2): p. 134–40.
11. Dias, J., et al., CAR-T cell manufacturing landscape-Lessons from the past decade and considerations for early clinical development. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2024. 32(2): p. 101250.
12. Urbano-Ispizua, A., N.N. Shah, and N. Kekre, Point-of-care CAR T manufacturing solutions: can 1 model fit all? *Blood Adv*, 2024. 8(23): p. 6133–6136.
13. O'Reilly, M.A., et al., A novel predictive algorithm to personalize autologous T-cell harvest for chimeric antigen receptor T-cell manufacture. *Cytotherapy*, 2023. 25(3): p. 323–329.
14. Wang, X., et al., Depletion of high-content CD14(+) cells from apheresis products is critical for successful transduction and expansion of CAR T cells during large-scale cGMP manufacturing. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021. 22: p. 377–387.
15. Arndt, B., et al., Analysis of TCR activation kinetics in

- primary human T cells upon focal or soluble stimulation. *J Immunol Methods*, 2013. 387(1-2): p. 276–83.
16. Qasim, W., et al., Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med*, 2017. 9(374).
 17. Hu, Y., et al., Safety and efficacy of CRISPR-based non-viral PD1 locus specifically integrated anti-CD19 CAR-T cells in patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin's lymphoma: a first-in-human phase I study. *EClinicalMedicine*, 2023. 60: p. 102010.
 18. Locke, F.L., et al., Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2022. 386(7): p. 640–654.
 19. Kamdar, M., et al., Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2022. 399(10343): p. 2294–2308.
 20. Fowler, N.H., et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*, 2022. 28(2): p. 325–332.
 21. Jacobson, C.A., et al., Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23(1): p. 91–103.
 22. Morschhauser, F., et al., Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med*, 2024. 30(8): p. 2199–2207.
 23. Wang, M., et al., KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2020. 382(14): p. 1331–1342.
 24. Wang, M., et al., Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol*, 2024. 42(10): p. 1146–1157.
 25. Palomba, M.L., et al., Lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (TRANSCEND FL): primary analysis results from the global, multicohort, single-arm, phase 2 study. *Lancet*, 2026. 407(10532): p. 963–975.
 26. Siddiqi, T., et al., Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*, 2023. 402(10402): p. 641–654.
 27. Schuster, S.J., et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2019. 380(1): p. 45–56.
 28. Kamdar, M., et al., Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study. *J Clin Oncol*, 2025. 43(24): p. 2671–2678.
 29. Bishop, M.R., et al., Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2022. 386(7): p. 629–639.
 30. Westin, J.R., et al., Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2023. 389(2): p. 148–157.
 31. Thieblemont, C., et al., Efficacy of Tisagenlecleucel in Adult Patients (Pts) with High-Risk Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL): Subgroup Analysis of the Phase II Elara Study. *Blood*, 2021. 138: p. 131.
 32. Neelapu, S.S., et al., Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*, 2024. 143(6): p. 496–506.
 33. Canelo-Vilaseca, M., et al., Lymphodepletion chemotherapy in chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) cell therapy in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2025. 60(5): p. 559–567.
 34. Gea-Banacloche, J.C., Infectious complications of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies. *Semin Hematol*, 2023. 60(1): p. 52–58.
 35. Wesson, W., et al., Timing of Toxicities and Non-Relapse Mortality Following CAR T Therapy in Myeloma. *Transplant Cell Ther*, 2024. 30(9): p. 876–884.
 36. Ahmed, N., et al., Optimizing the post-CAR T monitoring period in recipients of axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, and lisocabtagene maraleucel. *Blood Adv*, 2024. 8(20): p. 5346–5354.
 37. Sutherland, N.M., et al., Association of CD19(+)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2025. 155(2): p. 605–615.
 38. Neelapu, S.S., et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(26): p. 2531–2544.
 39. Abramson, J.S., et al., Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 2020. 396(10254): p. 839–852.

40. Chavez, J.C., et al., Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood*, 2025. 145(20): p. 2303–2311.
41. Available from: ClinicalTrials.gov. A study of axicabtagene ciloleucel as first-line therapy for high-risk large B-cell lymphoma (ZUMA-23). Identifier: NCT05605899.
42. Song, H.W., et al., CAR-T cell expansion platforms yield distinct T cell differentiation states. *Cytotherapy*, 2024. 26(7): p. 757–768.
