

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T ANTI-BCMA ¿RESUELVE LA EVASIÓN INMUNE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE?

**DOES ANTI-BCMA CAR-T CELL THERAPY RESOLVE IMMUNE
EVASION IN MULTIPLE MYELOMA?**

Carmita Liliana Abril Bravo

Universidad Católica de Cuenca UCACUE, Ecuador

Carem Francelys Prieto Fuenmayor

Universidad Católica de Cuenca UCACUE, Ecuador

Terapia con Células Car-t Anti-bcma ¿Resuelve la Evasión Inmune en el Mieloma Múltiple?

Carmita Liliana Abril Bravo¹

carmita.abril.40@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0005-9606-7828>

Programa de Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular. Universidad Católica de Cuenca. Cuenca Ecuador Ecuador

Carem Francelys Prieto Fuenmayor

carem.prieto@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

Universidad Católica de Cuenca
Cuenca - Ecuador

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) constituye una neoplasia hematológica que se caracteriza por la proliferación sin control de células plasmáticas en la médula ósea. El tratamiento ha dado grandes avances a lo largo de estos últimos años, sin embargo, la mayoría de los pacientes han recaído volviéndose una enfermedad incurable, sobre todo en aquellos que desarrollan resistencia a los medicamentos convencionales. Un aspecto importante para que progrese la enfermedad es la evasión inmune por parte de las células tumorales, que les permite persistir en el microambiente tumoral a pesar de existir una respuesta inmunitaria. Esta revisión narrativa de la literatura de los mecanismos de escape inmune en mieloma múltiple analiza el efecto de la terapia CAR-T anti-BCMA, los desafíos y mecanismos de evasión después del tratamiento, para determinar estrategias que mejoren la eficacia de la terapia con células CAR-T anti BCMA frente a la disminución o pérdida de antígeno como estrategia de evasión después del tratamiento. En conclusión, la terapia con células T modificadas genéticamente, conocida como CAR-T (receptor quimérico de antígeno), ha surgido como un tratamiento prometedor en MM, en particular la terapia dirigida contra el antígeno BCMA (antígeno de maduración de células B). La focalización multiantigénica de las células CAR-T anti BCMA, con dominios de acción biespecíficos, o la combinación con otras terapias mejora las respuestas y la eficacia de la terapia.

Palabras clave: mieloma múltiple, células plasmáticas, receptor de antígeno quimérico, antígeno de maduración de linfocitos B

¹ Autor Principal

Correspondencia: liliabrilbravo1605@gmail.com

Does Anti-bcma Car-t Cell Therapy Resolve Immune Evasion in Multiple Myeloma?

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a hematological neoplasm characterized by the uncontrolled proliferation of plasma cells in the bone marrow. Treatment has made great strides in recent years, but most patients have relapsed, making it an incurable disease, especially in those who develop resistance to conventional drugs. An important aspect of disease progression is immune evasion by tumor cells, which allows them to persist in the tumor microenvironment despite an immune response. This narrative review of the literature on immune escape mechanisms in multiple myeloma analyzes the effect of anti-BCMA CAR-T therapy, the challenges and mechanisms of evasion after treatment, to determine strategies that improve the efficacy of anti-BCMA CAR-T cell therapy against antigen decline or loss as an evasion strategy after treatment. In conclusion, genetically modified T-cell therapy, known as CAR-T (chimeric antigen receptor), has emerged as a promising treatment for MM, particularly therapy targeting the BCMA (B-cell maturation antigen) antigen. Multi-antigen targeting of anti-BCMA CAR-T cells, with bispecific domains of action, or combination with other therapies improves responses and the efficacy of therapy.

Keywords: multiple myeloma, plasma cells, chimeric antigen receptor, b-cell maturation antigen

Artículo recibido 05 julio 2025

Aceptado para publicación: 07 agosto 2025



INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia maligna de células plasmáticas, debida a una proliferación monoclonal de células plasmáticas que da lugar a la producción de anticuerpos monoclonales y daño en órganos diana (Padala et al., 2021). La enfermedad se caracteriza por presentar los síntomas CRAB, que comprende la hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (Joshua et al., 2019). Según los datos de la OMS y GLOBOCAN 2022 el mieloma múltiple ocupa el puesto 21 de incidencia de tipos de cáncer, a nivel mundial afectando en mayor proporción a las poblaciones de Asia, Europa y Norte América. En Ecuador ocupa el puesto 19, donde la tasa de incidencia es de 30 888 de nuevos casos en ambos sexos, (13 890 en mujeres, y 16 998 en hombres) con una tasa de mortalidad determinada en 16 158 casos por año, y una prevalencia a 5 años de 4.1 por cada 100.000 habitantes (Cancer Site Ranking, n.d.). Es más común en hombres que en mujeres, e incide dos veces más en individuos de raza negra. La edad media de diagnóstico es de 69 años, y es poco común en menores de 40 años (Jameson et al., 2018).

El MM ha desarrollado estrategias de evasión y resistencia a los fármacos, con la proliferación descontrolada de las células plasmáticas malignas en la médula ósea, mutaciones genéticas o la eliminación de antígenos tumorales para escapar de objetivos especiales, etc. Por esta razón el análisis de las posibles estrategias de evasión ayudaría a la elaboración de medicamentos específicos para el tratamiento de MM (C. Wang et al., 2024).

El tratamiento con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) es una inmunoterapia alternativa con resultados alentadores en las neoplasias malignas de células B. En muchos pacientes prolonga la supervivencia y la remisión de la enfermedad aun cuando el tratamiento estándar ha fracasado (Teoh & Chng, 2021). La ventaja de la terapia CAR-T es el no reconocimiento de péptidos antigénicos por parte de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las células CAR-T se dirigen de manera directa a los antígenos sin la participación del MHC (Poojary et al., 2023).

El antígeno BCMA (antígeno de maduración de células B) es el objetivo más frecuente del tratamiento con células CAR-T para la terapia del MM. BCMA una proteína transmembrana, es conocida también como miembro 17 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRS17) (Cho et al.,



2018). Las células plasmáticas malignas suelen expresar niveles más altos de BCMA que las células plasmáticas normales (Carpenter et al., 2013).

El objetivo de esta revisión de la literatura es el análisis de los posibles mecanismos de evasión utilizados por las células del MM para resistir al tratamiento convencional y la ayuda que ofrece la terapia CAR-T en resolverlos, además de evaluar sus beneficios, limitaciones y nuevas estrategias de tratamiento.

Evasión Inmune en el Mieloma Múltiple

A pesar de que el sistema inmunitario elimina o mantiene de manera latente en etapas tempranas las células plasmáticas malignas, estas células evaden la eliminación inmunitaria llevando a la progresión a MM activo (Nakamura et al., 2020). Las células de MM utilizan varios mecanismos de evasión inmune, es posible que incluyan una expresión reducida de péptidos antigénicos tumorales, una expresión mejorada de ligandos inhibidores como el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y PD-L2, y el reclutamiento de células contrareguladoras como las células T reguladoras (Tregs) y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) (Rapoport, 2015). El sistema inmunológico humano está diseñado para detectar y eliminar células tumorales. Sin embargo, las células tumorales del mieloma múltiple han desarrollado diversas estrategias para evadir la vigilancia inmunológica:

Evasión inmunológica por el microambiente tumoral

El sistema inmunológico y el microambiente del huésped son importantes para el crecimiento de las células plasmáticas malignas. La interacción de las células de MM a través de factores solubles y moléculas de adhesión celular ayudan a la patogénesis de la enfermedad al activar vías de señalización que influyen de manera crítica en la inhibición de la apoptosis, la proliferación sostenida, la supervivencia y la migración de las células de MM. Además, estas vías se relacionan con la resistencia a fármacos quimioterapéuticos (Akhtar et al., 2020).

