



**INMUNOTERAPIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS (CAR-T CELL) Y SU POTENCIAL USO EN HEMATOONCOLOGÍA: REVISIÓN DE LITERATURA**

**JOHAN STEVEN RODRIGUEZ RUBIANO  
JANNETH ALEXANDRA RAMIREZ RODRIGUEZ**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

**BOGOTÁ D.C.  
MAYO 2025.**



**INMUNOTERAPIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS (CAR-T CELL) Y SU POTENCIAL USO EN HEMATOONCOLOGÍA: REVISIÓN DE LITERATURA**

**JOHAN STEVEN RODRIGUEZ RUBIANO  
JANNETH ALEXANDRA RAMIREZ RODRIGUEZ**

**ASESOR INTERNO  
JONATHAN ANDRÉ MORA QUIBAYO**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

**BOGOTÁ D.C.  
MAYO 2025**

## Tabla de contenido

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.     | GLOSARIO .....   | 5  |
| 2.     | RESUMEN .....  | 8  |
| 3.     | OBJETIVOS .....  | 9  |
| 3.1.   | OBJETIVO GENERAL.....                                      | 9  |
| 3.2.   | OBJETIVO GENERAL.....                                      | 9  |
| 4.     | INTRODUCCIÓN .....   | 10 |
| 5.     | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                           | 11 |
| 6.     | JUSTIFICACIÓN. ....  | 12 |
| 7.     | MARCO REFERENCIAL.....                                     | 13 |
| 7.1.   | Receptores TCR en la inmunología de los linfocitos T ..... | 14 |
| 7.2.   | GENERALIDADES DE LAS CELULAS CAR-T.....                    | 15 |
| 7.2.1. | DEFINICION Y FUNCIONALIDAD.....                            | 15 |
| 7.2.2. | PROCESO DE FABRICACIÓN DE CAR-T CELL.....                  | 18 |
| 7.2.3. | PRODUCCIÓN AUTÓLOGA DE CÉLULAS CAR-T .....                 | 20 |
| 7.2.4. | PRODUCCIÓN ALOGÉNICAS DE CÉLULAS CAR-T.....                | 21 |
| 7.2.5. | VECTORES QUE FAVORECEN LA INSERCIÓN DEL GEN CAR .....      | 21 |
| 7.2.6. | VECTORES NO VIRALES.....                                   | 24 |
| 7.3.   | ACTIVACIÓN DE CÉLULAS T.....                               | 25 |
| 7.4.   | EXPANSIÓN EX VIVO DE LOS LINFOCITOS T .....                | 26 |
| 7.5.   | CRIOPRESERVACIÓN Y DESCONGELAMIENTO.....                   | 27 |
| 7.6.   | MODIFICACIÓN GENÉTICA .....                                | 28 |
| 7.7.   | DIANAS TERAPÉUTICAS UTILIZADAS EN CÉLULAS CAR- T.....      | 30 |
| 7.8.   | NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.....                            | 32 |
| 7.9.   | DESVENTAJAS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T .....          | 35 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 8.     | DISEÑO METODOLÓGICO.....  | 36 |
| 8.1.   | Tipo de estudio y alcance:.....   | 36 |
| 8.2.   | Universo, población y muestra .....   | 38 |
| 8.3.   | Criterios de inclusión.....   | 38 |
| 8.4.   | Criterios de exclusión .....  | 38 |
| 8.5.   | Instrumento de recolección de la información .....                                  | 39 |
|        | Diagrama PRISMA .....   | 40 |
| 9.     | RESULTADOS.....   | 40 |
| 9.1.   | APLICACIONES DE LAS CÉLULAS CAR-T EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS                | 43 |
| 9.2.   | MARCO NORMATIVO .....   | 48 |
| 9.2.1. | MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN BRASIL.....                                    | 48 |
| 9.2.2. | MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN MEXICO.....                                    | 53 |
| 9.2.3. | MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN ARGENTINA.....                                 | 55 |
| 9.2.4. | MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN COLOMBIA .....                                 | 56 |
| 10.    | DISCUSIÓN .....   | 59 |
| 11.    | PROPUESTA DE IMPLEMENTACIÓN DE CÉLULAS CAR-T EN<br>COLOMBIA                         | 62 |
| 11.1.  | CONSIDERACIONES NORMATIVAS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T .....                    | 64 |
| 11.2.  | CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T EN<br>COLOMBIA..... | 65 |
| 12.    | CONCLUSIONES .....  | 67 |
| 13.    | PERSPECTIVAS .....  | 68 |
| 14.    | BIBLIOGRAFÍA .....  | 69 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <i>Figura 1. Estructura CAR T cell.</i> ..... | 16 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| <i>Figura 2. Proceso de fabricación de células CAR-T.</i> .....  | 19 |
| <i>Figura 3. Diagrama PRISMA</i> .....   | 40 |
| <i>Figura 4. Distribución porcentual de las referencias de acuerdo con su tipo</i> .....   | 41 |
| <i>Figura 5. Distribución porcentual de los artículos consultados según su año de publicación.</i><br>.....                                  | 42 |
| <i>Figura 6. Distribución porcentual de las bases de datos empleadas para la búsqueda y<br/>consulta de referencias bibliográficas</i> ..... | 43 |

## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <i>TABLA 1. Comparación de vectores virales utilizados en CAR T cell</i> .....                         | 24 |
| <i>TABLA 2. Terapias aprobadas por la FDA en CAR.-T cell.</i> .....                                    | 31 |
| <i>TABLA 3. Características de nuevos productos terapéuticos a partir de células CAR-T.</i> .....      | 33 |
| <i>TABLA 4. Descripción de la regulación sanitaria de células CAR-T en Brasil</i> .....                | 50 |
| <i>TABLA 5. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en México</i>             | 54 |
| <i>TABLA 6. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en Argentina</i><br>..... | 55 |
| <i>TABLA 7. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en Colombia</i><br>.....  | 57 |
| <i>TABLA 8. Propuesta normativa para el empleo de células CAR-T en Colombia</i> .....                  | 63 |

## 1. GLOSARIO

**Antígeno:** Sustancia que es reconocida por el sistema inmunológico como extraña y puede inducir una respuesta inmune.

**Autólogo:** Procedente del mismo individuo. Se refiere a las células que son recolectadas, modificadas y reintroducidas en el mismo paciente.

**CAR (Chimeric Antigen Receptor):** Receptor diseñado artificialmente que combina dominios extracelulares de reconocimiento de antígenos, con dominios intracelulares de señalización de activación de células T.

**Células CAR-T:** Células T modificadas genéticamente para expresar receptores quiméricos que reconocen antígenos específicos en células tumorales.

**Citocinas:** Moléculas de señalización producidas por el sistema inmune que regulan la inmunidad, inflamación y hematopoyesis.

**Célula T:** Tipo de linfocito que desempeña un papel central en la inmunidad celular. Existen diferentes subtipos como CD4+ y CD8+.

**CRS (Cytokine Release Syndrome):** Efecto adverso común de la terapia CAR-T, caracterizado por una liberación masiva de citocinas, lo cual puede provocar fiebre, hipotensión, disfunción orgánica e incluso la muerte.

**Donante alogénico:** Individuo distinto al receptor que dona células, tejidos o médula ósea para uso terapéutico.

**Enfermedades hematológicas malignas:** Grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento anormal de células sanguíneas, conocidas como leucemias, linfomas y mielomas, según su origen.

**Hematooncología:** Rama de la medicina que estudia y trata las enfermedades malignas de la sangre y los órganos hematopoyéticos.

**Inmunoterapia:** Tratamiento que estimula o restaura la capacidad del sistema inmunológico para combatir enfermedades como el cáncer.

**Linfocitos:** Glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune. Incluyen células T, células B, y células NK (Natural Killer).

**Linfoma:** Cáncer que se origina en los linfocitos y afecta principalmente al sistema linfático.

**Mieloma múltiple:** Cáncer que se forma en las células plasmáticas de la médula ósea.

**Neurotoxicidad:** Daño neurológico provocado por una sustancia o tratamiento, que se puede manifestar como confusión, convulsiones, edema cerebral, entre otros.

**Receptores de antígenos:** Proteínas especializadas en la superficie de las células inmunitarias que detectan moléculas específicas (antígenos).

**Receptores quiméricos:** Moléculas híbridas diseñadas para dotar a las células inmunitarias de la capacidad de reconocer y atacar antígenos específicos.

**Terapia celular:** Estrategia terapéutica que implica la administración de células vivas al paciente con fines terapéuticos.



**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

# INMUNOTERAPIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES QUIMÉRICOS (CAR T-CELLS) Y SU POTENCIAL USO EN HEMATOONCOLOGÍA: REVISIÓN DE LITERATURA

## 2. RESUMEN

La investigación hemato-oncológica a nivel mundial ha impulsado el desarrollo de terapias innovadoras, como el uso de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, del inglés *chimeric antigen receptor*), que utilizan mecanismos inmunes naturales anticancerígenos. Sin embargo, el empleo de este tipo de inmunoterapias se ha restringido a un subconjunto de pacientes y patologías debido a las toxicidades inmunomediadas resultantes de la especificidad incompleta y características propias de cada una de las enfermedades.

A pesar de las limitaciones presentadas, las terapias con células CAR-T han mostrado altas tasas de remisión y respuestas clínicas favorables, dando como resultado la aprobación de tratamientos dirigidos contra la proteína CD19 y BCMA por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para la leucemia linfoblástica aguda (ALL, del inglés *acute lymphoblastic leukemia*), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, del inglés *diffuse large B-Cell lymphoma*), mieloma múltiple (MM, del inglés *multiple myeloma*), entre otros.

Esta revisión describe el proceso de fabricación de células CAR- T autólogas y avances en terapias alogénicas, destacando su impacto en el tratamiento del cáncer hematológico. De igual modo se realiza una recopilación de la normativa vigente de algunos países latinoamericanos y se busca proponer la integración de estas terapias en el sistema de salud Colombiano, realizando un análisis de los retos regulatorios y bioéticos que deben tenerse en cuenta para facilitar la implementación de terapias avanzadas en Colombia.

**PALABRAS CLAVE:** CAR-T, Inmunoterapia, cáncer, normativa.

### **Estudiantes**

Johan Steven Rodríguez Rubiano.

Janneth Alexandra Ramírez Rodríguez.

### **Docente**

Jonathan André Mora Quimbayo - U. Colegio Mayor de Cundinamarca .

Mayo de 2025.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Analizar el uso y la aplicación de las terapias con células CAR-T en enfermedades hemato-oncológicas y su implementación en países latinoamericanos.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Describir el proceso de fabricación de las células CAR-T autólogas.
- Describir los diferentes avances en ensayos clínicos reportados en clinical trials, para el tratamiento de diversas patologías con células CAR- T.
- Identificar las normativas vigentes que regulan la investigación, producción y aplicación clínica de la terapia CAR-T en países latinoamericanos.

#### 4. INTRODUCCIÓN

Los cánceres hematológicos, se definen como tumores mieloides y linfáticos causados por la interrupción de la función hematopoyética normal (1), los cuales clasificamos en esta revisión en los tipos más comunes, que generalmente consisten en leucemia, MM, linfoma no Hodgkin (NHL, del inglés *non-hodgkin's lymphoma*) y linfoma de Hodgkin (HL, del inglés *hodgkin lymphoma*). (2) Estos últimos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema linfoide que se originan a partir de linfocitos B, linfocitos T o NK(3).

Las células CAR-T actúan reconociendo antígenos tumorales específicos, como el CD19 y BCMA, permitiendo la activación dirigida del sistema inmune para destruir células malignas con una precisión hasta ahora no lograda con terapias convencionales(4). Aún con estos avances significativos existen otros tópicos que limitan la implementación clínica. Entre ellos se encuentran el síndrome de liberación de citoquinas (CRS, del inglés *cytokine release syndrome*) y síndrome de guillain-barre(1).

La terapia CAR-T dirigida a receptores antigénicos en células linfoides de linaje T, conduce una modificación genética específica en estas células inmunológicas y permite una mayor especificidad del receptor en el reconocimiento de marcadores específicos en células tumorales, esta estrategia dirigida favorece la eliminación específica de las células tumorales sin causar daño a los órganos sanos (5). Estas células CAR-T se desarrollaron con la intención de combinar las capacidades de reconocimiento de tumores de los anticuerpos con las capacidades efectoras antitumorales de las células T (6,7).

La inmunoterapia CAR-T, ha revolucionado el abordaje terapéutico de diversas enfermedades oncológicas, particularmente aquellas de origen hematológico. Este tipo de terapia ha demostrado

una notable eficacia en el tratamiento de cáncer hematológico refractario y/o recidivantes, particularmente ALL, linfomas y MM(1).

Esta terapia se divide en la terapia autóloga y la terapia alogénica. La terapia autóloga (la cual será detallada en la sección 7.2.2) aunque eficaz, es costosa y depende del sistema inmunológico del propio paciente. Por su parte las alternativas alogénicas (detallada en la sección 7.2.3), enfrentan obstáculos inmunológicos como la enfermedad injerto contra huésped (GVHD, del inglés *graft-versus-host disease*) y el rechazo inmunitario por parte del huésped (1). Del mismo modo, el uso de vectores virales para la transferencia génica implica riesgos de mutagénesis insercional, lo cual ha conducido las investigaciones a métodos no virales como la electroporación y los sistemas de transposón/transposasa (que se describen en la sección 7.2.6) (8).

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo con el Observatorio Global de Cáncer (GCO, del inglés *global cancer observatory*), en 2022 se reportaron incidencias mundiales de 1.311.104 y mortalidades de 700.205 de los cánceres hematológicos más comunes. En latinoamérica y el caribe de acuerdo con el GCO, en 2022 se reportaron incidencias de 109.385 y mortalidades de 62.155 cánceres hematológicos más comunes (2)

En Colombia, de acuerdo con el GCO para el 2022 se reportaron se reportaron incidencias de 9.320 y mortalidades de 5.570 cánceres hematológicos más comunes (2). Según el instituto nacional de salud (INS) en su boletín epidemiológico del 2023, para el período comprendido entre los años 2022 y 2023, se reportaron alrededor de 6.640 casos nuevos de cánceres entre los cuales, los cánceres hematológicos alcanzaron 10.1% en hombres y en mujeres un 7.6% y más de 20.000 casos prevalentes entre leucemias, linfomas y otros cánceres relacionados (2,4). Para el mismo

periodo se presentan reportes en pacientes pediátricos de 197 casos nuevos de cáncer de los cuales 29.9 pertenecen a cánceres hematológicos (9) .

Ante este panorama, si bien las estrategias terapéuticas convencionales como la quimioterapia y la radioterapia han sido fundamentales en el manejo de neoplasias hematológicas, presentan limitaciones significativas, incluyendo toxicidad, falta de especificidad y tasas de recaídas elevadas (1) .Por ello, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa innovadora, en donde se destacan avances prometedores como el empleo de células CAR-T (8)

Como se puede observar en el apartado de normativas latinoamericanas del actual documento se presentan múltiples desafíos también en la aplicación e implementación de terapias avanzadas en la región, generando un traumatismo reglamentario que retrasa las nuevas tecnologías médicas en el territorio latinoamericano.

A nivel mundial se destaca la aparición de nuevas diana terapéuticas en terapia avanzada a través de CAR-T (Tabla 3), con esto se busca minimizar el impacto en salud que provocan patologías complicadas como lo es el cáncer hematológico.

## **6. JUSTIFICACIÓN.**

Las terapias CAR-T han mostrado resultados clínicos novedosos en pacientes con diversas patologías, mayormente hemato-oncológicas, permitiendo una respuesta específica contra estas dianas sin dañar el tejido (10,11). no obstante también se realizan evaluaciones de potenciales terapéuticos en distintos tumores y patologías autoinmunes (Tabla 3), como en el lupus eritematoso sistémico (SLE, del inglés *systemic lupus erythematosus*) y la nefritis lúpica (LN, del inglés *lupus nephritis*)(12)

Además, en muchos países la accesibilidad a este tipo de tratamiento es aún restringida, incluido Colombia, donde no se ha establecido el uso clínico de células CAR-T, ampliando la brecha terapéutica a nivel mundial (detallada en la sección 10). Superar estos obstáculos podría no solo mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, sino también transformar el paradigma actual del tratamiento oncológico, abriendo paso a una medicina más personalizada, precisa y efectiva.

La necesidad de mejorar la seguridad, la accesibilidad y la eficacia de las terapias CAR-T ha impulsado una amplia investigación en la modificación de células, el control de efectos adversos y la expansión de su uso en otros tipos de enfermedades diana. Además, la complejidad de su fabricación y el alto costo asociado con este tratamiento presentan barreras significativas que requieren ser superadas para que las terapias CAR-T puedan estar disponibles de manera más amplia a nivel global (13). Sin dejar de lado que esta terapia ya se encuentra avalada por FDA para diferentes patologías hematológicas (Tabla 2).