43. Cadinanos-Garai, A., et al., High-dimensional temporal mapping of CAR T cells reveals phenotypic and functional remodeling during manufacturing. *Mol Ther*, 2025. 33(5): p. 2291–2309.
44. Filosto, S., et al., Product Attributes of CAR T-cell Therapy Differentially Associate with Efficacy and Toxicity in Second-line Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7). *Blood Cancer Discov*, 2024. 5(1): p. 21–33.
45. Chan, J.D., et al., FOXO1 enhances CAR T cell stemness, metabolic fitness and efficacy. *Nature*, 2024. 629(8010): p. 201–210.
46. Tsao, S.T., et al., Rapidly Manufactured CAR-T with Conserved Cell Stemness and Distinctive Cytokine-Secreting Profile Shows Improved Anti-Tumor Efficacy. *Vaccines (Basel)*, 2024. 12(12).
47. Chen, S. and D. Liu, Rapid manufacturing of CAR-T therapy: strategies and impact. *Trends Biotechnol*, 2025. 43(4): p. 745–748.
48. Dickinson, M.J., et al., A Novel Autologous CAR-T Therapy, YTB323, with Preserved T-cell Stemness Shows Enhanced CAR T-cell Efficacy in Preclinical and Early Clinical Development. *Cancer Discov*, 2023. 13(9): p. 1982–1997.
49. Riedell, P.A., et al., Rapcabtagene Autoleucel (YTB323) in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL): Phase II Trial Clinical Update. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 67–67.
50. Westin, J., et al., Rapcabtagene autoleucel (YTB323) for patients with first line high-risk large B-cell lymphoma: Phase II interim results. *Blood*, 2025. 146(Supplement 1): p. 670–670.
51. Westin, J., et al., Phase II Interim Results for Rapcabtagene Autoleucel (YTB323) in Patients with First-Line, High-Risk Large B-cell Lymphoma. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2026. 32(2, Supplement): p. S48–S49.
52. Deng, C., et al., Phase I Study Results of UF-Kure19, a CAR-T Product Manufactured in Less Than 1 Day, in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 94–94.
53. de Oliveira Canedo, G., C. Roddie, and P.J. Amrolia, Dual-targeting CAR T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*, 2025. 9(4): p. 704–721.
54. Luond, F., et al., DLBCL Cells Emerge after CD19 CAR T Cells with Cross-Antigen Resistance and a Gene Signature Predictive of Clinical CAR T-cell Response. *Blood Cancer Discov*, 2025. 6(6): p. 580–601.
55. Borchmann, P., et al., Zamtocabtagene autoleucel, a tandem CD20-CD19 directed CAR-T cell therapy as second-line treatment for Relapsed/Refractory large B-cell lymphoma: primary analysis of the randomized, pivotal DALY 2-EU study. *Blood*, 2025. 146(Supplement 1): p. 669–669.
56. Balke-Want, H., et al., Zamtocabtagene autoleucel in relapsed/refractory B-NHL: 5-year follow-up of a CD20/19 tandem CAR T-cell phase 1 trial. *Blood Adv*, 2026. 10(7): p. 2395–2405.
57. Shokati, A., et al., Allogeneic CART progress: platforms, current progress and limitations. *Front Immunol*, 2025. 16: p. 1557157.
58. Hu, B., et al., A CRISPR-edited allogeneic anti-CD19 CAR-T cell therapy with a PD-1 knockout (CB-010) in patients with relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma (r/r B-NHL): Updated phase 1 results from the ANTLER trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2024. 42(16_suppl): p. 7025–7025.
59. Hamadani, M., et al., Vispa-Cel, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T cell Therapy with a PD-1 Knockout, In Patients with relapsed/refractory B cell Non-Hodgkin Lymphoma (r/r B-NHL): Updated Results from the Antler Phase 1 Clinical Trial. *Transplantation and Cellular Therapy*, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, 2026. 32(3): p. S1.
60. Locke, F.L., et al., Allogeneic Chimeric Antigen Receptor T-Cell Products Cemacabtagene Ansedgileucel/ALLO-501 in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Phase I Experience From the ALPHA2/ALPHA Clinical Studies. *J Clin Oncol*, 2025. 43(14): p. 1695–1705.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.