El TGF- β altera el efecto que normalmente las células inmunes deberían tener en condiciones normales a través de varias vías de señalización, disminuyendo la función de las células inmunes efectoras, formando un microambiente inmunosupresor (H. Y. Xue & Wei, 2024). La IL-10 tiene un efecto importante en el microambiente tumoral ya que está presente en los macrófagos asociados a tumores (TAMs) y los linfocitos T CD8⁺. La IL-10 una citocina inmunosupresora promueve la evasión del cáncer



de la vigilancia inmunitaria. Parece funcionar como un factor de proliferación de células de MM, así como el aumento de IL-10 se ha correlacionado con estadio avanzado de MM (Musolino et al., 2017).

Modulación de las células T y NK

El mieloma múltiple afecta tanto a las células T como a las células NK (células natural killer), indispensables para la respuesta inmunitaria. En el caso de las células T la reducción del número total de las células T CD4+, esto reduce la relación CD4:CD8, en paralelo con el aumento de las células T CD8+. Se observan también aumento de las células T colaboradoras como Th1 y Th17 (Leblay et al., 2020). Por otra parte, (Leone et al., 2020) describen una relación Th1/Th2 elevada en pacientes con MM recién diagnosticado y en la fase refractaria, relacionándose estrechamente con las características clínicas. Cantidades elevadas de IL-6, el factor de crecimiento transformante (TGF)- β y la IL-1 en el microambiente de la médula ósea promueve la polarización de las células T colaboradoras (Th17) produciendo y aumentando los niveles de IL-17 en MO y en la sangre periférica de pacientes con MM. La IL-17 induce el crecimiento de células de mieloma y la formación de colonias a través del receptor de IL-17 e inhibe la respuesta inmune Th1.

Las células NK han mostrado un papel fundamental en la actividad antimieloma. Es así, que se ha observado una disminución en la vigilancia de las células NK y la citotoxicidad contra el MM durante la evolución de la enfermedad por GMSI a etapas posteriores (Botta et al., 2021). En las primeras etapas de generación de tumor, las células NK reconocen las células tumorales y se activan, para luego destruirlas por medio de ADCC (citotoxicidad dependiente de anticuerpos), secretando citocinas y generando células NK de memoria. Sin embargo, la exposición prolongada de células NK a células del tumor, moléculas tumorales y células estromales educadas por tumores, incluidos fibroblastos, monocitos y macrófagos, permiten que las células NK se encuentren es estado inmunosupresor promoviendo el escape inmunológico del tumor y la metástasis (Wu et al., 2020).

Deficiencia en la presentación de antígenos:

Los tumores desarrollan mecanismos para evitar la eliminación inmunológica, es así como las nuevas células experimentan pérdida de antigenicidad, y/o pérdida de inmunogenicidad. La pérdida de antigenicidad se da mediante la adquisición de defectos en el procesamiento y presentación de antígenos o mediante la pérdida de antígenos tumorales que son provocados por falta de péptidos inmunogénicos



a ser presentados en el complejo péptido-MHC (Beatty & Gladney, 2015). La pérdida de inmunogenicidad se da debido a la acción de TGF- β que altera el efecto de las células inmunes, aumentando la expresión de moléculas inmunosupresoras (CTLA-4 e IL-10) lo que facilita la evasión inmune de los tumores (H.-Y. Xue & Wei, 2024).

Alteración del equilibrio de las células T reguladoras

El subgrupo de células T CD4 conocidas como células T reguladoras (Tregs) expresan el fenotipo CD4⁺CD25⁺Forkhead box P3⁺ y modulan tanto la tolerancia periférica, como las respuestas a antígenos extraños y tumorales (V. Radhakrishnan et al., 2024). Las células T regulan a la baja la expresión de CD80/CD86 en las células dendríticas a través de proteína 4 asociada a linfocitos T (CTLA-4), aumenta la expresión de PD-L1, favorecen la unión de células Treg a células dendríticas, disminuyen la secreción de IL-12 y obstaculizan la presentación de antígenos. Las células Treg producen granzima y matan a las células T efectoras e inducen células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) a través de la vía de la adenosina CD39/CD73. Chen et al., 2023). Aún no está claro el mecanismo de interacción de las células Treg con el microambiente del mieloma, pero se ha propuesto que las células Treg contribuyen a la progresión del mieloma a través de la secreción de interleucina (IL-10) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β) por mecanismos de dependientes de APRIL/TACI, la vía de adenosina CD79/CD73 y la inhibición directa de las células T efectoras (Joshua et al., 2021).

Células CAR-T Anti-BCMA en Mieloma Múltiple

Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) son células T autólogas que se extraen del paciente para ser modificadas genéticamente de tal manera que expresen receptores transmembrana que se dirijan a células tumorales de interés, posteriormente estas mismas células se vuelven a infundir en el paciente (Feins et al., 2019). El constructo CAR es una proteína transmembrana quimérica, combina la especificidad antigénica de un anticuerpo (producto inmunológico de las células B endógenas) con la capacidad de señalización, expansión y citotoxicidad de las células T endógenas. Por lo tanto, las células CAR-T funcionan reprogramando el sistema inmune del paciente para aprovechar su capacidad citotóxica (Ho et al., 2020).

Los CAR son receptores recombinantes que se dirigen a antígenos de la superficie celular nativos. Los CAR se unen a moléculas que no necesitan procesamiento de péptidos o expresión de HLA para ser



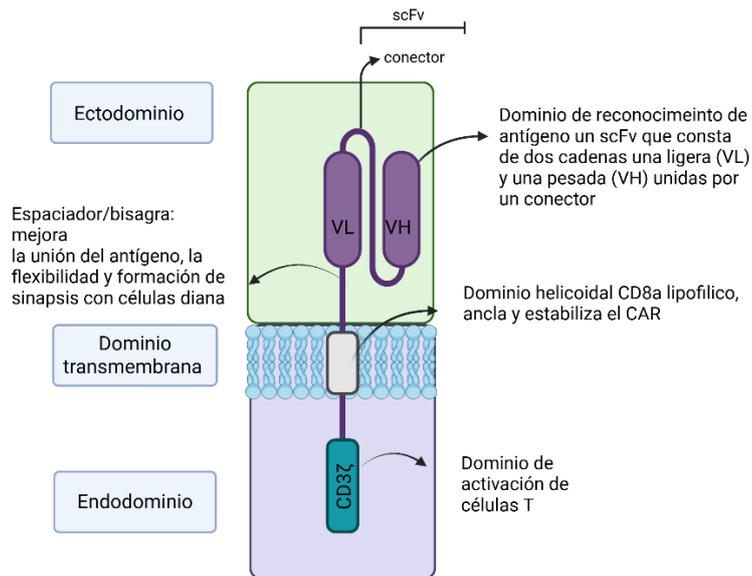
reconocidos, identifican antígenos en cualquier fondo de HLA, a diferencia de los TCR, que requiere coincidir con el haplotipo del paciente. Esto constituye una ventaja cuando la pérdida de la expresión de HLA es uno de los mecanismos que contribuyen a el escape del tumor de la inmunidad mediada por TCR (Yi et al., 2022).