Esta monografía tiene como objetivo explorar los avances más recientes en la terapia con células CAR-T, los mecanismos subyacentes a su acción terapéutica, así como los principales obstáculos y perspectivas de futuro en el campo. A través de este análisis, se pretende proporcionar una visión integral de los logros alcanzados y las áreas que aún necesitan optimización para consolidar este tratamiento como una opción estándar en la oncología.

## **7. MARCO REFERENCIAL**

Como su nombre lo indica, la inmunoterapia se basa en terapias dirigidas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediante la inducción, mejora o supresión de la respuesta inmunitaria del paciente, generando una respuesta inmune en él(14) . La respuesta inmune se

define como la acción coordinada de células y moléculas que nos protegen frente a agresiones externas causadas por agentes infecciosos, así como frente a alteraciones internas derivadas de infecciones virales o del desarrollo de tumores malignos. Esta defensa se lleva a cabo mediante diversos mecanismos, como la inmunidad innata y adquirida, así como las respuestas celulares y humorales, donde el linfocito T ocupa un papel central en la inmunidad adquirida y celular, debido a su capacidad de memoria, enseñanza, citotoxicidad, regulación negativa, especificidad de reconocimiento, entre muchas otras (15).

En los procesos inmunes, los linfocitos reconocen fragmentos proteicos que se derivan de agentes patógenos, células tumorales o tejidos dañados. Estos son procesados y mostrados por las células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen presenting cell*) como lo son macrófagos y células dendríticas. Este reconocimiento ocurre a través de la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) con el receptor de células T (TCR, del inglés *T cell receptor*) (detallado en la siguiente sección), mecanismo que condiciona la activación, diferenciación y expansión clonal de las células T efectoras(15)

### **7.1. Receptores TCR en la inmunología de los linfocitos T**

El TCR es un receptor de membrana que genera la especificidad antigénica de los linfocitos T en su proceso de maduración en el timo(15)Este receptor se encuentra conformado por proteínas de membrana heterodímeras que se componen de dos cadenas  $\alpha\beta$  o  $\gamma\delta$ , donde las cadenas  $\alpha\beta$  del TCR son muy polimórficas, favoreciendo el reconocimiento de una gran diversidad de péptidos. La cadena  $\alpha$  está formada por los segmentos variable (V), de unión (J) y constante (C), y la cadena  $\beta$  contiene los segmentos V, D, J y C, generando gran diversidad de TCRs y cuya especificidad está determinada principalmente por las regiones CDR1, CDR2 y CDR3. El subtipo de TCR  $\alpha\beta$  normal en linfocitos maduros no reconoce el Ag en su forma natural, solo captura péptidos lineales que

han sido procesados y presentados por moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*) HLA-I (8-10 aminoácidos ) o HLA-II(10 - 12 aminoácidos)(16).

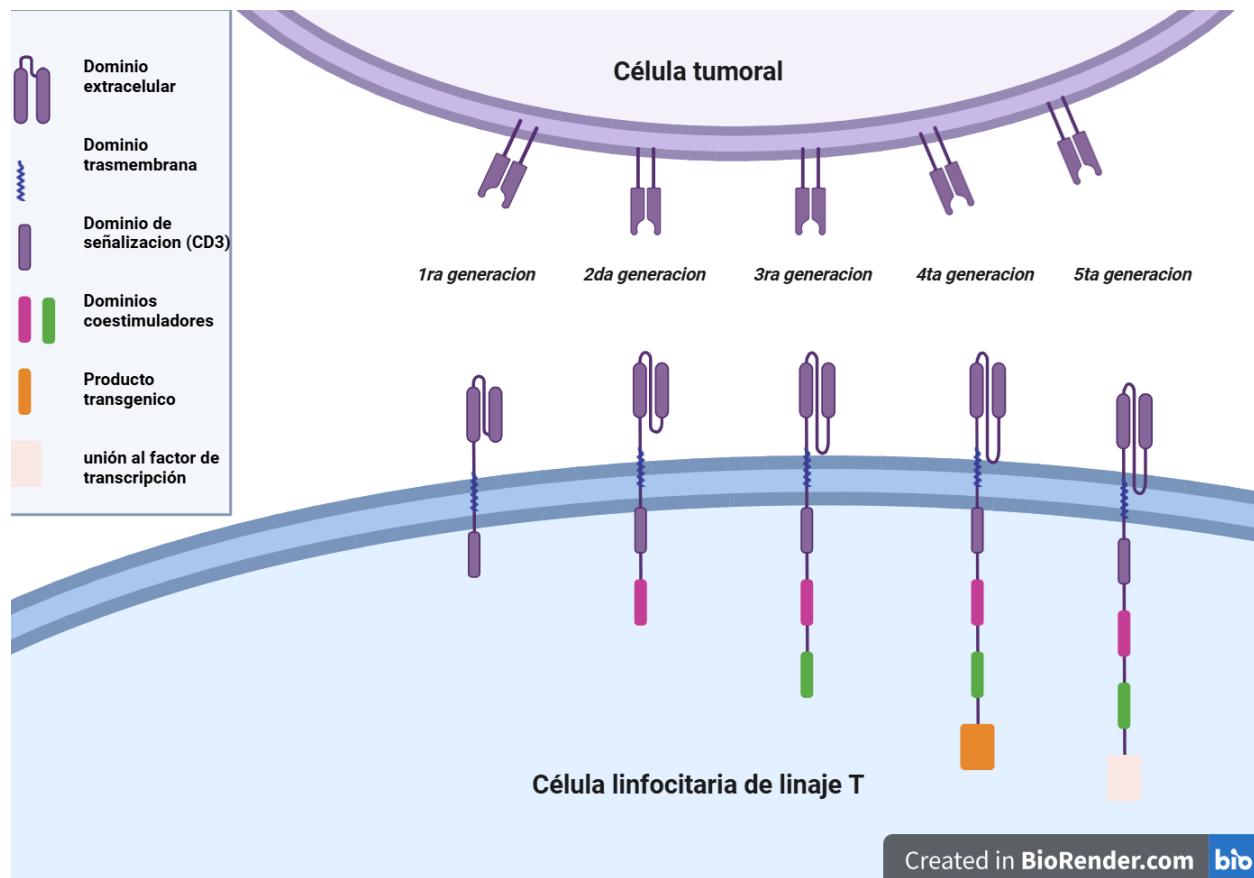
La activación del TCR está asociado a una molécula llamada CD3 y un homodímero de cadenas  $\zeta$  (CD247), cuyo segmento citoplasmático es responsable de transmitir las señales que inducen la activación celular. Por tanto, la unión de cadenas  $\alpha\beta$ -CD3-CD247 genera el complejo TCR, el complejo TCR dependiente de tirosina es fosforilado iniciando la activación de los linfocitos T(15).

## **7.2. GENERALIDADES DE LAS CELULAS CAR-T**

### **7.2.1. DEFINICION Y FUNCIONALIDAD.**

Los CAR son proteínas de fusión que redirigen la especificidad de las células T hacia los antígenos de superficie que se expresan en las células tumorales, independientemente de las interacciones entre el TCR y el MHC (17).

Para lograr esta funcionalidad, los CAR se incorporan a las células T mediante técnicas de transferencia génica como lo son los vectores virales, técnicas químicas como los polímeros ó físicas tales como electroporación y transposon/transposasa. Esto le permite a las células T nuevas capacidades de reconocimiento tumoral. Estos receptores están diseñados para incluir un dominio de reconocimiento de antígenos, el cual generalmente se basa en un fragmento variable monocatenario (scFv, del inglés *single-chain fragment variable*) derivado de un anticuerpo monoclonal murino. Este scFv se conecta a través de un dominio espaciador extracelular, cuya función es aportar flexibilidad estructural, facilitando así el adecuado reconocimiento y unión del CAR al antígeno diana en la superficie de las células tumorales (18,19) (Figura 1).



**Figura 1. Estructura CAR T cell.** Los CAR constan de un dominio extracelular, comúnmente derivado de un fragmento variable de cadena única (scFv), un dominio transmembrana y un dominio intracelular. Dependiendo del número de dominios de señalización ubicados en el dominio extracelular, los CAR se clasifican en: **1.ª generación.** Dominio extracelular, dominio transmembrana y un dominio intracelular (CD3) o dominio de activación. **2.ª generación.** Agregación fracción intracitoplasmática de un dominio de coestimulación. **3.ª generación.** Agregación fracción intracitoplasmática de múltiples dominios de coestimulación. **4.ª generación.** coexpresan en la fracción intracitoplasmática citocinas clave, como interleucinas y quimiocinas, o genes suicidas. **CAR-T 5.ª generación.** Agregación fracción intracitoplasmática de un receptor citoplasmático truncado, un dominio de cadena  $\beta$  y un factor de transcripción.

*Elaboración propia (2025) a partir de: An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T- cell immunotherapy for human cancer, 2019 (11).*

Las células CAR-T se generan *ex vivo* a partir de células T derivadas de aféresis leucocitaria, donde el gen CAR es introducido en las células T mediante transfección de plásmidos, ácido ribonucleico mensajero (mRNA, del inglés *messenger ribonucleic acid*) o transducción de vectores virales para dirigirlas hacia antígenos asociados a tumores (TAA, del inglés *tumor associated antigen*) expuestos en la superficie, para posteriormente expandirse en medio de cultivo celular (17,18). Tras el reconocimiento del antígeno, los dominios de señalización intracelular activan las funciones efectoras y de memoria inmunitaria de las células CAR-T. Una vez activadas, las células proliferan, infiltran los sitios tumorales, secretan citocinas como la interleucina-2 (IL-2, del inglés *interleukin-2*) y liberan gránulos citotóxicos para eliminar de manera específica las células tumorales (20).

La estructura de los CAR han ido evolucionando, para así optimizar su funcionamiento, de esta manera se ha dado origen a distintas generaciones (Figura 1), que tienen características específicas las cuales han generado un impacto en su desempeño clínico. Los productos de células CAR-T aprobados por la FDA corresponden a la segunda y tercera generación, dado que incorporan señales coestimuladoras (CD3 y CD28 o CD137/4-1BB), las cuales son fundamentales para desencadenar una respuesta inmunitaria efectiva (20,21). De acuerdo con diversos ensayos clínicos, estas terapias han logrado tasas de respuesta completa que oscilan entre el 52 y el 67% en pacientes con linfoma e incluso mayores tasas en pacientes con leucemia (Tabla 2).

### **7.2.2. PROCESO DE FABRICACIÓN DE CAR-T CELL.**

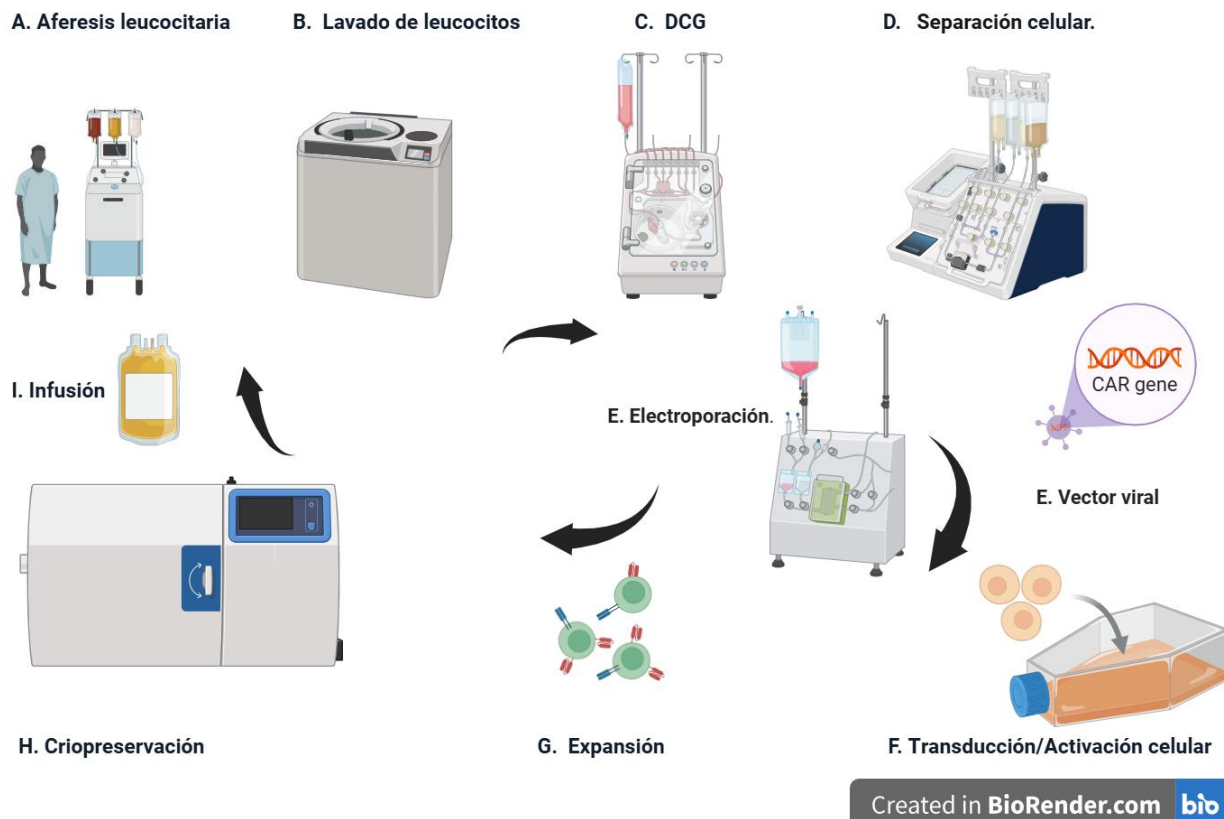
En el desarrollo de células CAR-T, el proceso de fabricación implica una serie de procedimientos biotecnológicos altamente controlados, orientados al diseño molecular, ensamblaje vectorial e integración del transgén que codifica el CAR en linfocitos T autólogos, mediante plataformas de ingeniería genética *ex vivo*. La fabricación de un producto de células CAR-T inicia con la leucoaféresis, es decir, la extracción de sangre para obtener células mononucleares de sangre periférica autóctonas. Después de la recolección estas células de los pacientes se envían a una instalación centralizada donde se enriquecen las células T y se activan, generalmente usando una combinación de perlas recubiertas de anticuerpos anti-CD3 y/o CD8 (22).

El gen CAR objetivo se transduce luego en las células T usando un vector bien sea viral o no viral, aquellas células que ahora expresan CAR se expanden luego a una dosis superior al objetivo, se criopreservan de manera viable y se someten a un control de calidad antes de ser infundidas en el paciente (Figura 2). Antes de la infusión de la terapia con las células CAR-T, los pacientes son sometidos a una quimioterapia de acondicionamiento de depleción linfocítica (23,24). Y por último se realiza la infusión de células CAR-T, esto ocurre comúnmente en el entorno hospitalario para asegurar un monitoreo cercano y minucioso.

La manufactura y producción de células CAR-T representa un componente clave para ampliar la disponibilidad de estas terapias en el mercado (25). Actualmente, solo están aprobadas las células CAR-T autólogas, cuya fabricación es compleja y puede tardar entre 2 y 8 semanas, dependiendo de diversas variables. Además, existen pocos centros en el mundo con la capacidad de llevar a cabo su producción de manera centralizada (25,26). Por ello, se ha propuesto maximizar el

potencial terapéutico mediante el uso de células CAR alogénicas (las cuales se detallan en la sección 7.2.3), que podrían ofrecer una alternativa más eficiente y accesible(25) .

Con la transición actual de la fabricación de células CAR-T del ámbito académico a la industria, se está produciendo un cambio hacia sistemas cerrados y automatizados que cumplan con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, del inglés *good manufacturing practice*) para garantizar la reproducibilidad y satisfacer la mayor demanda de pacientes con enfermedades hematológicas (21).