Estructura de los CAR

El CAR consta de tres partes: un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. El dominio extracelular es una proteína de membrana expuesta a la membrana plasmática. El dominio extracelular consta de una región de reconocimiento de antígeno y una región bisagra. El dominio de reconocimiento de antígenos suele ser un fragmento variable monocatenario (scFv) conformado por regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) de inmunoglobulinas y se conectan a través de un conector flexible (Ramesh et al., 2023). La región bisagra o espaciador sirve como puente entre el dominio de reconocimiento del antígeno y el dominio transmembrana. Esta región bisagra al mejorar la flexibilidad del scFv, favorece el reconocimiento de los epítomos del antígeno objetivo pues reduce las limitaciones espaciales entre la cabeza del antígeno y el CAR. La señalización intracelular en las células T inicia por la participación de antígenos que activan el dominio intracelular del receptor de manera específica CD3z. La cadena zeta CD3 se encarga de la propiedad activadora de los CAR, y los correceptores como CD28 y 4-1BB ejercen propiedades coestimulantes. Fig.1. De esta manera el CAR promueve el reconocimiento de antígenos, la activación de las células T y la coestimulación (Sadelain et al., 2013).



Fig.1 Estructura general del receptor de antígeno quimérico CAR. Creado en <https://BioRender>

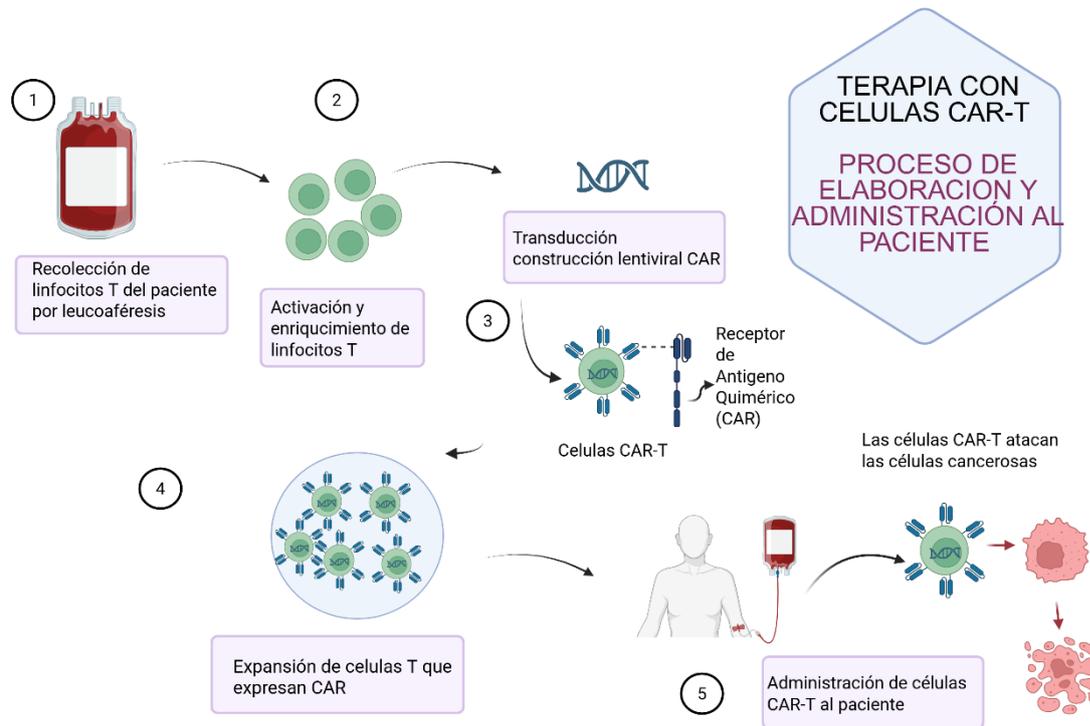


Receptor de antígeno quimérico CAR

Protocolo de terapia celular CAR-T

La fabricación de las células CAR-T comienza con una leucocitoaféresis para extraer sangre del cuerpo y separar los leucocitos, de esta manera las células serían autólogas evitando la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Luego estas células se activan, para posteriormente insertar el gen CAR en el genoma de las células T a través de métodos virales (transducción lentiviral) (Lu & Jiang, 2022). El siguiente paso es la expansión y purificación, y por último se realizan las pruebas de calidad celular y esterilidad. Posteriormente las células T transducidas se administran al paciente luego de un previo tratamiento con linfodepleción dos días antes, esto asegura una mayor expansión de células T (Zhao et al., 2018). Fig.2.

Fig. 2 Proceso de elaboración de células CAR-T. 1) Los linfocitos son recolectados del paciente mediante aféresis, 2) posteriormente se activan, para luego a través de 3) transducción lentiviral los linfocitos T expresen el receptor de antígeno quimérico CAR, obteniendo así las células CAR-T, las cuales se 4) expanden y 5) se administran al paciente. Creado en <https://BioRender.com>

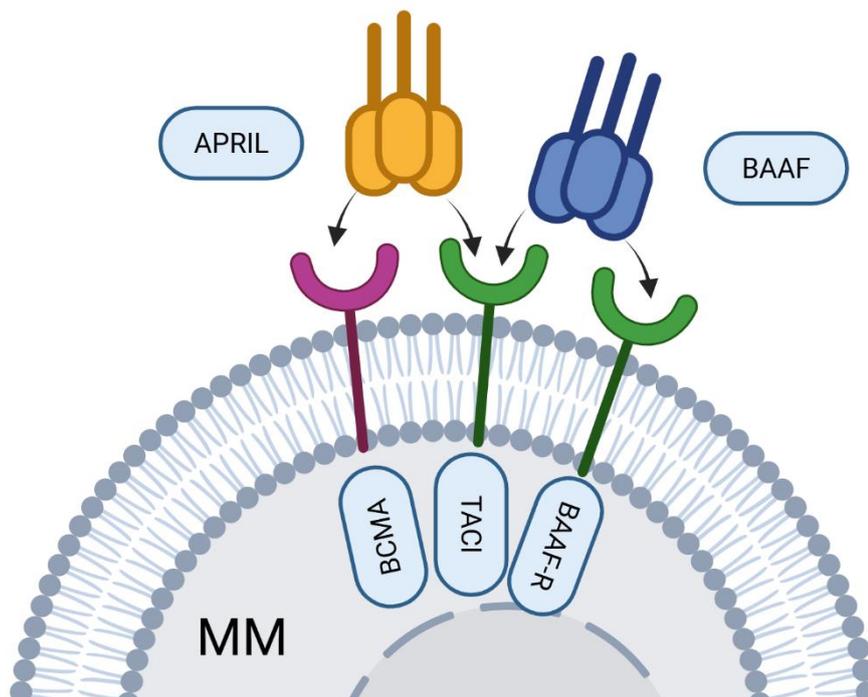


BCMA (B-cell maturation antigen)

El antígeno de maduración de células B (BCMA) es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), es responsable de la regulación de la supervivencia, proliferación y maduración de las células B. El antígeno de maduración de células B se expresa específicamente en los plasmablastos y las células madre diferenciadas, pero no en las células B de memoria, las células B vírgenes, las células madre hematopoyéticas CD34+ y otras células de tejido normal, el mRNA y proteínas de BCMA se expresan más en las células plasmáticas malignas que en las normales (Gagelmann et al., 2020). La sobreexpresión y la activación de BCMA están asociadas con progresión de MM en modelos preclínicos y humanos. Lo que lo convierte en objetivo terapéutico atractivo. A diferencia de CD138 que se consideraba el marcador tradicional de MM, BCMA se identifica fácilmente en la superficie celular aun cuando sean muestras congeladas o guardadas mediante citometría de flujo (Shah et al., 2020).