**Figura 2. Proceso de fabricación de células CAR-T.** (A) recolección de leucocitos de la sangre periférica del paciente mediante aféresis; (B) centrifugación en gradiente de densidad (DGC del inglés *density gradient centrifugation*) para aislamiento del paquete celular (C) Separación del

*paquete celular (D) lavado celular, para purificación linfocitaria (E-F) Activación y transducción de células T utilizando vectores virales o no virales, en biorreactores semiautomatizados (G-Rex) o automatizados (Clinimacs Prodigy); (G) expansión de células T transducidas en medio de cultivo suplementado con citocinas; (H) Criopreservación y (I) infusión de células CAR-T en el paciente.*

*Elaboración propia a partir de: Medical management of side effects related to CAR T cell therapy in hematologic malignancies, 2016 (10).*

### **7.2.3. PRODUCCIÓN AUTÓLOGA DE CÉLULAS CAR-T**

El término autólogo, hace referencia a sí mismo, por tanto para la producción de células CAR-T autólogas, los linfocitos T deben ser obtenidos del propio paciente. Las células CAR-T se basan en una terapia autóloga y por ello, su proceso de fabricación comienza con la recolección de células mononucleares de la sangre periférica del propio paciente, mediante un procedimiento denominado leucoaféresis. En esta técnica, se separan los componentes celulares según sus gradientes de densidad (26). No obstante, la centrifugación en gradientes de densidad no siempre permite un aislamiento completo de los linfocitos, ya que pueden quedar mezclados con otras células de densidades similares, como los monocitos, por lo cual, estos deben ser eliminados en una etapa posterior de lavado, ya que su presencia podría interferir con el comportamiento de las células en las fases siguientes del proceso. Una vez obtenida una cantidad adecuada de leucocitos, el producto de la leucoaféresis, compuesto por células mononucleares, principalmente linfocitos se someten a un proceso de enriquecimiento para seleccionar específicamente las células T(21).

#### **7.2.4. PRODUCCIÓN ALOGÉNICAS DE CÉLULAS CAR-T**

Las células CAR-T alogénicas son linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico, que provienen de un donante diferente al paciente que las recibe, y que en comparación con las células CAR-T autólogas disminuyen tiempo de fabricación, costos, variabilidad entre los productos, entre otros. Sin embargo, el uso de las células alogénicas está asociada a dos complicaciones principales como GVHD o el sistema inmunitario del huésped puede eliminar estas células, limitando su actividad antitumoral, a partir de esas limitaciones la modificación genética (detallada en la sección 7.6) se presenta como una herramienta clave para la seguridad, persistencia y eficacia de las células CAR-T, mayormente en infusiones alogénicas que destaca por su rechazo inmunológico in vivo (27)

#### **7.2.5. VECTORES QUE FAVORECEN LA INSERCIÓN DEL GEN CAR**

El gen CAR es introducido a la célula T del paciente, por medio de un vector viral u otros (28). El sistema utilizado para realizar la inserción del material es denominado vector. Los vectores son los vehículos microscópicos por medio de los cuales se envían paquetes de material genético a direcciones específicas de las células diana. (29), A continuación, se presenta una ampliación de la información sobre cada uno de ellos.

##### **7.2.5.1. VECTORES VIRALES**

Actualmente se conoce el genoma completo de varios virus, esta información permite aislar partes del genoma del virus que resultan eficientes para ingresar a las células; así mismo se pueden usar algunos componentes del virus tales como su cápside o envoltura, reemplazando su contenido con el transgén terapéutico (29).

Generalmente se emplean diferentes vectores dependiendo de su composición o virus derivados, los cuales se dividen en tres principalmente: vectores retrovirales, adenovirales y virales adeno-asociados (AAV, del inglés *adeno-associated virus*). El diseño natural de los virus proporciona una alta eficiencia para ingresar a una célula (29). Para realizar la transducción viral se requiere de líneas celulares que son especializadas, HEK293 o HEK293T se utilizan de forma rutinaria en la industria para fabricar vectores retrovirales (25,30). Seguidamente, se describirán algunos tipos de virus usados en la generación de células CAR-T.

#### **7.2.5.1.1. VECTORES LENTIVIRALES Y $\Gamma$ -RETROVIRALES**

Los vectores derivados de la familia *Retroviridae*, en particular los  $\gamma$ -retrovirus y lentivirus, son los más empleados en investigación y desarrollo de terapias avanzadas, especialmente en aquellas que han sido aprobadas por la FDA para uso clínico en cáncer hematológico (Tabla 2). Los vectores lentivirales y  $\gamma$ -retrovirales tienen la capacidad de ingresar a la célula, insertar su material genético en las células que se encuentran o no en división activa e integrar su material genético en el genoma del huésped. Por lo tanto, al usar estos virus el material genético tiene una mayor durabilidad, lo que permite la expresión continua del transgén y aunque la célula se divida, el material genético se conservará en cada ciclo de división celular y en consecuencia pueden ofrecerse beneficios terapéuticos duraderos (Tabla 1) (30).

#### **7.2.5.1.2. VECTORES ADENOVIRALES Y AAV.**

Los adenovirus presentan múltiples ventajas como vectores para la transferencia génica, ya que son capaces de infectar tanto células en división activa como células en estado no proliferativo (31). Los adenovirus tienen una alta expresión de proteínas y una mayor capacidad de empaquetamiento de material genético que los vectores virales adeno-asociados. Sin embargo, por

lo general desencadenan una alta respuesta inmune por lo cual, al ser usados como estrategia terapéutica, debe considerarse el manejo clínico de dicha respuesta inmunitaria (30).

Finalmente, los vectores virales adeno-asociados son virus muy pequeños, los cuales pertenecen a la familia de los *Parvoviridae* y son dependientes de los adenovirus para realizar su proceso de replicación. Estos están presentes dentro de la población humana, sin embargo, no están asociados con ninguna patología (Tabla 1). (31).

| RETROVIRUS  | ADENOVIRUS   | AAV   |
|---|--|---|
| ARN monocatenario. (121)  | DNA bicatenario.(122)  | DNA monocatenario (122)   |
| Transcriptasa inversa. (121)  | Transcripción directa.(122)  | Dependiente de adenovirus (122)   |
| Promueve altos niveles de expresión génica en una variedad de tipos de células((122)).  | Amplio tropismo para diferentes dianas tisulares. (122)                                  | Amplio tropismo para diferentes dianas tisulares.(123)  |
| Altas tasas de transducción y una expresión transgénica estable a largo plazo (121)   | Alta eficiencia de transducción, bajos niveles e inestabilidad de expresión de CAR.(122) | Baja eficiencia de transducción(123)  |
| Limitada capacidad de carga.(121)   | Limitada capacidad de carga.   | Limitada capacidad de carga.  |
| Riesgo oncogénico en lentivirus por inserción unidades de transcripción activas(121)  | Inmunidad viral ampliamente preexistente entre la población general.(122)                | Inmunidad innata e inmunidad viral relativamente bajas dentro de un amplio rango de dosis.(122) |
| Riesgo oncogénico en $\gamma$ -retrovirus por inserción cerca de los sitios de inicio de la transcripción y las islas CpG (121) | Respuestas inmunes no deseadas en los sujetos tratados.(122)                             | Falta de inmunidad transgénica al expresar autoantígenos.(122)                                  |
| Capacidad de ~9 kb. (121)   | Capacidad de ~36 kb  | Capacidad de ~5 kb. (122)   |
| MOI= 1-10   | MOI= 1-125 (123)   | MOI= $10^3$ (123)   |

***TABLA 1. Comparación de vectores virales utilizados en CAR T cell . Elaboración propia***

### **7.2.6. VECTORES NO VIRALES**

Los vectores no virales utilizan métodos físicos y químicos para introducir material genético en las células, como alternativa a los vectores virales. Dentro de los métodos químicos, se emplean diversos materiales biocompatibles con el cuerpo humano, como moléculas lipídicas, polímeros y nanopartículas. Entre los vectores más investigados y utilizados se encuentran los vectores basados en polímeros lipídicos, los cuales encapsulan el transgén para protegerlo de la degradación. Esta encapsulación facilita su entrega al interior de la célula mediante la fusión con la membrana celular, también compuesta por lípidos (30) .

Entre los métodos físicos, destaca la electroporación, una técnica que utiliza pulsos eléctricos para inducir la formación de poros transitorios en la membrana celular, lo cual permite la entrada del material genético al citoplasma. La electroporación posibilita la introducción de secuencias de mayor longitud en comparación con los métodos virales, lo que permite incluir genes adicionales al gen CAR, incrementando la eficacia terapéutica. Sin embargo, este método también se asocia con mayor citotoxicidad (25,30) .

En la actualidad ha surgido el método de transferencia de genes por sistemas de transposón/transposasa, el cual corresponde a un método químico.. Un transposón es un fragmento de ácido desoxirribonucleico DNA(del inglés, deoxyribonucleic acid) capaz de moverse dentro del genoma gracias a la acción de una enzima llamada transposasa, que escinde e inserta la secuencia en nuevas ubicaciones genómicas. En este sistema, el gen CAR, junto con elementos reguladores de su expresión, se inserta en una secuencia de transposón contenida en un plásmido. Este plásmido

se introduce en células T previamente activadas mediante electroporación u otros métodos físicos. Una vez en la célula, la transposasa corta el transposón y facilita la integración del gen CAR en el genoma de la célula T(25).

### **7.3. ACTIVACIÓN DE CÉLULAS T**

La activación y transducción eficiente de las células T, se logra mayormente con la separación de los subconjuntos de células T a nivel de composición CD4/CD8 utilizando microesferas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-CD3/anti-CD28 o anticuerpos anti-CD3 en combinación con células alimentadoras y factores de crecimiento como IL-2. Posteriormente, se requiere de un cultivo para activar las células T y purificar las células presentadoras de antígeno autólogas de los pacientes, logrando atraer la línea de células T a un fenotipo específico (25,32).

Los anticuerpos usados en la activación de las células T cumplen el papel de señalización, dado que la señalización del anticuerpo anti-CD3 proporciona una fuerte señal proliferativa a través del receptor de células T, mientras que el anticuerpo anti-CD8 proporciona una señal coestimuladora, la cual es necesaria para evitar la anergia (31). Adicionalmente, se encuentra una señalización que es dada por células estimuladoras y factores de crecimiento como los cocteles de citocinas compuesto principalmente por IL-2, interleucina-7 y/o interleucina-15, el cual se utiliza para apoyar la expansión de las células T (25,26,33).

Tradicionalmente, la activación de las células T se realiza usando anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 que proporcionan señales necesarias para su proliferación y transducción. Este proceso es crucial para la inserción eficiente del receptor CAR en el genoma de las células T, sin embargo,

una activación prolongada puede llevar a la pérdida de fenotipos de las células T de memoria temprana y a una función celular comprometida in vivo (34).

Ahora, si bien la activación de las células T es un paso indispensable en la fabricación actual de células CAR-T, los procesos de fabricación de próxima generación evalúan la posibilidad de eliminar este paso, dado que es posible acortar el tiempo de cultivo ex vivo de las células T de 9 a 3-5 días, mejorando el fenotipo de memoria y la función de las células CAR-T. Estas mejoras podrían traducirse en una mayor eficacia terapéutica y una reducción de los efectos adversos asociados a la terapia, sin embargo, es importante destacar que estas estrategias aún se encuentran en etapas de investigación preclínica y requieren validación adicional antes de su implementación clínica masiva (35,36).

Reporte del año 2022 donde se describió la transducción exitosa de células T no activadas mediante vectores lentivirales y cuyos resultados parecen ser prometedores, por lo cual se podrían utilizar en un futuro como un tratamiento eficaz y seguro.(34)

#### **7.4. EXPANSIÓN EX VIVO DE LOS LINFOCITOS T**

Esta fase es importante para alcanzar la dosis específica, es decir la cantidad de células infundidas necesarias para alcanzar el efecto deseado. Para el tratamiento, en la mayoría de los ensayos, las dosis de infusión de células CAR-T son inferiores a  $3 \times 10^6$  células/kg para procesos oncológicos, considerando el peso del paciente, la cantidad de linfocitos por aféresis obtenida y la dosis segura para evitar efectos secundarios graves (36). Los productos eficaces de células CAR-T pueden fabricarse a partir de una cantidad pequeña de leucocitos iniciales, dado que las células terapéuticas pueden expandirse en cultivo después de realizar la transferencia de los genes CAR. La duración

de esta fase varía dependiendo de la cantidad de células que son requeridas, así como de la cantidad inicial de linfocitos T obtenidos. Deben tenerse en cuenta diferentes factores y variables, tales como los reactivos implementados en los medios de cultivo, la duración y elección del biorreactor de cultivo (25,37).

La expansión de las células T, requiere de cultivos *in vitro* en condiciones que fomenten la proliferación y la supervivencia de estas células, razón por la cual se suministran citoquinas al medio de cultivo, que por lo general corresponden a citoquinas del tipo I, las cuales desempeñan un papel fundamental en la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células T. La IL-2 es la citocina más comúnmente usada ya que puede inducir una expansión robusta celular, aunque se presentan ciertas limitantes en cuanto a la diferenciación y pérdida del fenotipo (25,37). La importancia de esta fase debe considerarse meticulosamente, dado que las células podrían llegar a estar más diferenciadas y perder capacidad de destrucción tumoral, por lo cual los tipos y dosis de citocinas, así como la duración del cultivo, deben ajustarse de acuerdo con las necesidades terapéuticas (37).

## **7.5. CRIOPRESERVACIÓN Y DESCONGELAMIENTO**

La criopreservación y el descongelamiento de las células CAR- T favorecen la conservación de las células para el posterior uso terapéutico (25). Sin embargo, es un paso opcional que puede realizarse antes del inicio del cultivo o después de obtener el producto final (37). En esta fase es crucial tener en cuenta variables como, método de congelación, la concentración de crioprotector y aditivos en el medio de congelación, y condiciones de almacenamiento, esto con el fin de mantener las células viables.

Las células CAR-T se criopreservan generalmente para facilitar los ensayos de control de calidad y permitir una programación permisiva de la infusión adaptada al estado clínico del paciente esta criopreservación se genera en un medio de criopreservación celular como puede ser Cryostor®, HypoThermosol®, entre otros cultivos que permitan mantener la viabilidad, funcionalidad e integridad fenotípica de las células durante el almacenamiento a largo plazo en nitrógeno líquido (<-190°) o congeladores de temperatura ultra baja (-40°/-80°) estos medios generalmente son enriquecidos con crioprotectores, dimetilsulfóxido generalmente, que permita la adecuada descongelación según las GMP, correspondiente con el producto (38,39).

Algunos problemas relacionados con la criopreservación se relacionan con, fenotipos sobre estimulados de CAR-T, reducción de la viabilidad celular, menor expansión y persistencia, menor tasa de supervivencia celular (40,41).

Algunas de las ventajas relacionadas con el proceso de criopreservación se relacionan con la flexibilidad en el transporte, tiempos de fabricación, tiempos de infusión, permanencia del producto final en el tiempo. Para el proceso de descongelación se puede usar el baño serológico a 37°C o descongelación en seco lo cual reduce el riesgo de contaminación generada por el agua (37).

## **7.6. MODIFICACIÓN GENÉTICA**

Para la producción de células CAR-T alogénicas y prevenir el rechazo inmunológico, se pueden emplear herramientas de edición genética como CRISPR/Cas9 y la tecnología de nucleasa efectora de tipo activador de la transcripción (TALENs, del inglés *Transcription Activator-Like Effector*

*Nuclease*) para modificar o eliminar genes específicos que contribuyen a la inmunogenicidad y el agotamiento celular (27).

La eliminación del TCR resulta más simple, dado que se realiza suprimiendo los genes de las cadenas alfa ( $\alpha$ ) o beta ( $\beta$ ) del receptor, mientras que la alteración de la especificidad de este receptor requiere de una interrupción secuencial y el reemplazo de ambas cadenas (40). Para ello, se han usado como dianas los loci *TRAC* o *TRBC*, aunque es común editar el locus *TRAC*, ya que la cadena  $\alpha$  tiene una sola región constante y solo se necesita generar un único corte (27,42).

También, otra edición genética comúnmente usada en el desarrollo de células CAR-T alogénicas es la supresión del gen *B2M*, impidiendo la expresión de las moléculas HLA-I las cuales son responsables del rechazo del injerto, al ser reconocidas como extrañas por los linfocitos T del receptor (43,44). La combinación de la eliminación de *TRAC* y *B2M* mediante CRISPR/Cas9 ha demostrado ser efectiva para generar células CAR-T universales con propiedades inmunogénicas(45).

Además, la inhibición de los puntos de control inmunitarios mediante anticuerpos monoclonales ha sido una estrategia ampliamente utilizada en el campo de la oncología debido a los buenos resultados obtenidos, por lo cual se está estudiando el posible silenciamiento de genes que forman parte de este eje de señalización, como muerte celular programada 1 y antígeno 4 del linfocito T citotóxico, los cuales son receptores inhibitorios implicados en el agotamiento de las células efectoras, con el fin de aumentar la actividad citolítica (43,46). CRISPR/Cas9 permite la edición simultánea de múltiples genes, facilitando la generación de células CAR-T con mejoras en la persistencia y eficacia antitumoral (47)

Además de CRISPR/Cas9, las nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción (TALENs) se han utilizado para editar genes específicos en células CAR-T. Por ejemplo, la edición del gen PD-1 mediante TALENs ha demostrado mejorar la funcionalidad de las células CAR-T al reducir la inhibición mediada por puntos de control inmunitarios (48). Una vez realizadas estas modificaciones genéticas, las células T se expanden y activan en el laboratorio antes de ser infundidas en el paciente. El uso de estas células en el tratamiento de leucemias y linfomas presenta ventajas significativas, como la reducción de costos y tiempo al evitar la necesidad de separar los linfocitos T autólogos de las células malignas (49).