Sus ligandos son BAFF (factor activador de células B perteneciente al receptor de la familia TNF) y APRIL (ligando inductor de proliferación) ayudan a mantener la homeostasis de las células plasmáticas de larga duración (Rickert et al., 2011). En el MM, la unión de BAFF o APRIL a BCMA, activa varias vías de supervivencia y apoptóticas provocando proliferación de células MM y la inmunosupresión del ambiente de la médula ósea (Zhou et al., 2023). **Fig. 3**

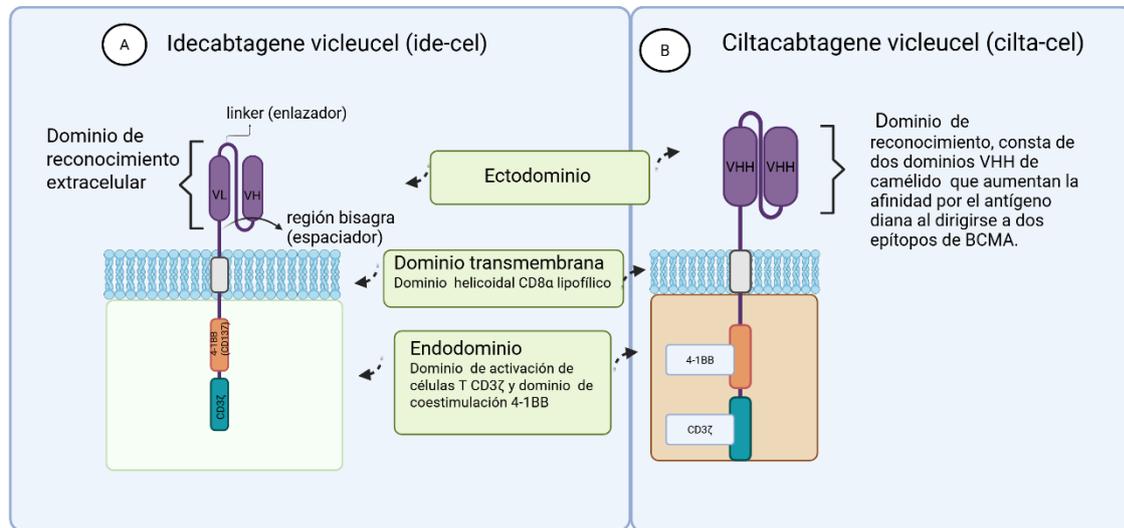
Fig. 3 Esquema de BCMA y TACI, ambos comparten los mismos ligandos activadores APRIL (ligando inductor de proliferación) y BAAF (factor activador de células B), que cuando se unen a sus receptores confieren crecimiento y supervivencia del MM. Creado en <https://BioRender.com>



Tratamientos con células CAR-T dirigidas a BCMA

Estas terapias han demostrado un potencial clínico considerable en el tratamiento del MM. Los tratamientos más avanzados incluyen:

Fig. 4. Estructura del receptor de antígeno quimérico A) idecabtagene vicleucel (ide-cel). CAR-T de segunda generación, el ectodominio formado por scFv antiBCMA (dominios VL y VH), B) Ciltacabtagene vicleucel (cilta-cel), el ectodominio comprende dos dominios VHH de camélido que se dirigen a dos epítomos de BCMA, dominio transmembrana y endodominio son parecidos en ambos. Creado en <https://BioRender.com>



Idecabtagene vicleucel (ide-cel): es un CAR-T de segunda generación (conocido también como bb2121). Está constituido por un receptor quimérico, una proteína multidominio que consiste en el scFv anti BCMA extracelular como dominio de reconocimiento de antígeno (dominio variable de cadena ligera, VL, y dominio variable de cadena pesada, VH) (Mancuso et al., 2025). El dominio intracelular comprende una molécula coestimuladora 4-1BB (CD137) unido a un dominio de activación de células T CD3 zeta (CD3 ζ). El scFv confiere especificidad al antígeno, los dominios transmembrana e intercelular se conectan mediante una bisagra CD8 alfa (CD8 α) humana, que da flexibilidad en la detección de epítomos, aumenta la producción de citoquinas y promueve la persistencia de células CAR-T, con el correspondiente efecto antitumoral amplificado del producto (Mann & Comenzo, 2022).

Principales ensayos con Idecabtagen vicleucel (ide-cel)

Se ha realizado el estudio KarMMA de fase 1, se administró una infusión única en dosis de 50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 , 800×10^6 células CAR-T positivas, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos tres líneas de terapias previas, el estudio informó las posibles toxicidades y se documentó la actividad antitumoral (Raje et al., 2019). La fase 2 del estudio KarMMA- 1 buscó confirmar la eficacia y seguridad, para lo cual se administró ide-cel de 150×10^6 , 450×10^6 células CAR-T positivas, se estableció el estado (enfermedad mínima residual) MRD-negativo en el 26% de los

pacientes tratados. En los efectos secundarios se informaron de tipo tóxicos, además hematológicos y síndrome de liberación de citocinas (Munshi, 2021).

El estudio de fase 2 KarMMa-2 evaluó Ide-cel en multicohortes, la cohorte 2a pacientes que progresaron antes de 18 meses posteriores al trasplante autólogo de células madre (TACM). La cohorte 2b con pacientes que progresaron antes de los 18 meses sin trasplante autólogo de células madre. La cohorte 2c pacientes que lograron una respuesta parcial a muy buena alrededor de 100 días después de TACM. Los resultados mostraron que ide-cel obtiene una mejor supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes con alta carga tumoral, con buen estado inmunitario basal y calidad de linfocitos T, y en pacientes con estado inmunitario basal y calidad de linfocitos menos favorables cuando la carga tumoral es baja y estable (Basudhar et al., 2024).

El ensayo de fase 3 KarMMa-3 comparó la acción de ide-cel versus regímenes estándar (DPd, DVd, IRd, Kd o EPd) en pacientes con mieloma múltiple resistente refractario que habían recibido de 2 a 4 regímenes previos. Como conclusión ide-cel registró respuestas más duraderas y profundas que con los regímenes estándar (Rodríguez Otero et al., 2023). El estudio multicéntrico KarMMa-4, abierto, de fase I y de un solo brazo analiza la acción de ide-cel en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, que tienen una enfermedad de alto riesgo, con anomalías citogenéticas (del(17p) y/o t(14,16), b2microglobulina sérica $\geq 5,5$ mg/L. Este ensayo está en desarrollo y se espera valorar tanto la seguridad como la toxicidad de la terapia (Usmani et al., 2020). La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) dio la aprobación en marzo de 2021 como terapia para pacientes con MM R/R después de 4 o más terapias previas, para idecabtagene vicleucel (Abecma, Bristol Myers Squibb), siendo la primera terapia celular aprobada por la FDA.(FDA, n.d.)

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel): Fig.5. Es una célula T de segunda generación formado por tres componentes principales, un ectodominio, un dominio transmembrana y un endominio. El ectodominio es el dominio de reconocimiento de antígenos, está formado de dos cadenas pesadas de llama (camélido) unido a un fragmento variable de cadena única (scFv) que se unen a dos epítomos de BCMA distintos, lo que le otorga una alta avidéz contra el BCMA humano (Chekol Abebe et al., 2022).



Principales ensayos con Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

El ensayo CARTITUDE-1 de fase 1b/2 evaluó Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) en pacientes con mieloma múltiple recidivante, refractario. Tras una sola infusión en una mediana de seguimiento de 18 meses se observó una tasa de respuesta global del 95% al 100%, y el perfil de seguridad detectó síndrome de liberación de citoquinas, ICANS y otras neurotoxicidades (Berdeja et al., 2021).

El ensayo de fase 2 CARTITUDE-2 es un estudio multicohorte que evalúa la seguridad y eficacia en diferentes poblaciones. La cohorte A en pacientes con 1-3 líneas de tratamiento y refractarios a lenalidomida, y en la cohorte B pacientes en recaída temprana antes de 12 meses del trasplante autólogo de células madre (TACM) o del inicio del tratamiento mielomatoso en caso de no realizarse el trasplante. Se observaron respuestas profundas y duraderas en ambas cohortes, la cohorte A muestra los posibles resultados de supervivencia a largo plazo y la cohorte B mostraría a largo plazo la eficacia duradera de cilta-cel. (Hillengass et al., 2023).

En la fase 3 de CARTITUDE-4 se recibieron pacientes con mieloma múltiple refractario a lenalidomida, que ya han recibido de una a tres terapias previas, para comparar cilta-cel con terapia estándar elegida por el médico. Como conclusión se determinó que cilta-cel presentó menor riesgo de progresión de la enfermedad o muerte que la atención estándar (San-Miguel et al., 2023).

El estudio de fase 3 aleatorizado CARTITUDE-5 está en proceso, ayudará a comparar la eficacia de la inducción de VRd (Bortezomib, lenalidomida y dexametasona) seguida de cilta-cel versus la inducción de VRd seguida de mantenimiento Rd (lenalidomida y dexametasona) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (NDMM), en aquellos que no se plantea TACM como terapia inicial. El ensayo está en desarrollo y se valorará la supervivencia libre de progresión como criterio principal. También la respuesta completa y la negatividad a la EMR, además de los efectos adversos (Dytfeld et al., 2021).

Desafíos y Mecanismos de Evasión de las Células CAR-T

A pesar de los avances, existen varios desafíos en el tratamiento con células CAR-T en mieloma múltiple:

Se ha evidenciado la expresión reducida o parcial de BCMA luego del tratamiento con células CAR-T dirigida a BCMA. Las gamma-secretasas escinden el BCMA de la superficie de las células MM

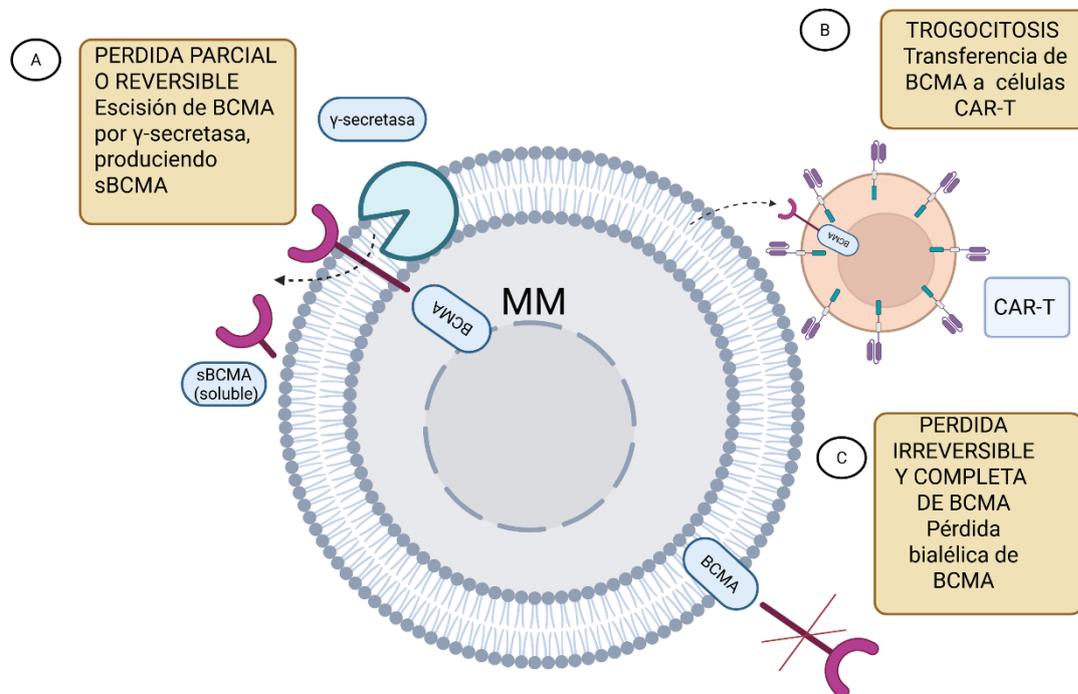


produciendo una expresión celular disminuida y el aumento de los niveles séricos de BCMA. Fig. 5. (A) Estos niveles altos de BCMA soluble circulante (sBCMA) perjudican la unión de anticuerpos anti-BCMA a las células MM in vitro, además de la reducción del antígeno objetivo en la superficie celular (Swan et al., 2024). La trogocitosis, Fig 5 (B), es otro mecanismo mediante el cual el antígeno diana se transfiere a las propias células CAR-T, produciendo destrucción de estas células provocando el tratamiento deficiente del MM y probables mecanismos epigenéticos evidenciados en otras neoplasias hematológicas (Hamieh et al., 2019).

Se puede dar la pérdida irreversible o completa cuando la pérdida bialélica de BCMA desencadena resistencia a la terapia con linfocitos CAR-T anti BCMA. Fig. 5 (C). El estudio de un paciente con resistencia a la terapia demostró en su análisis genético la eliminación de un alelo y una mutación en el segundo alelo que provocó un codón de terminación temprana, este defecto provocó la falta de proliferación de las células CAR-T después de la segunda infusión y quedó reflejado en la disminución de BCMA soluble en el suero del paciente (Samur et al., 2021). De igual manera, en otro estudio la disminución de la diana del antígeno es causada por la pérdida bialélica del gen TNFRSF17 que codifica BCMA, pues las mutaciones del dominio extracelular podrían inducir la pérdida de epítopos BCMA funcionales, afectando su unión a las células CAR-T, causando recurrencia de la enfermedad (Lee et al., 2023).



Fig. 5 Pérdida de BCMA después de terapias dirigidas. A) Pérdida reversible: La γ -secretasa puede eliminar BCMA de la membrana de las células de MM, liberando BCMA soluble (sBCMA) a la sangre. El aumento de sBCMA puede provocar una disminución en la capacidad de unión de BCMA en células MM. B) Trogocitosis, transferencia de antígeno BCMA a células CAR-T. C) Pérdida irreversible y completa de BCMA, puede ser causada por delección homocigótica del gen BCMA. Creado en <https://BioRender>



Futuro del Tratamiento con Células CAR-T en Mieloma Múltiple

Los avances en la terapia con células CAR-T están orientados a superar los mecanismos de evasión inmune y mejorar la eficacia y seguridad de estos tratamientos. Algunas estrategias emergentes incluyen:

Desarrollo de CAR-T de tercera y cuarta generación: Estas células CAR-T incorporan mejoras en la señalización y la coestimulación, lo que puede aumentar su persistencia y capacidad de destrucción tumoral. Los CAR de tercera generación antiBCMA poseen dos o más dominios coestimuladores mostrando una mayor persistencia y eficacia, sin embargo, estas células se encuentran en las primeras etapas de diseño y desarrollo además si las células tumorales pierden un antígeno el CAR estimulador no se activa (Sheykhasan et al., 2024). Se han desarrollado CAR de cuarta generación dirigidos a BCMA, estas células expresan IL-7 y CCL19 (células CAR-T BCMA-7 x19), como moléculas inmunomoduladoras en respuesta a la estimulación del antígeno, demostrando expansión superior,

diferenciación, migración y citotoxicidad. Además, se informa del primer ensayo clínico en humanos para el tratamiento de MM R/R (NCT03778346 ClinicalTrials.gov) con estas células mostrando una eficacia y seguridad prometedoras, abriendo campo a posteriores estudios (Duan, 2021).

Combinación con otras terapias: La terapia adoptiva de células T dirigida a un solo antígeno tumoral ha tenido buenos resultados en la remisión de neoplasias hematológicas, sin embargo, se han presentado recaídas cuando se ha dado el crecimiento de células tumorales con expresión ausente o baja del antígeno, provocadas probablemente por la inestabilidad genética o la evasión inmunitaria del cáncer (Simon & Riddell, 2020).