### **7.7. DIANAS TERAPÉUTICAS UTILIZADAS EN CÉLULAS CAR- T**

La investigación clínica sobre los tratamientos CAR-T para el cáncer ha crecido rápidamente, con numerosos estudios clínicos en curso (Tabla 3). Por ello, la FDA aprobó el uso de 6 terapias a partir de la tecnología de células CAR-T para el tratamiento de diferentes enfermedades hemato-oncológicas existentes (Tabla 2).

Entre los ejemplos más representativos de terapias con células CAR-T se encuentran Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) y Tisagenlecleucel (Tisa-cel), cuyos desarrollos preclínicos y clínicos han sido ampliamente documentados (50–52). Axi-cel es un constructo CAR de segunda generación que incorpora un *single-chain variable fragment* (scFv) específico para el antígeno CD19, acoplado a un dominio transmembrana que integra un dominio de activación CD3 $\zeta$  junto con un dominio coestimulador CD28 (24). En contraste, Tisa-cel, aunque también corresponde a una terapia de segunda generación dirigida a CD19, se diferencia por incorporar el dominio coestimulador 4-1BB, lo que le confiere una mayor persistencia funcional en comparación con el CD28 (53). Cada producto de células CAR-T posee un conjunto de características únicas que influyen en su eficacia, seguridad y durabilidad, y su elección depende de múltiples factores clínicos, como la tasa de éxito

en la manufactura, el perfil de eventos adversos y la indicación específica según el subtipo de enfermedad hemato oncológica (22).

Hasta el año 2024, se han autorizado en Estados Unidos seis terapias dirigidas contra CD19 o BCMA (TABLA 2) (54)

**TABLA 2. Terapias aprobadas por la FDA en CAR.-T cell. Elaboración propia, 2025.**

| <b>Nombre comercial</b>    | <b>Población celular</b>                                | <b>Integración del transgén</b> | <b>Patología</b>   | <b>Blanco celular</b> | <b>Respuesta terapéutica</b> | <b>Cita</b> |
|----------------------------|---|---------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|-------------|
| Kymriah / tisagenlecleucel | Células T enriquecidas                                  | Lentivirus inactivante          | auto ALL/ALL refractaria   | CD19                  | ORR 52 %                     | (25,55, 56) |
| Yescarta                   | PBMC (de enriquecimiento por gradiente de Ficoll)       | Retrovirus                      | DLBCL recidivante o refractario / PMBCL                                  | CD19                  | ORR 83 %<br>CR 65%,          | (25,55, 57) |
| Tecartus                   | Células T depletadas de CD19 y enriquecidas con CD4/CD8 | Retrovirus                      | ALL  | CD19                  | ORR 90 %<br>CR 78 %          | (25,58)     |
| Breyanzi                   | Células T CD4 y CD8 por separado                        | Lentivirus                      | CLL/ linfoma linfocítico de células pequeñas/ /Linfoma células de manto/ | CD19                  | ORR 73 %<br>CR 53 %          | (25,55, 59) |

DLBCL  
refractaria

|          |                         |                                |                      |   |
|----------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|---|
| Abecma   | PBMC                    | Lentivirus                     | MM/MM<br>Refractario | ORR 87,1 (25,60,<br>%, CR 61)<br>77,4 % |
| Carvykti | Células<br>enriquecidas | T<br>Lentivirus<br>REPLICATIVO | NO<br>MM<br>BCMA     | ORR 97,9 (25,62)<br>%<br><br>CR 73%     |

---

\*ORR: Objective response rate; CR: Complete response

**7.8. NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.**

Si bien la terapia con células CAR-T ha demostrado un impacto significativo en el tratamiento de neoplasias hematológicas, su aplicación en enfermedades no hematológicas, como tumores sólidos y patologías autoinmunes, enfrenta múltiples desafíos. La falta de antígenos tumorales exclusivos, la heterogeneidad del microambiente y la inmunosupresión local han limitado su eficacia en estos contextos (18). No obstante, la identificación de nuevas dianas terapéuticas, junto con enfoques innovadores como CAR's duales, regulables y dirigidos a microambientes específicos, abre nuevas posibilidades para expandir el uso de esta terapia más allá de la hemato-oncología (63). Estos avances podrían mejorar la selectividad y seguridad del tratamiento, ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades de difícil manejo. Por ello, diferentes estudios generan su enfoque en nuevos productos terapéuticos a partir de células CAR- T (Tabla 3).

**TABLA 3. Características de nuevos productos terapéuticos a partir de células CAR-T.**  
*Elaboración propia, 2025.*

| Patología   | Receptor- Antígeno Diana   | Fase de Investigación | Registro de ensayo            |
|---|--|-----------------------|-------------------------------|
| <b>Glioblastoma adulto</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● GRP78</li> </ul>  | Sin estudio           | <b>Sin registro</b>           |
| <b>Glioblastoma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● EGFRvIII</li> <li>● PD-1</li> </ul>   | Fase 1                | <b>NCT0372651</b><br><b>5</b> |
| <b>Glioma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● anti-CD147</li> </ul>   | Fase 1                | <b>NCT0404584</b><br><b>7</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Cáncer cerebral con expresión GD2</b></li> <li>● <b>Glioma difuso de línea media</b></li> <li>● <b>Glioma de alto grado</b></li> <li>● <b>Glioma pontino intrínseco difuso</b></li> <li>● <b>Meduloblastoma</b></li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>● C7R-GD2,</li> </ul>   | Fase 1                | <b>NCT0409979</b><br><b>7</b> |
| <b>Tumores sólidos avanzados</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● TnMUC1</li> </ul>   | Fase 1                | <b>NCT0402521</b><br><b>6</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Cáncer de mama triple negativo</b></li> <li>● <b>Cáncer de ovario epitelial</b></li> <li>● <b>Cáncer de páncreas</b></li> <li>● <b>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</b></li> <li>● <b>Mieloma múltiple avanzado</b></li> </ul> |  |                       |                               |
| <b>Sarcomas (Osteosarcoma, Sarcoma de ewing)</b>  | Terapia combinada <ul style="list-style-type: none"> <li>● GD2</li> <li>● PSMA</li> <li>● Her2</li> <li>● CD276</li> </ul> | Fase 2                | <b>NCT0335678</b><br><b>2</b> |

|  |   |              |                               |
|--|---|--------------|-------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● PD-L1</li> </ul> Antígenos individuales.   |              |                               |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● CD 117</li> <li>● CD133</li> <li>● Muc 1</li> </ul>                                  |              |                               |
| <b>Sarcomas</b>  | Terapia combinada<br>4SCAR-IgT  | Fase 2       | <b>NCT0335678</b><br><b>2</b> |
| <b>Sarcoma de Kaposi</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● PD-1</li> </ul>  | Fase 1       | <b>NCT0564608</b><br><b>2</b> |
| <b>VIH-1</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● VC-CAR-T</li> </ul>  | Fase 1       | <b>NCT0324032</b><br><b>8</b> |
| <b>VIH-1</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● infusión autóloga de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del VIH-1</li> </ul> | Fase 3       | <b>NCT0223128</b><br><b>1</b> |
| <b>Enfermedades autoinmunes</b>  | Terapia Combinada   | Fase 1       | <b>NCT0646214</b><br><b>4</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● LES (Activa y refractaria)</li> <li>● VAA</li> <li>● MII</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● CD19</li> <li>● CD20</li> </ul>  |              |                               |
| <b>LES</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● CD19</li> </ul>  | Fase 1       | <b>NCT0576500</b><br><b>6</b> |
| <b>Nefritis lúpica refractaria</b>   | Terapia combinada. <ul style="list-style-type: none"> <li>● BCMA</li> <li>● CD19</li> </ul>                                   | Fase 1       | <b>NCT0668133</b><br><b>7</b> |
| <b>Leucemia linaje mixto</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● CD7</li> </ul>   | No aplicable | <b>NCT0493811</b><br><b>5</b> |
| <b>Neuroblastoma</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● GD2</li> <li>● PSMA</li> <li>● CD276</li> </ul>                                      | Fase 2       | <b>NCT0276524</b><br><b>3</b> |

### 7.9. DESVENTAJAS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T .

Las principales limitaciones y dificultades de la terapia CAR-T generalmente se encuentran tanto en las fases de investigación y producción como en la aplicación clínica. Estas limitaciones se presentan mayormente en la calidad de la aféresis celular, la seguridad presentada en la inserción del gen CAR, la especificidad del antígeno diana, efectos secundarios post-infusión, costos y tiempos asociado a la terapia (64).

La calidad del paquete leucocitario proveniente de la aféresis presenta un punto esencial en la producción de las células CAR-T debido a que puede presentarse cantidad insuficiente de células T, baja persistencia celular, reducción en la viabilidad celular e impureza de los linfocitos obtenidos de manera autóloga. Cabe destacar que las células T de los pacientes pueden ser disfuncionales y/o estar agotadas, influyendo en la potencia y variabilidad de los productos de células CAR-T. Estos factores pueden deberse a la edad del paciente, el número de líneas de tratamiento previas, la propia enfermedad. Además, en pacientes con leucemias refractarias, a menudo hay un gran número de células leucémicas circulantes que pueden extraerse junto con los linfocitos sanos y, por tanto, contaminar el producto(64).

Además en el proceso de producción destacan preocupaciones como la seguridad vectorial y el potencial oncogénico asociado al uso de partículas virales, las cuales pueden inducir mutagénesis insercional (65). De igual manera la terapia CAR-T dirigida a un solo antígeno presenta limitaciones, principalmente debido a la heterogeneidad tumoral, reduciendo la eficacia de la

terapia para eliminar todas las células tumorales, otro problema es el escape antigénico presentado por las células tumorales perdiendo el objetivo diana(1)

En la fase clínica la mayor preocupación radica en la eficacia de la terapia y los efectos secundarios graves presentados en el paciente, estos efectos secundarios se presentan por múltiples mecanismos inmunes, como puede ser reconocimiento de dianas en células normales, una exacerbada respuesta linfocitaria e inmune, entre otros; tales efectos en su mayoría son, toxicidades graves como CRS, síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS, del inglés *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), el síndrome de activación de macrófagos, hipogammaglobulinemia, síndrome de guillain barre, aplasia de células B, GHVD, procesos alérgicos, citopenia prolongada, trastornos de la coagulación, y algunas complicaciones fuera del objetivo diana como toxicidades cardiovasculares, musculoesqueléticas, pulmonares, metabólicas y pancreáticas(1).

Los principales problemas potenciales del uso alogénico de células T son la GHVD y el rechazo inmunitario y la escasa universalidad para los pacientes, ya que puede incidir en un rechazo el déficit de linfocitos T (66). aunque han realizado esfuerzos recientes para superar la GHVD mediante el diseño de una terapia alogénica de células CAR-T anti-BCMA, conocida como Allo-715. (1)

El tiempo y los costos asociados son una gran desventaja en accesibilidad y demanda para pacientes oncológicos debido a su demorado proceso de fabricación, mayormente 2-3 semanas y costos desde los 400.000 dólares por paciente en terapias avaladas por la FDA(64,67).

## **8. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **8.1. Tipo de estudio y alcance: Descriptivo no experimental**

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica utilizando diversas bases de datos especializadas, entre ellas: SpringerLink, Scopus, Elsevier, NCBI, ScienceDirect y organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas fuentes fueron seleccionadas por su relevancia en el ámbito biomédico, su rigurosidad científica y su acceso a literatura actualizada relacionada con el tema de estudio. La revisión incluyó tanto artículos originales de investigación como revisiones narrativas.

La búsqueda se restringió a un periodo específico de 15 años (2010–2025), con el objetivo de incluir los avances más recientes en el campo sin excluir hallazgos significativos de la última década. Para la localización de los estudios, se emplearon combinaciones de palabras clave mediante operadores booleanos, obteniéndose artículos, documentos técnicos y publicaciones de sitios oficiales.

De acuerdo con la base de datos de consulta se emplea un motor de búsqueda adaptado a los requerimientos del portal web, sin embargo, como estrategia genérica de búsqueda de la información se emplea: *Cáncer OR Cart - cell OR therapy immunology AND (immunology Leukemia OR Multiple myeloma OR Refractory OR Lymphoma) AND ((Biological markers OR Biomarkers OR Diagnosis) AND (Platform OR Therapeutics AND (Toxicities OR Oncolytic viruses OR Combinational therapies)*). Las combinaciones fueron ajustadas individualmente para cada base de datos, permitiendo refinar los resultados según los filtros ofrecidos por cada portal (tipo de documento, año, idioma, acceso completo, etc.). También se aplicaron los criterios contenidos en la lista de chequeo en formato de búsqueda sistemática PRISMA, la cual garantizó la calidad de la información en las revisiones masivas de literatura, con valoración de 27 ítems para datos cuantitativos.

La información recolectada fue organizada en función de las siguientes categorías temáticas: Mecanismos de acción y diseño de células CAR-T, indicaciones clínicas aprobadas y en investigación, plataformas tecnológicas y métodos de producción, toxicidades asociadas y abordajes terapéuticos combinados, biomarcadores diagnósticos y pronósticos asociados.

El análisis se centró en identificar definiciones claves, descripción de procesos, avances, uso clínico de la terapia y desafíos actuales en tanto normativa de la región latinoamericana centrándose en Colombia.

## **8.2. Universo, población y muestra**

Artículos sobre el empleo de células CAR-T en enfermedades hemato-oncológicas.

Toda la información se obtuvo de una manera individual y se correlaciona sobre los posibles efectos que puede ofrecer a favor de la medicina y el avance de la ciencia.

Universo: Todos los artículos encontrados que se relacionan con células CAR-T como tratamiento de enfermedades hematooncológicas ( $n=530$ ).

Muestra: Artículos que se emplearon para la elaboración del presente estudio ( $n=118$ ).

## **8.3. Criterios de inclusión**

Los criterios establecidos para la inclusión de los artículos y documentos luego de su revisión estuvieron relacionados con células CAR-T, inmunoterapia y terapia para enfermedades hemato-oncológicas. De igual manera, los reportes de empleo de esta inmunoterapia y su efectividad en las diferentes patologías. La literatura utilizada se encuentra comprendida entre los años 2010 y 2025, disponible en idiomas como inglés y español.

## **8.4. Criterios de exclusión**

Se descartaron en el presente trabajo aquellos artículos con métodos aplicados en animales tales como: perros, cerdos, caballos, además de literatura que menciona temas tales como: cáncer

colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de seno, cáncer gástrico o enfermedades neurodegenerativas. Literatura gris tales como: cartas científicas, notas al editor, documentos comerciales y notas de congresos.

### **8.5. Instrumento de recolección de la información**

Para facilitar la organización, el cribado y la selección de artículos científicos durante la revisión bibliográfica sobre terapias con células CAR-T, se utilizó la herramienta web Rayyan. Tras la búsqueda inicial en bases de datos como SpringerLink, Scopus, Elsevier, NCBI, ScienceDirect y documentos oficiales de la OMS, las referencias obtenidas fueron exportadas en formatos compatibles (RIS y BibTeX) y cargadas en Rayyan. Esto permitió una gestión eficiente y colaborativa de los artículos seleccionados, garantizando un proceso transparente y reproducible (figura 3).

## Diagrama PRISMA

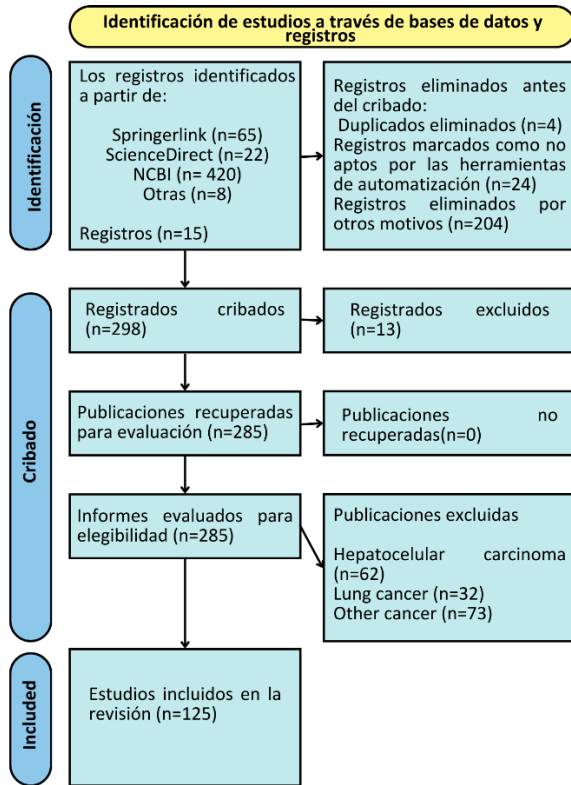


Figura 3. Diagrama PRISMA. Elaboración propia (2025)

## 9. RESULTADOS

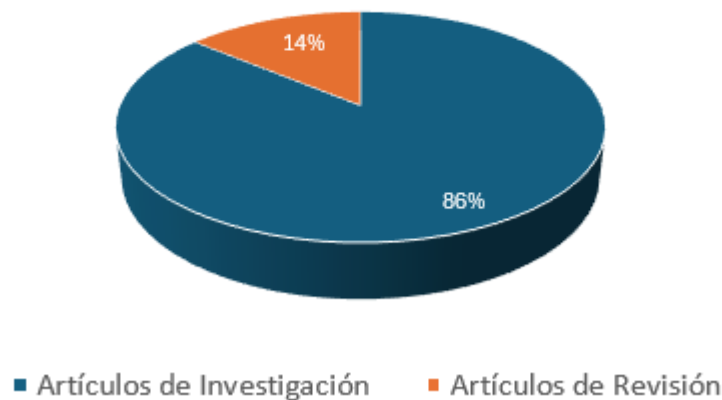
En el marco de la presente investigación, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática con el objetivo de identificar y seleccionar literatura científica relevante sobre el uso de células CAR-T en el tratamiento de enfermedades hemato-oncológicas de origen linfóide. La búsqueda inicial arrojó un total de 530 artículos, recopilados a través de diversas bases de datos especializadas en ciencias biomédicas. A continuación, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, considerando aspectos como el idioma, la disponibilidad del texto completo, la

actualidad de la publicación y la pertinencia temática. Esta primera depuración redujo el número de artículos a 298, provenientes de diferentes países y publicados en un rango temporal amplio.

Posteriormente, se efectuó una segunda fase de filtrado centrada específicamente en las patologías tratadas mediante la terapia con células CAR-T, con el fin de asegurar la relevancia clínica y científica de la información incluida. Como resultado, se seleccionaron 125 artículos, los cuales fueron analizados en profundidad y constituyeron la base teórica para el desarrollo del presente trabajo.

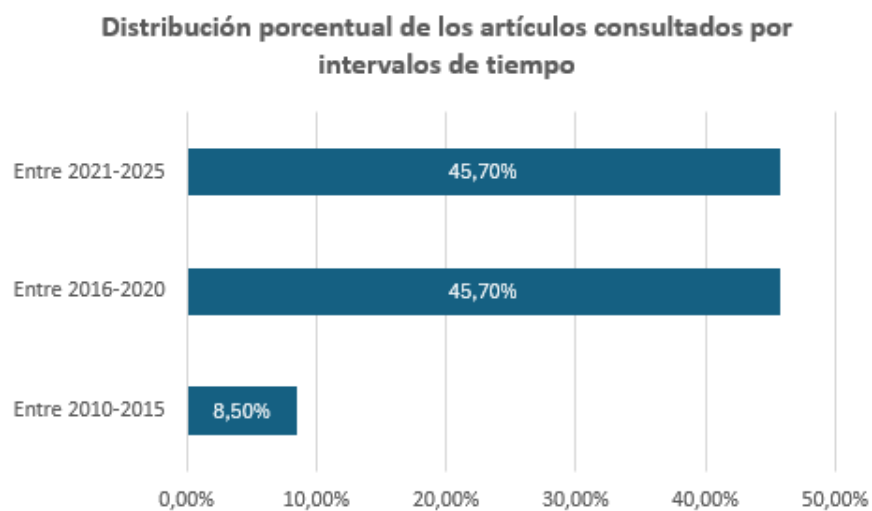
De los artículos seleccionados y consultados, el 98% se encuentran escritos en inglés de acuerdo con los criterios de inclusión. Adicionalmente, entre los tipos de documentos consultados se encuentran artículos de investigación que corresponden a un 86% y artículos de revisión con un 14% (Figura 4).

**Porcentaje de los tipos de referencias empleadas en el presente estudio**



**Figura 4.** Distribución porcentual de las referencias de acuerdo con su tipo (Artículo de revisión y artículo de investigación). Elaboración propia (2025)

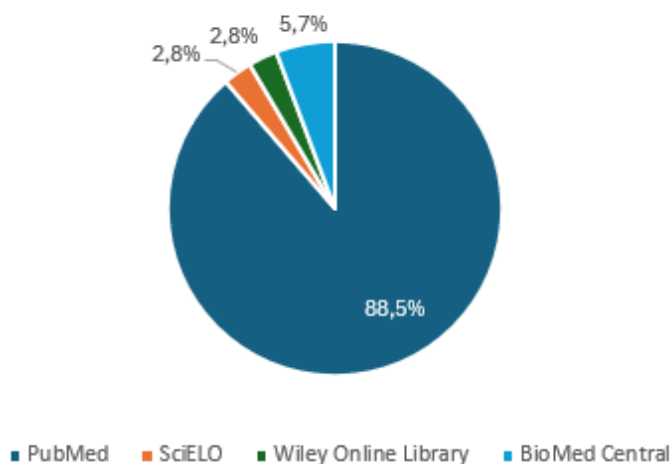
Los años de publicación de los artículos seleccionados y consultados se encuentran en un rango de tiempo comprendido entre 2010 hasta el año en vigencia, donde la mayoría de las referencias utilizadas fueron publicadas en los años del 2015 al 2025, mientras que el menor número de artículos utilizados se publicaron entre los años 2010-2014 (Figura 5).



**Figura 5.** *Distribución porcentual de los artículos consultados según su año de publicación. Elaboración propia (2025)*

Finalmente, en esta revisión documental se utilizaron documentos de buscadores académicos, donde la base de datos mayormente empleada fue PubMed (88,5%), seguido de BioMed Central (5,7%), Wiley Online Library (2,8%) y SciELO (2,8%) respectivamente (Figura 6).

**Distribución porcentual de las bases de datos utilizadas**



**Figura 6.** Distribución porcentual de las bases de datos empleadas para la búsqueda y consulta de referencias bibliográficas. Elaboración propia (2025)

### **9.1. APLICACIONES DE LAS CÉLULAS CAR-T EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS**

El desarrollo de la terapia con células CAR-T para el tratamiento del cáncer inició en 1990 con estudios preclínicos enfocados en el cáncer de ovario. En 2003, se publicaron los primeros estudios preclínicos que demostraron la actividad de las células CAR-T dirigidas al antígeno CD19, tanto *in vitro* como *in vivo*(68).

El primer reporte de la actividad anticancerígena de las células CAR-T contra el antígeno CD19 en humanos fue publicado en 2010 y describió un paciente con linfoma folicular (FL, del inglés Follicular lymphoma) con varias recaídas, el cual recibió tratamiento en el Instituto Nacional de Cáncer de EE. (NCI, del inglés *national cancer institute*)(69). El paciente recibió un régimen de quimioterapia con ciclofosfamida y fludarabina y posteriormente, una infusión de células T autólogas transducidas para expresar un CAR anti-CD19 y altas dosis de IL-2, logrando alcanzar una remisión parcial de siete meses (69,70); posteriormente, fue retratado de forma idéntica tras la

progresión, logrando una segunda remisión parcial y permanece libre de progresión siete años después, a pesar de no haber recibido más terapia para el linfoma desde la segunda infusión de células CAR-T en Marzo de 2010. Adicionalmente, el paciente experimentó una aplasia prolongada de células B, debido a la erradicación mediada por las células CAR-T de todas las células portadoras del antígeno CD19 (68,70,71).

Un estudio de 2014 realizado en el Children's Hospital of Philadelphia demostró que el 80 % de los niños con ALL de precursores B alcanzaron una remisión completa tras una sesión intensiva de quimioterapia. Aquellos que recayeron a pesar del trasplante de células madre fueron sometidos a terapia con células CAR-T dirigidas a CD19, con resultados alentadores, de 30 pacientes, 27 lograron una respuesta completa y muchos permanecieron sin recaídas durante un tiempo prolongado (72,73) Los resultados obtenidos permitieron el desarrollo de un ensayo más amplio con la terapia CAR-T anti-CD19 Tisagenlecleucel (Kymriah™), la cual estaba dirigida a niños y adolescentes con ALL. Este ensayo logró respuestas completas y prolongadas, lo que condujo a su aprobación por la FDA en Agosto de 2017 (74,75).

Además, se ha demostrado que las células CAR-T dirigidas contra el antígeno CD19 no solo son efectivas en pacientes con ALL, sino también en diversos tipos de linfomas.. Un ensayo del 2015 del NCI con 15 pacientes que padecían DLBCL recibieron quimioterapia, posteriormente fueron infundidas células CAR-T anti-CD19, en este grupo, ocho de los quince pacientes lograron remisión completa y cuatro remisión parcial, adicionalmente, 3 de 4 pacientes evaluables para DLBCL refractario reportaron remisión completa, en este estudio se concluyó que el resultado obtenido demostraba viabilidad y eficacia del tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B resistentes a la quimioterapia. (67).

También, en 2016 el trasplante de células madre alogénicas puso en evidencia resultados exitosos en diferentes pacientes que presentaban algún tipo de linfoma como: FL, linfoma de células del manto, DCLB, donde los pacientes recibieron el trasplante poco antes de la infusión de linfocitos CAR-T y cuyos resultados sugieren que el tratamiento puede ser efectivo en otras hemopatías malignas(23,68).

Así mismo se han explorado células CAR-T dirigidas a CD30 en HL y linfoma anaplásico de células grandes. Las células de Hodgkin expresan universalmente CD30, que ha demostrado ser un objetivo eficaz y seguro para nuevas terapias, sin embargo, ofrece remisiones sostenidas en menos de una cuarta parte de los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria (76,77).

En la actualidad se investiga el uso de NK en el tratamiento de leucemias y linfomas de linfocitos T, donde las células CAR- T han mostrado limitaciones debido a la similitud antigénica entre células normales y malignas. Se ha propuesto la utilización de células NK modificadas con CAR-T CD5, ya que este antígeno está presente en células T normales pero no en NK (78). Estudios preclínicos con la línea NK-92 han demostrado que estas células anti-CD5 poseen actividad antitumoral potente y específica contra células de leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfomas de células T periféricas (LCTP). Además, experimentos *in vivo* en ratones han mostrado que estas células pueden inhibir y controlar la progresión del cáncer, lo que podría representar una nueva estrategia terapéutica (79).

De acuerdo con los diferentes ensayos que se han realizado y mencionado en el presente, han demostrado que la terapia con células CAR-T anti-CD19 es altamente efectiva en tumores hematológicos positivos para este antígeno, incluyendo ALL, leucemia linfocítica crónica y diferentes tipos de HNL en estadios refractarios o recidivantes. En pacientes pediátricos y adultos, se ha reportado una respuesta clínica del 81 % en ALL, del 50 % en leucemia linfocítica crónica

y del 40 % en HNL pretratados. Debido a estos resultados alentadores, la FDA ha designado a esta terapia como "terapia innovadora" y no se descarta el empleo dirigido contra diferentes antígenos para el tratamiento de enfermedades hemato-oncológicas (80,81).

En leucemia mieloide aguda (AML del inglés *acute myeloid leukemia*) hasta la fecha, el trasplante de células madre hematopoyéticas sigue siendo la única opción de tratamiento curativo, las dianas terapéuticas CAR-T para AML se han centrado en los receptores CD33, NKG2D, CD123, CLL-1, debido a su expresión en la mayoría de AML (82).

Los primeros resultados clínicos en AML son aquellos dirigidos al antígeno de carbohidrato Lewis Y (LeY) con una limitada respuesta terapéutica concluyente con la recaída de los pacientes tratados. el receptor de ácido siálico CD33/CAR-T en 2015 trago el primer paciente tratado con resultados negativos desarrollando CRS y pancitopenia prolongada seguido en 2021 de un estudio con inclusión de 10 pacientes en los cuales reportaron 10 pacientes con deficiencia en la aféresis, de los cuales solo 4 pudieron iniciar terapia 3 con muerte prematura y 1 sin inicio de terapia. La inserción de la IL-15 en la terapia CD33/CAR-T demostró por medio de un estudio preclínico de 24 pacientes eficacia limitada de la terapia(82) .

Para el receptor NKG2D se realizó un ensayo con 12 pacientes, a los cuales se les administraron células CAR-T, dentro de los resultados se encontró que solo 1 de los 12 pacientes demostró respuesta parcial, por lo tanto se concluyó que la terapia CAR-T, presenta eficacia limitada y tolerabilidad aceptable para este receptor(82) . En otro estudio en el cuál se empleó terapia alogénica hubo remisión completa en 4/6 pacientes demostrando persistencia celular y resultados favorables. En 2015 CD123 registró un estudio con CAR-T de 4ta generación y terapia alogénica con inactivación de la cadena alfa de TCR por edición genómica TALEN, con baja respuesta terapéutica y efectos secundarios graves que se disminuyeron en la tecnología *UniCAR-T system*.

El receptor CLL-1 se han informado varios resultados de estudios prometedores en China sobre la eficacia clínica en paciente adultos y pediátricos con respuesta completa, sin dejar de lado los efectos secundarios persistentes durante la observación(82)

Actualmente se estudian dianas tales como, GMR por su expresión en AML y sobre todo en leucemia mielomonocítica juvenil y leucemia mielomonocítica crónica y ADGRE2 por su eficacia antitumoral y seguridad al paciente en estudios preclínicos(24)

Hasta la fecha, son limitados los estudios sobre esta terapia en enfermedades hemato-oncológicas. Uno de ellos es el estudio ZUMA-7 donde se evaluó el uso de axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) en pacientes con DLBCL refractario, el cual reportó una tasa de respuesta global de 93 % y una tasa de remisión completa del 68 % (83). Así mismo, el estudio ZUMA-2, realizado en pacientes con linfoma de células del manto, evidenció una respuesta del 87 % y una remisión completa del 62 % (23)

Otro ejemplo es el estudio realizado en 2024, que evaluó la terapia Aucatzyl en pacientes con LLA y presentó una alta efectividad en remisiones completas sostenidas (84). Adicionalmente, se llevó a cabo un diseño que minimiza el tiempo de unión al antígeno CD19, lo que contribuye a reducir la aparición de efectos adversos como el CRS y la neurotoxicidad, los cuales son comúnmente reportados al emplear la terapia con células CAR-T.

Adicionalmente, Saiz et al. comparó los estudios BELINDA y ZUMA-7 en pacientes con linfoma B agresivo, donde ambos estudios mostraron ser beneficiosos en tasa de remisión completa, aunque se presentaron discrepancias sobre la supervivencia global (85).

A pesar de estos avances, existen desafíos en el campo, como la variabilidad en la respuesta entre diferentes tipos de neoplasias hematológicas. En contraste, las células CAR-T alogénicas,

provenientes de donantes sanos, emergen como una alternativa prometedora, al ofrecer beneficios como una disponibilidad inmediata, menores costos de producción y tiempos de respuesta más rápidos, lo cual es una ventaja en casos de pacientes con enfermedades hematológicas de rápida progresión (86).

## **9.2. MARCO NORMATIVO**

Se define como marco normativo el conjunto de leyes, reglamentos, directrices que regulan una actividad específica dentro de un país o región, los cuales buscan establecer límites, procedimientos y criterios que garantizan el empleo de terapias de manera segura, ética, legal y organizada (87).

Dado que el empleo de células CAR-T implica la modificación genética de células humanas y su reinfusión en el paciente, es necesario establecer regulaciones estrictas que supervisen cada etapa del proceso, desde la recolección y manipulación celular hasta su administración clínica. Estas normativas aseguran el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación GMP, la trazabilidad del producto, la gestión de efectos adversos graves como el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad, así como la protección de los derechos del paciente mediante el consentimiento informado y la evaluación ética. También, permiten un acceso equitativo y sostenible dentro del sistema sanitario, al tiempo que fomentan la investigación responsable y la innovación segura en el campo de la inmunoterapia celular.

### **9.2.1. MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN BRASIL**

En Brasil, la regulación de las terapias avanzadas como la terapia con células CAR-T está regida por un marco normativo que asegura la seguridad, eficacia y calidad de estos tratamientos

innovadores. El proceso de evaluación y acreditación de los servicios relacionados con la terapia celular en el país está a cargo de importantes comités evaluadores, como la Asociación Americana de Bancos de Sangre/Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular, la Fundación para la Acreditación de Terapia Celular y el Comité Conjunto de Acreditación, ISCT/EBMT (FACT-JACIE). Estos comités tienen la responsabilidad de establecer estándares rigurosos para la práctica de la terapia celular en el contexto brasileño(88,89).