La combinación de el Dasatinib (un inhibidor de la proteína quinasa) con células T con receptor de antígeno quimérico universal (UCAR-T) modificadas genéticamente que portan la mutación T316I en el locus de la proteína tirosina quinasa (LCK), se puede inhibir la activación, proliferación y citotoxicidad de las células T y NK, pero permite el desarrollo de las células UCAR-T. Esta nueva estrategia de combinación ayuda a superar el rechazo del sistema inmunológico del paciente, conservando el efecto antitumoral de las células CAR-T en un entorno inmunodeprimido con resistencia de las células alogénicas tanto in vivo como in vitro. Además, disminuye los efectos de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) mediado por el sistema inmunológico del huésped (Cheng et al., 2025).

El inmunomodulador lenalidomida mejora la eficacia de las células CAR-T CS1, el ensayo de terapia combinatoria en ratones portadores de mieloma múltiple demostró la eficacia de la lenalidomida durante la expansión de las células CAR-T CS1, al mejorar su citotoxicidad, el mantenimiento de la memoria, la producción de citocinas Th1 y la formación de sinapsis inmunitarias, proporcionando una base para futuros ensayos clínico (X. Wang et al., 2018).

El inhibidor de gamma secretasa (GSI) mejora la terapia de células CAR-T, su investigación ha demostrado que bloquea la escisión del antígeno de maduración de células B (BCMA). La exposición de líneas celulares de mieloma y muestras de tumores de pacientes a GSI, demostró el aumento de la expresión de BCMA en la superficie asociado con la dosis, disminuyendo además la concentración de sBCMA de manera simultánea (Pont et al., 2019). En el ensayo (NCT03502577) evalúa clínicamente los CAR de BCMA coadministrados con inhibidores de la gamma-secretasa, donde aumenta la densidad del BCMA en células plasmáticas malignas, mejorando la actividad



antitumoral de las células CAR-T (Cowan et al., 2023).

Focalización multiantigénica

Las terapias CAR-T pueden diseñarse con dominios de acción biespecíficos y de expresión en tándem de ambos dominios, o la coinfusión de distintos CAR-T dirigidos a diferentes antígenos. Lo que se busca es abordar la heterogeneidad del MM resolviendo la evasión o la diseminación de BCMA cuando se apunta a otros antígenos de superficie. Una vez identificado el objetivo ideal, el reto es lograr que las células CAR-T penetren de manera eficiente en tumores con barreras densas y microambiente hostil (Nasiri et al., 2024). En el MM con la finalidad de superar la pérdida antigénica en la recaída tras la terapia con las células CAR-T el esquema de tratamiento puede incluir la infusión secuencial combinada de células CAR-T de doble diana y la sobreexpresión de BCMA (Wudhikarn et al., 2020).

Los CAR duales se pueden administrar ya sea mediante coinfusión de dos CAR distintos o mediante infusión de un solo producto CAR que exprese ambos antígenos. (Kegyeges et al., 2022) La combinación de células CAR-T anti BCMA (CART-BCMA) con células CAR-T anti-CD19 (CTL119), ambos CAR se basan en 4-1BB/CD3z, transducidos mediante vector lentiviral, se diseñaron para evitar la recaída debido a células de MM que son BCMA neg/CD19+ (Garfall et al., 2019). La terapia de combinación conformada por células CAR-T anti-BCMA humanizadas y anti-CD38 murinas evalúa la seguridad y la eficacia en pacientes MM R/R. Se registra una tasa de respuesta global del 90,9% y el 54,5% alcanzaron una respuesta completa estricta. El síndrome de liberación de citocinas de grado 1-2 en 72,7% y el síndrome neurotóxico asociado a células efectoras inmunitarias en 13,6%. Esta terapia combinada resultó viable para pacientes con MM R/R (H. Zhang et al., 2022).

Objetivos adicionales: Se han investigado varios antígenos diana potenciales como CD38, CD138, CD229, SLAMF7, y el receptor acoplado a proteína G, miembro D, clase C, grupo 5 (GPC5D) (X. Zhang et al., 2022).

CD38. El ensayo tanto in vitro como in vivo de las células CD38-CAR-T de segunda generación, diseñadas con un dominio transmembrana CD8a, un dominio coestimulador 4-1BB y una secuencia CD3z, registró buenos resultados al mostrar una mayor citotoxicidad para las líneas celulares de MM, eliminando más del 50% de estas células. Además, la prueba in vivo evidenció el efecto antitumoral de las células CAR-T en modelos de ratones xenoinjertados (Li et al., 2023).



CD138. Un estudio analiza el efecto antitumoral de células T con receptor de antígeno quimérico específico para CD138, los resultados tanto in vivo como in vitro mostraron la eliminación de líneas celulares tumorales y de mieloma primario. En este mismo ensayo se determinó mediante el análisis preclínico la ausencia de toxicidad en células epiteliales o endoteliales normales, justificando el uso de células CAR-T para CD138 (Sun et al., 2019).

CD229. Se han desarrollado células CAR-T CD229 las cuales han sido probadas en células plasmáticas de MM, linfocitos B de memoria y células propagadoras de mieloma, evidenciando una alta actividad tanto in vivo como in vitro sobre las mismas (S. V Radhakrishnan et al., 2020).

SLAMF7/CS1. SLAMF7 se convierte en un objetivo prometedor para la terapia con células CAR-T, debido a su alta expresión en células de mieloma en comparación con su expresión limitada en células normales. Se ha demostrado la eficacia en la eliminación antimieloma en modelos murinos, tanto in vivo como in vitro, de los diseños de células CS1- CART dirigido al dominio V de CS1 (Luc90-CS1-CAR-T), demostrando que podría ser un tratamiento eficaz para pacientes con mieloma (O'Neal et al., 2022).

GPRC5D. Las expresiones de GPRC5D y BCMA no se correlacionan entre sí, siendo una diana terapéutica viable en el caso de pacientes con MM recidivante luego de la terapia con células CAR-T dirigidas a BCMA, en donde las células plasmáticas se han vuelto negativas a este antígeno (Fischer et al., 2024).

CONCLUSIÓN

La evolución del mieloma múltiple se distingue por la disfunción inmunitaria progresiva. Esto promueve el desarrollo de terapias que superen el microambiente tumoral inmunosupresor y estimular la respuesta antitumoral al activar el sistema inmune del huésped. La terapia con células T ha generado gran interés en pacientes con mieloma múltiple los cuales ya han recibido tratamientos y han tenido resultados limitados. La comprensión de las interacciones entre el sistema inmunitario y la evolución de la enfermedad, nos llevan a futuras investigaciones con el fin de reorientar la función del sistema inmunitario y ofrecer mejores resultados. En Ecuador el tratamiento como primera opción, contempla si el paciente es candidato o no para trasplante de células madre, en el caso de no calificar, el esquema terapéutico común incluye bortezomib más lenalidomida o talidomida más la adición de corticoides. Otra opción también considerada es la aplicación de daratumumab un medicamento monoclonal anti



CD38, el mismo es costoso por lo que no está dentro del cuadro básico contemplado por el sistema de salud y se obtendría por parte del paciente.

La terapia con células CAR-T anti-BCMA representa un avance significativo en el tratamiento del mieloma múltiple, proporcionando una nueva esperanza para pacientes refractarios a las terapias convencionales. Sin embargo, la evasión inmune, la resistencia a las terapias y los efectos secundarios siguen siendo retos importantes. El futuro de estas terapias dependerá de la capacidad para superar estos obstáculos mediante enfoques innovadores, como la mejora de la especificidad y persistencia de las células CAR-T, así como su combinación con otras estrategias terapéuticas. La construcción de modelos CAR-T con antígenos diferentes a BCMA, con múltiple o doble focalización de antígenos ayudarían a evitar la pérdida antigénica resultando ser la mejor opción para resolver la evasión y el escape de antígenos.