En este marco, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) desempeña un rol fundamental como la autoridad reguladora encargada de la supervisión, aprobación e inspección de los ensayos clínicos y medicamentos que se registran en el país. De acuerdo con las disposiciones de la Resolución No 9 y la Resolución No 255 del 2018, la ANVISA otorga los permisos necesarios para la realización de ensayos clínicos relacionados con la terapia CAR-T, garantizando que estos se lleven a cabo bajo los estrictos parámetros establecidos por la normativa vigente (78,79).

Existen ley, normas y resoluciones que actúan como base para el empleo de diferentes estudios. Por ejemplo, de acuerdo con la ley 9.782, establece el marco legal de ANVISA y el Ministerio de Salud señala esta agencia como un organismo administrativo independiente, cuyo objetivo es regular, controlar y supervisar los productos y servicios que impliquen riesgos para la salud pública. También, la resolución No. 255, detalla que los productos bajo la competencia de ANVISA incluyen medicamentos para uso humano, principios activos, inmunobiológicos, sustancias activas, sangre y hemoderivados, los cuales están sujetos a la supervisión y control de la agencia (90,91).

De esta manera, el marco normativo en Brasil busca garantizar que la terapia CAR-T se administre de manera segura, confiable, eficiente, y armonizada protegiendo la salud de los pacientes y promoviendo la innovación científica en el tratamiento de enfermedades complejas (Tabla 4).

**TABLA 4. Descripción de la regulación sanitaria de células CAR-T en Brasil (92–101).**

| <b>Año</b> | <b>Avance</b>  | <b>Normativa</b>   | <b>Institución</b>        | <b>Resumen</b>  |
|------------|--|--|---------------------------|---|
| 1996       | Potencial de reclutamiento   | Marco regulatorio para las investigaciones con seres humanos | Consejo nacional de salud | Marco regulatorio que marca: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Directrices y normas que regulan las investigaciones con seres humanos.</li> <li>- Acreditación de los CEI en la Comisión Nacional de Ética en investigación (Conep).</li> </ul>  |
| 2012       | Cooperación comités para las revisiones éticas de las investigaciones  | Resolución N° 466/2012                                       | Consejo nacional de salud | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deroga Res 196/96</li> <li>- Establece la cooperación técnica para los estudios de los países que estarán involucrados en la colaboración con Brasil.</li> <li>- Excluye la necesidad de aprobación de investigaciones por parte del país de origen</li> <li>- excluye la obligatoriedad de suspensión del ensayo por sospecha de riesgo o daño</li> <li>- remuneración de participantes de ensayos clínicos.</li> </ul> |
| 2015       | Define los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, aplicables también a productos de terapia avanzada en investigación. | ANVISA   | RDC N° 9/2015             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimientos y requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.</li> <li>- Directrices para la conducción de estos estudios, incluyendo la presentación del Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamentos</li> <li>- Requisitos para la presentación del DDCM</li> </ul>   |

|      |   |   |
|------|---|---|
| 2018 | <p>ANVISA</p> <p>RDC 214/2018</p> <p>Criterios para la fabricación, control de calidad y requisitos de autorización de productos de terapias avanzadas en Brasil.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establece documentación y archivos para cada tipo de ensayo clínico.</li> <li>- Disposiciones para las buenas Prácticas en Células Humanas en investigaciones y terapias.</li> <li>- Establece criterios mínimos para las operaciones que involucran la fabricación de producto.</li> </ul>        |
| 2018 | <p>ANVISA</p> <p>RDC 260/2018</p> <p>Define los procedimientos y requisitos regulatorios para la realización de ensayos clínicos con productos de terapia avanzada.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establece las reglas para la realización ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada.</li> </ul>   |
| 2019 | <p>ANVISA</p> <p>Marco regulatoria para Buenas prácticas de fabricación de medicamentos en Brasil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo de calidad.</li> <li>- interna cionalización de ensayos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sustituye a la RDC 17/10</li> <li>- Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica, PIC/s.</li> <li>- Desarrollo y seguimiento de POEs</li> <li>- Control medio ambiente</li> <li>- Infraestructura y equipos</li> <li>- Cadena de suministros</li> <li>- Mantenimiento y revisiones</li> </ul> |
| 2020 | <p>ANVISA</p> <p>RDC N° 338/202</p> <p>Regula la investigación clínica, el</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- registro de productos de terapias avanzadas.</li> </ul>  |

|      |  |        |  |  |
|------|--|--------|--|--|
|      | registro sanitario y el uso de terapias avanzadas, incluyendo CAR-T, estableciendo estándares de seguridad y eficacia. |        |  | - Prevé comprobar la eficacia, seguridad y calidad de terapias avanzadas para su uso y comercialización en Brasil. |
| 2022 | Aprobación primera terapia Car T en Brasil a cargo de la empresa, Novartis Biociências S.A.                            | ANVISA | Aprobación Kymriah como terapia en Brasil a cargo de la empresa Novartis Biociências S.A.                    | - Registro de terapia avanzada Kymriah (Tisagenlecleucel - CTL019) en Brasil, febrero 2022.                        |
| 2022 | Aprobación primera terapia Car T en Brasil a cargo de la empresa, Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA.                     | ANVISA | Aprobación Carvykt como terapia en Brasil a cargo de la empresa Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA.             | - Registro de terapia avanzada Carvykt (ciltacabtageno autoleucel) en Brasil, marzo 2022.                          |
| 2022 | Aprobación primera terapia Car T en Brasil a cargo de la empresa, Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA          | ANVISA | Aprobación Yescarta como terapia en Brasil a cargo de la empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA | - Registro de terapia avanzada Yescarta® (axicabtageno ciloleucel) en Brasil, octubre 2022.                        |
| 2023 | Proporciona directrices  | ANVISA | Buenas prácticas de  | - Manufactura de terapias avanzadas  |

adicionales sobre manipulación, producción y aplicación clínica de las terapias avanzadas.

fabricación de productos de terapia avanzada.

- Normativa para la producción de terapias avanzadas.
- Control y monitoreo de productos
- Buenas prácticas de fabricación de medicamentos
- Armonización de criterios regulatorios
- Producción de tratamientos celulares .

---

### 9.2.2. MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN MEXICO

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) tiene un papel importante en el desarrollo de bioterapéuticos, dado que se encarga de la regulación en la producción de cualquier producto o tratamiento médico dentro del país, además de la regulación de los productos producidos en otros países que van a ingresar al mercado nacional (102)

En febrero de 2023, la COFEPRIS autorizó el primer permiso de importación del vector empleado para la modificación genética de los linfocitos T para la formación de células CAR-T empleadas en pacientes que padecen leucemia en una primera fase de investigación. Lo anterior se dio mediante la vinculación entre la empresa ImmunoACT y México, la cual se realizó a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores en colaboración con el Instituto Politécnico Nacional (IPN) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas de Nutrición Salvador Zubirán (102,103) .

Esta sería la segunda investigación clínica que se realiza en el país, dado que el 20 de febrero la agencia regulatoria informó sobre el permiso otorgado a la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) para emplear un ensayo que buscaba comprobar la seguridad de la terapia avanzada(104).

Se propone que la vinculación de diferentes empresas e instituciones pueden hacer que en México se desarrollen y produzcan nuevas terapias para enfermedades hemato-oncológicas como el empleo de células CAR-T. Actualmente, han empezado a surgir grupos de investigación en instituciones como el IPN, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y la Universidad Autónoma de Nuevo León, los cuales han empezado a generar conocimiento sobre los diferentes procesos en la producción de células CAR-T. Esta intervención terapéutica representa un avance en la medicina, dado que brinda una capacidad para adaptar y potenciar el sistema inmunológico de los pacientes que padecen este tipo de enfermedades(105)

Pese a que el empleo de células CAR-T no se está regido bajo un marco regulatorio actualmente, la terapia avanzada está regulada a través de un conjunto de normas, leyes y disposiciones que han sido emitidas por instituciones como la Secretaría de Salud (SSA), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y el Consejo Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) (Tabla 5).

***TABLA 5. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en México (106–108).***

| <b>Año</b> | <b>Norma/Ley</b>   | <b>Institución</b>                                   | <b>Ámbito de Aplicación</b>   |
|------------|--|--|---|
| 1987       | Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud | Secretaria de Salud (SSA)<br>COFEPRIS<br>CONBIOÉTICA | Establece los requisitos para la investigación en humanos, incluyendo terapias avanzadas. |
| 1994       | Ley General de Salud   | Secretaria de Salud (SSA)                            | Regulación de investigación y uso clínico de terapias, así como la protección de sujetos. |
| 1998       | Reglamento de insumos para la Salud                            | COFREPRIS  | Regula el registro sanitario de medicamentos, incluidos los de terapia avanzadas          |

|      |   |   |  |
|------|---|---|--|
| 2005 | Ley de Bioseguridad de OGM (LBOGM)        | Secretaría de Salud (SSA)<br>CIBIOGEM/<br>SEMARNA | Regula el uso de organismos genéticamente modificados en investigación y liberación.                                       |
| 2005 | Comités de Ética e Investigación en Salud | CONBIOÉTICA                                       | Revisión ética de protocolos con intervención genética en humanos.   |
| 2012 | NOM-012-SSA3-2012                         | Secretaria de Salud (SSA)                         | Establece los criterios para la ejecución de investigación en seres humanos.   |
| 2015 | NOM-059-SSA1-2015                         | Secretaria de Salud (SSA)<br>COFEPRIS             | Regula las buenas prácticas de fabricación para medicamentos biotecnológicos.  |
| 2021 | NOM-EM-001-SSA1-2021                      | COFEPRIS  | Regula las buenas prácticas de fabricación de productos biológicos, incluidos los de terapia avanzada en ensayos clínicos. |

### 9.2.3. MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN ARGENTINA

En Argentina, la regulación de la terapia avanzada se encuentra en el proceso de consolidación de acuerdo con los avances científicos y los estándares internacionales. Las normativas vigentes hasta el momento están diseñadas para supervisar cada etapa del desarrollo de estos productos, desde la investigación preclínica y los ensayos clínicos que se llevan a cabo, hasta su eventual autorización para uso terapéutico. Por ello, instituciones como la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación y Comités de Ética desempeñan un papel fundamental en la evaluación y autorización de estas terapias (Tabla 6).

***TABLA 6. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en Argentina (109,110).***

| <b>Año</b> | <b>Norma/Ley</b> | <b>Institución</b> | <b>Ámbito de Aplicación</b> |
|------------|------------------|--------------------|-----------------------------|
|------------|------------------|--------------------|-----------------------------|

|      |  |   |  |
|------|--|---|--|
| 2007 | Resolución 610 de 2007   | Ministerio de Salud   | Establece los requisitos éticos, legales y técnicos que deben cumplirse para llevar a cabo investigaciones en seres humanos. |
| 2011 | Disposición ANMAT No. 7069 de 2011                                       | ANMAT   | Regulación de estudios clínicos con medicamentos biológicos, incluidos los de terapia avanzada.                              |
| 2012 | Resolución 119 de 2012   | Instituto Nacional Central único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) | Establece normas para las buenas prácticas de elaboración y laboratorio para preparaciones celulares.                        |
| 2019 | Guía para la Investigación Clínica de Medicamentos en Terapias Avanzadas | ANMAT   | Guía específica para terapia avanzada, células y medicina regenerativa.  |

#### 9.2.4. MARCO NORMATIVO PARA TERPIA CAR-T EN COLOMBIA

Actualmente en el país se están desarrollando proyectos que buscan traer tecnologías avanzadas para combatir enfermedades hematooncológicas, como la terapia CAR-T por ejemplo el proyecto ingeniería de células CAR-T o el proyecto sobre la capacidad efectora desarrollada por “CAR-T cells” en el proceso de expansión, llevados a cabo por parte de Bernardo Camacho, gestor y director del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS) (111).

Sin embargo, esta terapia aún no está disponible en su versión comercial dado que no hay normatividad en el territorio, ni regulación para las terapias avanzadas, actualmente el director Bernardo Camacho ha venido trabajando en desarrollar los protocolos de GMP en cuanto a la

terapia respecta, para así realizar futuras alianzas con centros especializados con experiencia en unidades de trasplante de médula ósea del país, para elaborar los protocolos de los ensayos clínicos y así dar inicio a los primeros proyectos con células CAR-T (111).

Hasta la fecha, la regulación de la terapia avanzada se enmarca en el sistema normativo general que rige la investigación biomédica, la bioética y el uso de productos biotecnológicos en la salud, donde las entidades encargadas de regular estas actividades son principalmente el INVIMA, el Ministerio de Salud y los Comités de Ética en Investigación (Tabla 7).

***TABLA 7. Marco normativo y regulatorio para el empleo de terapia avanzada en Colombia (112–120)***

| <b>Año</b> | <b>Norma/Ley</b>                        | <b>Institución</b>                       | <b>Ámbito de Aplicación</b>   |
|------------|---|--|---|
| 1981       | Ley 23 de 1981                          | Congreso de la República                 | Establece normas sobre ética médica, regulando las prácticas experimentales en salud.                                   |
| 1993       | Resolución 8430 de 1993                 | Ministerio de Salud                      | Regula la investigación en seres humanos, incluyendo manipulación genética.   |
| 1997       | Resolución 3823 de 1997                 | Ministerio de Salud                      | Establece los requisitos para los Comités de Ética en Investigación en salud.   |
| 2010       | Ley 1374 de 2010                        | Congreso de la República<br>Min Ciencias | Fortalece el sistema nacional de ciencia, tecnología e innovación.  |
| 2014       | Decreto 1782 de 2014                    | INVIMA<br>MinSalud                       | Regula el registro sanitario de medicamentos biológicos y productos biológicos.   |
| 2015       | Ley 1751 de 2025 (Estatutaria de salud) | Congreso de la República                 | Reconoce la salud como derecho fundamental, permitiendo la inclusión de terapias innovadoras.                           |
| 2016       | Decreto N 1782 de 2014,                 | Congreso de la República                 | Regula biotecnología y bioseguridad, incluyendo OGM, con posible implicación en terapias avanzadas. Registro sanitario. |

|               |                                    |        |   |
|---------------|------------------------------------|--------|---|
| Act. continua | Guías de Buenas Prácticas Clínicas | INVIMA | Lineamientos técnicos para investigación con productos biológicos y terapia avanzada. |
| 2023          | Resolución No. 2023000822          | INVIMA | Autorización de desarrollo del primer estudio clínico con terapia avanzada.           |

Los resultados analizados previamente ponen en evidencia y reafirman el potencial terapéutico que representan las células CAR-T en el tratamiento de diversas enfermedades hemato-oncológicas, con mayor énfasis en algunos pacientes con neoplasias refractarias o en recaída, para quienes las opciones terapéuticas convencionales resultan ser ineficaces. La capacidad de estas células para reconocer y eliminar específicamente células tumorales ha marcado un hito en la medicina, debido a los resultados novedosos obtenidos, donde se han observado altas tasas de remisión completa en patologías como ALL, DLBCL, entre otras (35,98–102).

Comparada con las terapias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia, el aporte más innovador es la especificidad que se logra con la misma, además se considera que sus beneficios pueden persistir durante décadas, dado que las células pueden sobrevivir en el paciente a largo plazo conservando su capacidad para destruir las células cancerosas. En la actualidad, está terapia se encuentra avalada, para su uso en pacientes que han recibido terapia convencional y estas no han sido curativas(121)

A pesar de los avances científicos y los resultados prometedores en el uso de terapias con células CAR-T, su desarrollo y aplicación en América Latina, incluida Colombia, enfrenta importantes desafíos. Uno de los principales obstáculos es la ausencia de un marco normativo integral y específico que regule su uso de forma adecuada, lo cual no solo dificulta la implementación segura

de estas terapias innovadoras, sino que también restringe el acceso de los pacientes a tratamientos potencialmente salvadores.

En este contexto, es fundamental que los gobiernos, las entidades regulatorias y el sector salud trabajen de manera coordinada para establecer normas claras, éticas y actualizadas que fomenten la investigación, desarrollo y producción de terapias celulares en la región. Instituciones nacionales como el Instituto Nacional de Salud podrían desempeñar un papel clave en su implementación, impulsando estudios clínicos que evalúen su eficacia y seguridad. Asimismo, el INVIMA podría autorizar el uso preliminar de estas terapias en pacientes seleccionados, lo que permitiría avanzar hacia una etapa de evaluación clínica en términos de costos, efectividad y viabilidad dentro del sistema de salud colombiano.

La implementación efectiva de la terapia con células CAR-T no solo representa un avance para la investigación y la biomedicina, sino también un compromiso con la salud, innovación y la oportunidad de que los pacientes puedan acceder a tratamientos de calidad que les permita una remisión completa.