En conclusión, la investigación del área de la inmunoterapia celular es un área en desarrollo, que viene dándose en países como EE. UU., Europa, Israel, China, Japón y que faltaría que se desarrolle en Latinoamérica. Esta terapia, nos abre las opciones de tratamiento dando la esperanza de que algo más se puede realizar en el tratamiento contra el cáncer y que nos queda mucho por seguir investigando en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akhtar, S., Ali, T. A., Faiyaz, A., Khan, O. S., Raza, S. S., Kulinski, M., Omri, H. El, Bhat, A. A. & Uddin, S. (2020). Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 14, pp. 1–24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21145002>
- Basudhar, D., Descalzi-Montoya, D., Tang, H., Wang, M., Wu, F., Bergsagel, P. L., Leleu, X., Hosseyni, D., Chaudhry, M., Martin, N. & Thompson, E. G. (2024). Cross-Cohort Correlative Analysis of Clinically High-Risk Patients (pts) Treated with Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) in KarMMa-2: Association between Progression-Free Survival (PFS) and Tumor Burden and Immune Status at Apheresis. *Blood*, 144(Supplement 1), 3382–3382. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198740>



- Beatty, G. L. & Gladney, W. L. (2015). Immune Escape Mechanisms as a Guide for Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 21(4), 687–692. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1860>
- Berdeja, J. G., Madduri, D., Usmani, S. Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A. D., Stewart, A. K., Hari, P., Htut, M., Lesokhin, A., Deol, A., Munshi, N. C., O'Donnell, E., Avigan, D., Singh, I., Zudaire, E., Yeh, T. M., Allred, A. J., Olyslager, Y., ... Jagannath, S. (2021). Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*, 398(10297), 314–324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
- Botta, C., Mendicino, F., Martino, E. A., Vigna, E., Ronchetti, D., Correale, P., Morabito, F., Neri, A. & Gentile, M. (2021). Mechanisms of Immune Evasion in Multiple Myeloma: Open Questions and Therapeutic Opportunities. *Cancers*, 13(13), 3213. <https://doi.org/10.3390/cancers13133213>
- Cancer site ranking. (n.d.). Retrieved July 1, 2025, from <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-factsheet.pdf>
- Carpenter, R. O., Evbuomwan, M. O., Pittaluga, S., Rose, J. J., Raffeld, M., Yang, S., Gress, R. E., Hakim, F. T. & Kochenderfer, J. N. (2013). B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, 19(8), 2048–2060. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>
- Chekol Abebe, E., Yibeltal Shiferaw, M., Tadele Admasu, F. & Asmamaw Dejenie, T. (2022). Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front. Immunol.*, 13, 991092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991092>
- Chen, H., Wang, X., Wang, Y. & Chang, X. (2023). What happens to regulatory T cells in multiple myeloma. *Cell Death Discov.*, 9(1), 468. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01765-8>



- Cheng, Y., Zhang, J., Mu, W., Ye, S., Cheng, J., Zhu, L., Wang, G., Cao, Y., Li, D., Hu, G., Huang, L., Wang, J. & Zhou, J. (2025). Dasatinib-resistant universal CAR-T cells proliferate in the presence of host immune cells and exhibit antitumor activity. *Molecular Therapy*, 33(4), 1535–1551. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.02.012>
- Cho, S. F., Anderson, K. C. & Tai, Y. T. (2018). Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 9, Issue AUG). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01821>
- Cowan, A. J., Pont, M. J., Sather, B. D., Turtle, C. J., Till, B. G., Libby, E. N., Coffey, D. G., Tuazon, S. A., Wood, B., Gooley, T., Wu, V. Q., Voutsinas, J., Song, X., Shadman, M., Gauthier, J., Chapuis, A. G., Milano, F., Maloney, D. G., Riddell, S. R. & Green, D. J. (2023). γ -Secretase inhibitor in combination with BCMA chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for individuals with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, first-in-human trial. *The Lancet Oncology*, 24(7), 811–822. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00246-2)
- Duan, D. / W. (2021). The BCMA-Targeted Fourth-Generation CAR-T Cells Secreting IL-7 and CCL19 for Therapy of Refractory/Recurrent Multiple Myeloma. PubMed. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609421>
- Dytfeld, D., Dhakal, B., Agha, M., Manier, S., Delforge, M., Kuppens, S., Afifi, S., Deraedt, W., Taraseviciute-Morris, A., Schecter, J. M. & al., et. (2021). Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed By Ciltacabtagene Autoleucel Versus Vrd Followed By Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Intended for Transplant: a Randomized, Phase 3 Study (CARTITUDE-5). *Blood*, 138, 1835. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146210>
- FDA. (n.d.). Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves idecabtagene vicleucel for multiple myeloma [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2024.
- Feins, S., Kong, W., Williams, E. F., Milone, M. C. & Fraietta, J. A. (2019). An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. In *American Journal of Hematology* (Vol. 94, Issue S1, pp. S3–S9). Wiley-Liss Inc.



<https://doi.org/10.1002/ajh.25418>

Fischer, L., Grieb, N., Platzbecker, U., Vucinic, V. & Merz, M. (2024). CAR T cell therapy in multiple myeloma, where are we now and where are we heading for? In *European Journal of Haematology* (Vol. 112, Issue 1, pp. 19–27). John Wiley and Sons Inc.

<https://doi.org/10.1111/ejh.14051>

Gagelmann, N., Riecken, K., Wolschke, C., Berger, C., Ayuk, F. A., Fehse, B. & Kröger, N. (2020). Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia*, 34(9), 2317–2332.

<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0930-x>

Garfall, A. L., Cohen, A. D., Lacey, S. F., Tian, L., Hwang, W.-T., Vogl, D. T., Waxman, A., Lancaster, E., Nelson, A. M., Ferthio, R. & al., et. (2019). Combination anti-BCMA and anti-CD19 CAR T cells as consolidation of response to prior therapy in multiple myeloma. *Blood*, 134.

<https://doi.org/10.1182/blood-2019-131515>

Hamieh, M., Dobrin, A., Cabriolu, A., Van Der Stegen, S. J. C., Giavridis, T., Mansilla-Soto, J., Eyquem, J., Zhao, Z., Whitlock, B. M., Miele, M. M., Li, Z., Cunanan, K. M., Huse, M., Hendrickson, R. C., Wang, X., Rivière, I. & Sadelain, M. (2019). CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. *Nature*, 568(7750), 112–116.

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1054-1>

Hillengass, J., Cohen, A. D., Agha, M. E., Delforge, M., Kerre, T., Roeloffzen, W., Einsele, H., Goldschmidt, H., Weisel, K., Raab, M. S., Scheid, C., Anguille, S., Sonneveld, P., Zweegman, S., Schecter, J. M., De Braganca, K. C., Jackson, C. C., Vlummens, P., Varsos, H., ... Van De Donk, N. W. C. J. (2023). The Phase 2 CARTITUDE-2 Trial: Updated Efficacy and Safety of Ciltacabtagene Autoleucel in Patients with Multiple Myeloma and 1-3 Prior Lines of Therapy (Cohort A) and with Early Relapse after First Line Treatment (Cohort B). *Blood*, 142(Supplement 1), 1021. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178882>

Ho, M., Goh, C. Y., Patel, A., Staunton, S., O'Connor, R., Godeau, M. & Bianchi, G. (2020). Role of the Bone Marrow Milieu in Multiple Myeloma Progression and Therapeutic Resistance. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20(10), e752–e768.