## **10. DISCUSIÓN**

Las terapias médicas avanzadas (MTAs), que incluyen la terapia avanzada, celular y tisular, representan uno de los avances más significativos de la biomedicina contemporánea, al ofrecer tratamientos altamente personalizados con potencial curativo para enfermedades previamente intratables (122). Dada su complejidad biológica, técnica y ética, las principales agencias regulatorias del mundo han desarrollado esquemas normativos robustos para su evaluación, aprobación y vigilancia en todas sus etapas, desde la investigación y desarrollo, hasta la autorización de comercialización y post-comercialización (19).

Entre estas agencias, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se destaca por contar con un procedimiento centralizado que permite la aprobación de productos de terapias avanzadas en toda la Unión Europea a través de una única autorización. Además, posee un Comité de Terapias Avanzadas (CAT), especializado en la evaluación científica de MTAs, lo que facilita una regulación eficiente, uniforme y basada en evidencia (19).

En paralelo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha desarrollado un modelo regulador flexible y proactivo, que incluye vías rápidas de aprobación como el programa de Designación de Terapia Avanzada Regenerativa (RMAT), para productos con potencial terapéutico significativo(123)

Este escenario pone en evidencia la necesidad de avanzar hacia un proceso de armonización regulatoria y científica en América Latina, particularmente en los medicamentos de terapias avanzadas (MTAs). La falta de uniformidad normativa entre los países de la región ha generado barreras significativas que limitan el desarrollo, la evaluación y la comercialización de estas terapias, y, en consecuencia, retrasan el acceso oportuno de los pacientes a tecnologías biomédicas altamente innovadoras (123) .

Frente a esta situación, se plantea la necesidad de establecer una entidad técnica descentralizada que integre a una asociación de países de la región. Esta entidad actuaría como un Comité Gestor de medicamentos y productos biológicos, con la capacidad de ofrecer asesoría científica especializada, apoyo técnico en la elaboración de protocolos y procedimientos, y asistencia regulatoria en la evaluación de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada. Además, dicha instancia podría facilitar la designación de medicamentos huérfanos destinados al tratamiento de enfermedades poco comunes, en concordancia con las guías

internacionales de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (122,123)

Esta estructura permitiría establecer criterios técnicos comunes para la definición, clasificación y evaluación de las MTAs, además de coordinar la creación de un Comité Regional de Terapias Avanzadas, que se encuentre conformado por expertos multidisciplinarios, y así, implementar mecanismos de reliance y reconocimiento mutuo de decisiones regulatorias entre agencias nacionales. También, fomentar la cooperación en ensayos clínicos multinacionales, promover la armonización de requisitos regulatorios y fortalecer la formación técnica continua de los evaluadores regionales. En términos éticos, permitiría generar directrices regionales centradas en la protección de los derechos de los pacientes, la equidad en el acceso y la sostenibilidad del sistema sanitario.

En conjunto, estas acciones favorecen una regulación más coherente, eficiente y solidaria, con la capacidad de responder a los desafíos tecnológicos actuales y garantizar el acceso a terapias avanzadas en América Latina, dado que, aunque cada país cuenta con una regulación vigente en ensayos clínicos y productos biotecnológicos, falta generar normatividad específica de terapias avanzadas que permitan avanzar en la implementación de estas terapias en los diferentes países.

Ahora, a nivel Latinoamérica encontramos legislaciones que rigen las direcciones de salud y de productos biológicos en cada país o de terapias avanzadas. Por ejemplo, en Brasil tenemos el órgano de control de la ANVISA que permite la realización de ensayos clínicos en México, la Cofepris. En Argentina el ANMAT con la regulación de terapias y en Colombia encontramos el INVIMA que se encarga de los lineamientos técnicos para la investigación con productos y medicamentos biológicos.

Todos los países de la región incluidos en esta revisión contienen marcos normativos vigentes en ensayos clínicos e investigación con humanos, definiciones de terapias avanzadas y investigación activa en CAR-T el único país con terapia avaladas en CAR-T en brasil por medio del órgano de control anvisa lo que se destaca como autoridad sanitaria regional con mayor experiencia en terapias avanzadas, dado que tiene un área y normativa específica para la evaluación y regulación de los MTAs. Se resalta que la ANMAT tiene la normativa para autorizar las cuatro categorías de los MTAs (toma la clasificación de EMA). Por lo tanto, se considera a la ANMAT como la segunda autoridad de referencia a nivel de la región. Es importante considerar que la ANVISA, ANMAT y el ISP son autoridades de referencia nivel IV, y como autoridades competentes en regulación sanitaria están adaptándose a los cambios según el avance de la ciencia.

## **11. PROPUESTA DE IMPLEMENTACIÓN DE CÉLULAS CAR-T EN COLOMBIA**

Para Colombia el primer paso es regular y definir el concepto de terapia avanzada y en especial de células CAR-T como producto biológico, dando inicio a una normativa a partir de una definición clara, por lo cual es necesario un proceso de convergencia entre las diferentes terminologías y definiciones a las que se le podrían retribuir el concepto.

Por ello, se propone que bajo la normativa Colombia se genere una línea de diferencia entre medicamento biológico y producto biológico siguiendo las consideraciones del “Documento técnico terapias avanzadas propuesta normativa para Colombia” logrando la modificación de esta definición a través del “Decreto 1782/ 2014”/ (Tabla 8), como se encuentra descrita en la FDA: “Los productos biológicos incluyen una amplia gama de productos, como vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alergénicos, células somáticas, terapia avanzada, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes” y pueda ser incluidas en normativa colombiana para establecer los

requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica en el trámite del registro sanitario (117,118).

También es necesario dar inicio a una regulación sanitaria de la terapia CAR-T que sea adaptable a las necesidades y contextos sociales del país y que permitan el acceso a la población colombiana en general, por medio del sistema general de salud, esto puede lograrse por medio de la certificación de laboratorios en terapia celular, crear una guía técnica en bioseguridad y farmacovigilancia que esté relacionada con el uso de la terapia celular en el país. A su vez establecer una red a nivel nacional de instituciones avaladas en terapia celular. Esto permitirá un enfoque basado en el beneficio terapéutico potencial y facilitará la aprobación del registro sanitario lo que permitirá el uso clínico del producto en pacientes (112,116).

*TABLA 8. Propuesta normativa para el empleo de células CAR-T en Colombia*

| <b>NORMATIVA</b>   | <b>PROPUESTA DE NORMATIVA</b>  | <b>JUSTIFICACIÓN</b>  |
|--|--|---|
| <p>- <b>Decreto 1782 de 2014</b></p> <p>Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario</p> | <p>- TÍTULO I: Disposiciones Generales</p> <p>Art 3: Definiciones Medicamentos biológicos: Derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal {como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son</p> | <p>DOCUMENTO TÉCNICO TERAPIAS AVANZADAS PROPUESTA NORMATIVA PARA COLOMBIA</p> <p>Los productos de terapias celulares avanzadas no deben considerarse como medicamentos biológicos, desde su composición hasta su aplicación, dado que los medicamentos se utilizan para varios pacientes en la población con la misma patología</p> |

---

|  |   |
|--|---|
| obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de DNA recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos. | mientras que un producto de terapia celular se diseña específicamente para un paciente de acuerdo con sus necesidades (118).  |
|  | Establecer la categorización de productos biológicos y derivados de células y tejidos, así como revisar la categorización establecida en las normas actuales como por ejemplo el Decreto 4725 de 2005, Decreto 2493 de 2994, entre otros (118). |

---

Una vez, se haya constituido un marco normativo sólido que fomente la implementación de la terapia CAR-T en Colombia, se puede dar paso a mayores investigaciones en el país, como la orientación de investigaciones enfocadas en nuevos receptores ampliando así los objetivos terapéuticos. Adicionalmente pueden realizarse análisis con respecto a los antígenos de mayor prevalencia en el país para así llegar a contrarrestar las tasas de mortalidad derivadas de enfermedades hemato-oncológicas. Por último, es importante realizar investigaciones relacionadas con la efectividad de la terapia CAR-T con respecto a las terapias convencionales, en aras de analizar los beneficios terapéuticos dentro de la población colombiana.

### **11.1. CONSIDERACIONES NORMATIVAS DE LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T**

Para Colombia, la adopción de un marco normativo específico y armónico es una prioridad para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de estas terapias. Por ello, se recomienda:

- Crear una regulación específica para la inscripción y reinscripción de MTAs, incluyendo una definición clara y su clasificación siguiendo los lineamientos de la EMA.

- Incorporar directrices internacionales (ICH, FDA, Health Canada) para los requisitos de calidad, seguridad y eficacia.
- Adoptar el principio de "*Reliance*", reconociendo autorizaciones y certificados de GMP emitidos por agencias de referencia, lo que reduciría tiempos de evaluación y facilitaría el acceso a estas terapias en enfermedades raras o altamente prioritarias.
- Fortalecer la capacidad de farmacovigilancia nacional y crear un comité especializado en terapias avanzadas para apoyar el análisis científico durante todo el ciclo de vida del producto.

## **11.2. CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA TERAPIA CAR-T EN COLOMBIA**

El desarrollo e implementación de terapias avanzadas y, particularmente, de las terapias con células CAR-T, plantea una serie de desafíos éticos que deben ser cuidadosamente abordados para garantizar la protección de los pacientes y el respeto pleno de sus derechos fundamentales.

La aplicación de terapia CAR-T en Colombia presenta desafíos éticos importantes para una implementación adecuada, que se rija en la política de ética, bioética e integridad científica en Colombia. (155)

En primer lugar, el respeto por los sujetos potenciales en la autonomía del paciente que exige asegurar un proceso de consentimiento informado que sea claro, comprensible y continuo, adaptado al contexto clínico educativo de cada individuo, con exactitud del propósito, métodos, riesgos, beneficios y alternativas a la investigación (). En segundo lugar, el principio de justicia impone la necesidad de evitar desigualdades en el acceso a estas terapias, cuyo elevado costo y disponibilidad restringida pueden generar barreras de acceso, especialmente en países con sistemas

de salud fragmentados(124). Asimismo, debe garantizarse una representación equitativa en los ensayos clínicos, evitando la exclusión sistemática de poblaciones vulnerables. En relación con los principios de beneficencia y no maleficencia, resulta indispensable realizar una evaluación rigurosa de la relación entre beneficios terapéuticos y riesgos potenciales, considerando los efectos adversos graves documentados en pacientes tratados con CAR-T, como el síndrome de liberación de citocinas, las toxicidades neurológicas y las infecciones severas. Finalmente, el principio de transparencia exige que los resultados de los estudios clínicos sean publicados de forma completa y abierta, y que las decisiones clínicas y regulatorias se fundamenten en evidencia científica sólida (156).

La cuestión de la equidad y el acceso representa uno de los mayores retos en la implementación de terapias CAR-T. El elevado costo de tratamientos CAR-T, y su limitada disponibilidad en centros especializados, pueden exacerbar las desigualdades en salud existentes. Por ello, es fundamental que las políticas públicas garanticen su incorporación progresiva en los sistemas de salud, con criterios de priorización basados en la necesidad médica, la probabilidad de beneficio clínico, la tolerancia del paciente al tratamiento, el apoyo familiar y el agotamiento de las opciones terapéuticas convencionales (124,125).

Por último, la aplicación legislativa del principio de responsabilidad por la razonabilidad que debe guiar las decisiones regulatorias y de cobertura. Esto implica que dichas decisiones se fundamenten en razones públicas justificables como evidencia científica, principios éticos y valores sociales y que sean adoptadas mediante procesos participativos, transparentes y sujetos a revisión. Solo así se podrá garantizar una toma de decisiones justa, ética y socialmente responsable en el contexto de las terapias avanzadas.

## 12. CONCLUSIONES

- El tratamiento con células CAR-T representa uno de los avances más significativos en la medicina oncológica moderna, dado que ofrece una alternativa altamente específica y personalizada para el tratamiento de enfermedades hemato-oncológicas. El desarrollo de este tipo de terapias ha permitido ampliar las posibilidades terapéuticas en pacientes con leucemias y linfomas refractarios, generando nuevas líneas de investigación sobre inmunoterapia celular y genética.
- Se propone un modelo de implementación gradual normativo que como primer paso considere la definición directa de CAR T cell como producto biológico en Colombia, a partir del **Decreto 1782 de 2014** regulando el ingreso al sistema de ensayos clínicos, y para su creación de registro sanitario.
- La construcción de un marco normativo específico para las terapias avanzadas en Colombia no solo es urgente, sino estratégica para garantizar estándares adecuados de seguridad, eficacia y calidad en un campo en constante evolución. La implementación de una regulación propia, con definiciones precisas y una clasificación alineada con organismos internacionales que permita permitiría establecer una base jurídica sólida que favorezca la incorporación responsable de estas tecnologías. La integración de directrices técnicas de agencias como la ICH, FDA y Health Canada fortalecería la rigurosidad de los procesos de evaluación, mientras que la adopción del principio de *reliance* facilita el acceso oportuno a terapias para enfermedades de alto impacto. Adicionalmente, el fortalecimiento de la farmacovigilancia nacional y la conformación de un comité técnico especializado aportarían capacidad institucional para acompañar el ciclo de vida completo de estos productos. Esta propuesta normativa, por tanto, no solo busca cerrar brechas regulatorias,

sino también posicionar al país en la vanguardia de la regulación biomédica en América Latina, con un enfoque centrado en la ciencia, la equidad y el interés público.

- Es fundamental fomentar la investigación local orientada al diseño de nuevos receptores CAR, con el fin de ampliar el espectro terapéutico hacia otras patologías más allá de las actualmente tratadas. Asimismo, resulta prioritario estudiar los antígenos tumorales más prevalentes en la población colombiana para desarrollar terapias más específicas y efectivas. Además, se destaca la necesidad de realizar estudios comparativos que evalúen la eficacia de las células CAR-T frente a los tratamientos oncológicos convencionales, y de estructurar estrategias que posibiliten la realización de ensayos clínicos de fase I y II con participación nacional, lo cual contribuiría al fortalecimiento de la capacidad científica y clínica del país en el campo de la inmunoterapia avanzada.

### **13. PERSPECTIVAS**

Las terapias avanzadas son una de las fronteras más prometedoras de la medicina moderna, aunque también es una de las más complejas y controversiales, dado que su implementación requiere de un trabajo en conjunto entre la comunidad científica, las autoridades sanitarias y los pacientes. Colombia tiene el potencial y la oportunidad de participar en este tipo de investigaciones y ensayos clínicos, y así aprovechar sus beneficios para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen enfermedades cuyos tratamientos convencionales a veces no son suficientes.

La terapia con células CAR-T ha evolucionado como un tratamiento innovador para neoplasias hematológicas. En Colombia, instituciones como el IDBICS han iniciado con la investigación y futura aplicación de estas terapias, extendiendo su uso incluso a tumores sólidos, representando un avance notable en el paradigma actual del tratamiento oncológico. Sin embargo, la escasa automatización de los procesos de producción, incrementan significativamente los costos, además

de la complejidad de la infraestructura necesaria para estas terapias, lo cual limita su disponibilidad. La fabricación de estas terapias requiere infraestructura altamente especializada y personal capacitado, lo que ha frenado su desarrollo a nivel local. En este sentido, resulta fundamental promover iniciativas públicas y privadas que impulsen la creación de centros de producción y tecnologías accesibles, con el objetivo de reducir costos y democratizar el acceso a este tipo de tratamientos, por ejemplo la reducción de costos en CAR-T con la asociación con el hospital de Barcelona en la utilización de CAR-T académico y la capacitación del personal por medio de diferentes convenios con clínicas y universidades con experiencia en terapia CAR-T .

Adicionalmente, la terapia CAR-T más utilizada actualmente se basa en células autólogas, las cuales presentan similitudes moleculares entre las células CAR-T generadas y las células malignas, lo que puede reducir el porcentaje de eficacia del tratamiento. Lo anterior ha llevado a explorar nuevas alternativas, como el empleo de células asesinas (NK, del inglés Natural Killer) y células alogénicas que podrían superar estas limitaciones.

Finalmente, la inclusión efectiva de la inmunoterapia en Colombia requiere una mayor participación de los entes regulatorios, como el INVIMA y el Ministerio de Salud, dado que su intervención es clave para establecer marcos normativos que faciliten el desarrollo de investigaciones, evaluación de seguridad y eficacia, y eventual aprobación de estas terapias avanzadas. Por ello, a través de un esfuerzo coordinado entre instituciones académicas, científicas, gubernamentales y del sector salud, será posible iniciar una fase de introducción progresiva de la inmunoterapia en el país.

## **14. BIBLIOGRAFÍA**

1. Umair MM, Lai X, Xue Y, Yao H. Influence of CAR T-cell therapy associated complications. *Front Oncol.* 2025 Feb 20;15.

2. Global Cancer Observatory. Cancer (IARC) TIA 1. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory .
3. Chavez JC, Locke FL. CAR T cell therapy for B-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Jun;31(2):135–46.
4. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb;378(5):439–48.
5. Mehrabadi AZ, Ranjbar R, Farzanehpour M, Shahriary A, Dorostkar R, Hamidinejad MA, et al. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Feb;146:112512.
6. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018 May 31;19(1):5–18.
7. Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):e168–78.
8. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017 Mar;4:92–101.
9. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras Instituto Nacional de Cancerología.
10. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*. 2019 May 18;94(S1).
11. Jain T, Knezevic A, Pennisi M, Chen Y, Ruiz JD, Purdon TJ, et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3776–87.
12. Zhou J, Lei B, Shi F, Luo X, Wu K, Xu Y, et al. CAR T-cell therapy for systemic lupus erythematosus: current status and future perspectives. *Front Immunol*. 2024 Dec 19;15.
13. 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 Aug 10;3(95).
14. Shahani L, Singh S, Khardori NM. Immunotherapy in Clinical Medicine: Historical Perspective and Current Status. *Medical Clinics of North America*. 2012 May;96(3):421–31.
15. Damaris Lopera H., William Rojas M., Luz Elena Cano R., Beatriz Aristizábal B., Luis Miguel Gómez O. Linfocitos T e inmunidad celular. In: *Inmunología de Rojas 17a edicion*. 17th ed. 2015.
16. Shen Y, Voigt A, Leng X, Rodriguez AA, Nguyen CQ. A current and future perspective on T cell receptor repertoire profiling. *Front Genet*. 2023 Jun 20;14.
17. Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, Ahmed N, Hamieh M, Hegde M, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Jun 25;18(6):379–93.

18. Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Mar 17;17(3):147–67.
19. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 5;379(1):64–73.
20. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *Journal of Experimental Medicine*. 2024 Feb 5;221(2).
21. Abou-el-Enein M, Elsallab M, Feldman SA, Fesnak AD, Heslop HE, Marks P, et al. Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy. *Blood Cancer Discov*. 2021 Sep 1;2(5):408–22.
22. Denlinger N, Bond D, Jaglowski S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma. *Curr Probl Cancer*. 2022 Feb;46(1):100826.
23. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Molecular Therapy*. 2017 Jan;25(1):285–95.
24. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb 20;33(6):540–9.
25. Blache U, Popp G, Dünkel A, Koehl U, Fricke S. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2022 Sep 5;13(1):5225.
26. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16015.
27. Mahshid Akhavan Rahnama, Ameneh ShokatiAmeneh Shokati. Allogeneic CART progress: platforms, current progress and limitations. *Front Immunol*. 2025;16.
28. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua Á, Perales MÁ. Células CAR T: el futuro ya es presente. *Med Clin (Barc)*. 2019 Apr;152(7):281–6.
29. Silva GE. Avances en terapia génica en humanos: algunos conceptos básicos y un recorrido histórico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2022 Mar;33(2):109–18.
30. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb 8;6(1):53.
31. Shaw AR, Suzuki M. Immunology of Adenoviral Vectors in Cancer Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019 Dec;15:418–29.
32. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017 Dec 24;5(1):22.
33. Agarwalla P, Ogunnaike EA, Ahn S, Froehlich KA, Jansson A, Ligler FS, et al. Bioinstructive implantable scaffolds for rapid in vivo manufacture and release of CAR-T cells. *Nat Biotechnol*. 2022 Aug 24;40(8):1250–8.

34. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther.* 2022 Aug 5;29(8-9):1080-96.
35. Agliardi G, Dias J, Rampotas A, Garcia J, Roddie C. Accelerating and optimising CAR T-cell manufacture to deliver better patient products. *Lancet Haematol.* 2025 Jan;12(1):e57-67.
36. Abou-el-Enein M, Elsallab M, Feldman SA, Fesnak AD, Heslop HE, Marks P, et al. Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy. *Blood Cancer Discov.* 2021 Sep 1;2(5):408-22.
37. Reddy OL, Stroncek DF, Panch SR. Improving CAR T cell therapy by optimizing critical quality attributes. *Semin Hematol.* 2020 Apr;57(2):33-8.
38. Glienke W, Dragon AC, Zimmermann K, Martyniszyn-Eiben A, Mertens M, Abken H, et al. GMP-Compliant Manufacturing of TRUCKs: CAR T Cells targeting GD2 and Releasing Inducible IL-18. *Front Immunol.* 2022 Mar 24;13.
39. Brezinger-Dayana K, Itzhaki O, Melnichenko J, Kubi A, Zeltzer L at, Jacoby E, et al. Impact of cryopreservation on CAR T production and clinical response. *Front Oncol.* 2022 Oct 6;12.
40. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *Journal of Experimental Medicine.* 2024 Feb 5;221(2).
41. Gu X, Zhang Y, Zhou W, Wang F, Yan F, Gao H, et al. Infusion and delivery strategies to maximize the efficacy of CAR-T cell immunotherapy for cancers. *Exp Hematol Oncol.* 2024 Jul 26;13(1):70.
42. Maldonado Pérez N. Generación de una plataforma para la producción de células CAR-T alogénicas: estudios de eficacia y seguridad. [Granada]: Universidad de Granada; 2023.
43. Ren J, Zhang X, Liu X, Fang C, Jiang S, June CH, et al. A versatile system for rapid multiplex genome-edited CAR T cell generation. *Oncotarget.* 2017 Mar 7;8(10):17002-11.
44. Georgiadis C, Preece R, Nickolay L, Etuk A, Petrova A, Ladon D, et al. Long Terminal Repeat CRISPR-CAR-Coupled "Universal" T Cells Mediate Potent Anti-leukemic Effects. *Molecular Therapy.* 2018 May;26(5):1215-27.
45. Jo S, Das S, Williams A, Chretien AS, Pagliardini T, Le Roy A, et al. Endowing Universal CAR T-cell with Immune-Evasive Properties using TALEN-Gene Editing. 2021.
46. Ren J, Liu X, Fang C, Jiang S, June CH, Zhao Y. Multiplex Genome Editing to Generate Universal CAR T Cells Resistant to PD1 Inhibition. *Clinical Cancer Research.* 2017 May 1;23(9):2255-66.
47. Pavlovic K, Carmona-Luque Md, Corsi GI, Maldonado-Pérez N, Molina-Estevez FJ, Peralbo-Santaella E, et al. Generating universal anti-CD19 CAR T cells with a defined memory phenotype by CRISPR/Cas9 editing and safety evaluation of the transcriptome. *Front Immunol.* 2024 May 29;15.

48. Gautron AS, Juillerat A, Guyot V, Filhol JM, Dessez E, Duclert A, et al. Fine and Predictable Tuning of TALEN Gene Editing Targeting for Improved T Cell Adoptive Immunotherapy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Dec;9:312–21.
49. Song P, Zhang Q, Xu Z, Shi Y, Jing R, Luo D. CRISPR/Cas-based CAR-T cells: production and application. *Biomark Res*. 2024 May 31;12(1):54.
50. López-Cantillo G, Urueña C, Camacho BA, Ramírez-Segura C. CAR-T Cell Performance: How to Improve Their Persistence? *Front Immunol*. 2022 Apr 28;13.
51. Locke FL, Go WY, Neelapu SS. Development and Use of the Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Oncol*. 2020 Feb 1;6(2):281.
52. Jain MD, Bachmeier CA, Phuoc VH, Chavez JC. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 May;Volume 14:1007–17.
53. Weinkove R, George P, Dasyam N, McLellan AD. Selecting costimulatory domains for chimeric antigen receptors: functional and clinical considerations. *Clin Transl Immunology*. 2019 Jan 11;8(5).
54. Ong MZ, Kimberly SA, Lee WH, Ling M, Lee M, Tan KW, et al. FDA-approved CAR T-cell Therapy: A Decade of Progress and Challenges. *Curr Pharm Biotechnol*. 2024 Aug;25(11):1377–93.
55. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *Journal of Experimental Medicine*. 2024 Feb 5;221(2).
56. Novartis. Understanding KYMRIAH. 2024.
57. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). 2024. Yescarta.
58. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). 2025. Tecartus.
59. Diccionario de cáncer del NCI - NCI. Diccionario de cáncer del NCI - NCI. Breyanzi.
60. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb. Abecma ofrece una supervivencia libre de progresión sostenida en comparación con los regímenes estándar en líneas de tratamiento anteriores para el mieloma múltiple recidivante y refractario, según el seguimiento a largo plazo de KarMMa-3.
61. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA) . 2021. Abecma.
62. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson . CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel) Reduces Risk of Disease Progression or Death by 74 Percent in Earlier-Line Multiple Myeloma Treatment in the Landmark Phase 3 CARTITUDE-4 Study.
63. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021 Apr 6;11(4):69.

64. Aparicio C, Acebal C, González-Vallinas M. Current approaches to develop “off-the-shelf” chimeric antigen receptor (CAR)-T cells for cancer treatment: a systematic review. *Exp Hematol Oncol*. 2023 Aug 21;12(1):73.
65. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J*. 2023 May 17;13(1):82.
66. Vázquez Rodríguez A, Mendoza-Rincón JF. Células asesinas naturales con el receptor de antígeno quimérico (CAR-NK). *Nova*. 2021 Dec 23;19(37):11–24.
67. Edward R. Scheffer Cliff. High Cost of Chimeric Antigen Receptor T-Cells: Challenges and Solutions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*.
68. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Roldán-Isaza M. Células T CAR: proeza que traspassa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2018;34(4):1-10. .
69. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan 31;15(1):31–46.
70. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4099–102.
71. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor–transduced T cells. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2709–20.
72. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Jun 22;13(6):370–83.
73. Ghosh A, Smith M, James SE, Davila ML, Velardi E, Argyropoulos K V, et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nat Med*. 2017 Feb 9;23(2):242–9.
74. Prasad V. Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan 4;15(1):11–2.
75. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 16;371(16):1507–17.
76. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Nov 10;38(32):3794–804.
77. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1562–6.

78. Chen KH, Wada M, Pinz KG, Liu H, Lin KW, Jares A, et al. Preclinical targeting of aggressive T-cell malignancies using anti-CD5 chimeric antigen receptor. *Leukemia*. 2017 Oct 12;31(10):2151–60.
79. Feng J, Xu H, Cinquina A, Wu Z, Chen Q, Zhang P, et al. Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Apr 6;17(2):652–61.
80. Schubert M, Hoffmann J, Dreger P, Müller-Tidow C, Schmitt M. Chimeric antigen receptor transduced T cells: Tuning up for the next generation. *Int J Cancer*. 2018 May 27;142(9):1738–47.
81. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design. *Cancer Discov*. 2013 Apr 1;3(4):388–98.
82. Saito S, Nakazawa Y. CAR-T cell therapy in AML: recent progress and future perspectives. *Int J Hematol*. 2024 Oct 4;120(4):455–66.
83. Gao X, Liu J, Sun R, Zhang J, Cao X, Zhang Y, et al. Alliance between titans: combination strategies of CAR-T cell therapy and oncolytic virus for the treatment of hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2024 Aug 18;103(8):2569–89.
84. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1331–42.
85. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2024 Jan 2;65(1):14–25.
86. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Mar 3;19(3):185–99.
87. Min. Tic. Anexo 1.1 Marco de política y normativo.docx.
88. Fernandez AMR. Propuesta de implementación de la regulación sanitaria de medicamentos de terapia avanzada en el Perú . Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2024.
89. Fachel FNS, Schuh RS, Grudzinski PB, Teixeira HF, Baldo G, Matte U. Regulatory Framework, Challenges, and Initial Strategic Planning for Advanced Therapy Products (PTAs) Development in Brazil. *Ther Innov Regul Sci*. 2024 Jan 10;58(1):21–33.
90. Rippel JA, Medeiros CA de, Maluf F. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos e Resolução CNS 466/2012: análise comparativa. *Revista Bioética*. 2016 Dec;24(3):603–12.
91. WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. *Cell Tissue Bank*. 2010 Nov 4;11(4):413–9.
92. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – Anvisa. Anvisa aprueba norma específica de buenas prácticas de fabricación para productos de terapias avanzadas. 2023 Dec 21;

93. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa Nº 270, de 18 de janeiro de 2023. Estabelece diretrizes para boas práticas de fabricação de produtos de terapia avançada. Diário Oficial da União. 2023 Jan 18;Seção 1:12-14.
94. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Kymriah® (Tisagenlecleucel). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2024.31p.
95. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 338, de 9 de dezembro de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos de terapia celular. Diário Oficial da União. 2020 Dez 9;Seção 1:1-15.
96. Detalles del nuevo marco regulatorio GMP . ASMONTEC Salas Limpas. 2019 .
97. RDC 260/2018 Brasil: Brasil. Resolución de la Cámara de Registros y Drogas (RDC) No. 260, de 2018. Ministerio de Salud de Brasil. Diario Oficial de la Unión, 2018.
98. RDC 214/2018 Brasil: Brasil. Resolución de la Cámara de Registros y Drogas (RDC) No. 214, de 2018. Ministerio de Salud de Brasil. Diario Oficial de la Unión, 2018.
99. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Brasília: ANVISA; 2015. Disponível .
100. Rippel JA, Medeiros CA de, Maluf F. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos e Resolução CNS 466/2012: análise comparativa. Revista Bioética. 2016 Dec;24(3):603–12.
101. Salgueiro JB, Freitas CBD de. Regulación ética de la investigación en Brasil: el rol de control social. Revista Bioética. 2022 Jun;30(2):234–46.
102. Godínez-Victoria M, Ordoñez-Rodríguez AM, Robles-Chávez EA. Todas las piezas en su lugar: aplicación de la ciencia y tecnología en salud. Rev Divulg Científica IBIO. 17 de enero de 2024;6(1):163-163. .
103. C.V D Desarrollo de Medios, SA de. La Jornada. 2023 . La Jornada: Transfieren a México tecnología de nueva terapia contra el cáncer. .
104. Gómez-De León A, Alvarado-Navarro DM, Rodríguez-Zúñiga AC, Coronado-Alejandro EU. Perspectivas sobre la terapia CAR-T en México. Rev Mex Med Transfusional. 2022;14(S1):107-10. .
105. Bustamante Ogando JC. Terapia génica y terapia celular: potenciales y retos en México. Rev Mex Med Transfusional. 2022;14(S1):s111-112. .
106. Secretaria de gobernacion. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
107. México. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación; 1987.
108. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 14 de junio de 1992, Diario Oficial de la Federación.

109. Argentina. Ministerio de Salud. Resolución 610/2007, Entiéndanse comprendidas dentro del ámbito de competencia del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, a los fines de la aplicación de la Ley N° 24.193 (t.o. Ley N° 26.066), las actividades vinculadas con la utilización de células de origen humano para su posterior implante en seres humanos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Boletín Oficial de la República Argentina; 2007 May 31.
110. Argentina. Ministerio de Salud. Resolución 119/2012, Normas para las Buenas Prácticas de Elaboración y Laboratorio para Preparaciones Celulares. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Boletín Oficial de la República Argentina; 2012 Jun 06.
111. Consultorsalud. CONSULTORSALUD visita el IDCBS: diálogo con el Dr. Bernardo Camacho. 2024.
112. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Resolución No. 2023000822 de 2023.
113. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución Número 2378 de 2008, Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Bogotá: Diario Oficial; 2008.
114. Colombia. Decreto 1782 de 2014, Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.,.
115. Colombia. Ley 1751 de 2015, Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. Bogotá: Diario Oficial; 2015 Feb 16.
116. Colombia. Ley 1374 de 2010, Por medio de la cual se crea el Consejo Nacional de Bioética y se dictan otras disposiciones. Bogotá: Diario Oficial; 2010 Ene 08.
117. Colombia. Decreto 1782 de 2014, Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. Bogotá: Diario Oficial; 2014 Sep 18.
118. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución Número 3823 de 1997, Por la cual se crea La Comisión Asesora de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud y se dictan normas para regular las actividades de desarrollo científico en el sector salud. Santafé de Bogotá D.C.: Diario Oficial; 1997 Oct 23.
119. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución Número 008430 de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá D.C.: Diario Oficial; 1993 Oct 04.
120. Colombia. Ley 23 de 1981, Por la cual se dictan normas en materia de ética médica. Bogotá: Diario Oficial; 1981 Feb 18.
121. Mohanty R, Chowdhury C, Arega S, Sen P, Ganguly P, Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). Oncol Rep. 2019 Sep 24;

122. Anagnostou T, Riaz IB, Hashmi SK, Murad MH, Kenderian SS. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020 Nov;7(11):e816–26.
123. 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 Jan 19;15(1):47–62.
124. Comité de Ética en Investigación Científica – CEINCI Vicerrectoría de Investigación y Extensión Universidad Industrial de Santander. *Guía de los Aspectos Éticos para Ensayos Clínicos en Salud.* 2018;
125. MINISTERIO DE SALUD. Resolución Número 008430 de 1993, Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá D.C.: Diario Oficial; 1993 Oct 04.