<https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.026>



- Jameson, L., Kasper, D., Longo, D., Fauci, A., Hauser, S. & Loscalzo, J. (2018). Harrison Principios de Medicina Interna (L. Jameson, D. Kasper, D. Longo, A. Fauci, S. Hauser, & J. Loscalzo, Eds.; 20a ed., Vol. 1). Mc Graw Hill Education .
- Joshua, D. E., Bryant, C., Dix, C., Gibson, J. & Ho, J. (2019). Biology and therapy of multiple myeloma. In Medical Journal of Australia (Vol. 210, Issue 8, pp. 375–380). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.5694/mja2.50129>
- Joshua, D. E., Vuckovic, S., Favaloro, J., Lau, K. H. A., Yang, S., Bryant, C. E., Gibson, J. & Ho, P. J. (2021). Treg and Oligoclonal Expansion of Terminal Effector CD8⁺ T Cell as Key Players in Multiple Myeloma. *Front. Immunol.*, 12, 620596. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620596>
- Kegyeges, D., Constantinescu, C., Vrancken, L., Rasche, L., Gregoire, C., Tigu, B., Gulei, D., Dima, D., Tanase, A., Einsele, H., Ciurea, S., Tomuleasa, C. & Caers, J. (2022). Patient selection for CAR T or BiTE therapy in multiple myeloma: Which treatment for each patient? In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01296-2>
- Leblay, N., Maity, R., Hasan, F. & Neri, P. (2020). Deregulation of Adaptive T Cell Immunity in Multiple Myeloma: Insights Into Mechanisms and Therapeutic Opportunities. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00636>
- Lee, H., Ahn, S., Maity, R., Leblay, N., Ziccheddu, B., Truger, M., Chojnacka, M., Cirrincione, A., Durante, M., Tilmont, R., Barakat, E., Poorebrahim, M., Sinha, S., McIntyre, J., M.Y. Chan, A., Wilson, H., Kyman, S., Krishnan, A., Landgren, O., ... Bahlis, N. J. (2023). Mechanisms of antigen escape from BCMA- or GPRC5D-targeted immunotherapies in multiple myeloma. *Nat Med*, 29(9), 2295–2306. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02491-5>
- Leone, P., Solimando, A. G., Malerba, E., Fasano, R., Buonavoglia, A., Pappagallo, F., De Re, V., Argentiero, A., Silvestris, N., Vacca, A. & Racanelli, V. (2020). Actors on the Scene: Immune Cells in the Myeloma Niche. *Front. Oncol.*, 10, 599098. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.599098>



- Li, H., Li, J., Wu, J., Shi, Z., Gao, Y., Song, W., Li, J., Li, Z. & Zhang, M. (2023). A second-generation CD38-CAR-T cell for the treatment of multiple myeloma. *Cancer Medicine*, 12(9), 10804–10815. <https://doi.org/10.1002/cam4.5818>
- Lu, J. & Jiang, G. (2022). The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer*, 21(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01663-0>
- Mancuso, K., Barbato, S., Talarico, M., Tacchetti, P., Zamagni, E. & Cavo, M. (2025). Idecabtagene vicleucel (ide-cel) for the treatment of triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 25(1), 27–46. <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2433518>
- Mann, H. & Comenzo, R. L. (2022). Evaluating the Therapeutic Potential of Idecabtagene Vicleucel in the Treatment of Multiple Myeloma: Evidence to Date. In *OncoTargets and Therapy* (Vol. 15, pp. 799–813). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/OTT.S305429>
- Munshi, N. C. / A. (2021). Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. PubMed. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
- Musolino, C., Allegra, A., Innao, V., Allegra, A. G., Pioggia, G. & Gangemi, S. (2017). Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/1852517>
- Nakamura, K., Smyth, M. J. & Martinet, L. (2020). Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma. *Blood*, 136(24), 2731–2740. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006540>
- Nasiri, F., Asaadi, Y., Mirzadeh, F., Abdolahi, S., Molaei, S., Gavvani, S. P. & Rahbarizadeh, F. (2024). Updates on CAR T cell therapy in multiple myeloma. *Biomark Res*, 12(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00634-5>
- O’Neal, J., Ritchey, J. K., Cooper, M. L., Niswonger, J., Sofia González, L., Street, E., Rettig, M. P., Gladney, S. W., Gehrs, L., Abboud, R., Prior, J. L., Haas, G. J., Jayasinghe, R. G., Ding, L., Ghobadi, A., Vij, R. & DiPersio, J. F. (2022). CS1 CAR-T targeting the distal domain of CS1 (SLAMF7) shows efficacy in high tumor burden myeloma model despite fratricide of CD8+CS1 expressing CAR-T cells. *Leukemia*, 36(6), 1625–1634.



<https://doi.org/10.1038/s41375-022-01559-4>

Padala, S. A., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., Kota, V. & Ajebo, G. H. (2021). Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>

Pont, M. J., Hill, T., Cole, G. O., Abbott, J. J., Kelliher, J., Salter, A. I., Hudecek, M., Comstock, M. L., Rajan, A., Patel, B. K. R., Voutsinas, J. M., Wu, Q., Liu, L., Cowan, A. J., Wood, B. L., Green, D. J. & Riddell, S. R. (2019). g-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/134/19/1585/1505398/bloodbld2019000050.pdf>

Poojary, R., Song, A., Song, B., Song, C., Wang, L. & Song, J. (2023). Investigating chimeric antigen receptor T cell therapy and the potential for cancer immunotherapy (Review). *Mol Clin Oncol*, 19(6), 95. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2691>

Radhakrishnan, V., Golla, U. & Kudva, A. K. (2024). Role of Immune Cells and Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Life*, 14(4), 461. <https://doi.org/10.3390/life14040461>

Radhakrishnan, S. V., Luetkens, T., Scherer, S. D., Davis, P., Vander Mause, E. R., Olson, M. L., Yousef, S., Panse, J., Abdiche, Y., Li, K. D., Miles, R. R., Matsui, W., Welm, A. L. & Atanackovic, D. (2020). CD229 CAR T cells eliminate multiple myeloma and tumor propagating cells without fratricide. *Nat Commun*, 11(1), 798. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14619-z>

Raje, N., Berdeja, J., Lin, Y., Siegel, D., Jagannath, S., Madduri, D., Liedtke, M., Rosenblatt, J., Maus, M. V., Turka, A., Lam, L.-P., Morgan, R. A., Friedman, K., Massaro, M., Wang, J., Russotti, G., Yang, Z., Campbell, T., Hege, K., ... Kochenderfer, J. N. (2019). Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 380(18), 1726–1737. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1817226>

Ramesh, P., Hui, H. Y. L., Brownrigg, L. M., Fuller, K. A. & Erber, W. N. (2023). Chimeric antigen receptor T-cells: Properties, production, and quality control. In *International Journal of Laboratory Hematology* (Vol. 45, Issue 4, pp. 425–435). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14121>



- Rapoport, A. P. (2015). Myeloma escape from immunity: an “inside” job. *Blood*, 126(12), 1401–1403.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659490>
- Rickert, R. C., Jellusova, J. & Miletic, A. V. (2011). Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunological Reviews*, 244(1), 115–133.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01067.x>
- Rodríguez Otero, P., Ailawadhi, S., Arnulf, B., Patel, K. K., Cavo, M., Nooka, A. K., Manier, S., Callander, N. S., Costa, L., Vij, R., Bahlis, N. J., Moreau, P., Solomon, S. R., Weum Abrahamsen, I., Baz, R., Broijl, A., Chen, C., Jagannath, S., Raje, N. S., ... Giralt, S. A. (2023). The 65th ASH Annual Meeting Abstracts ORAL ABSTRACTS 705.CELLULAR IMMUNOTHERAPIES: LATE PHASE AND COMMERCIALY AVAILABLE THERAPIES Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard (std) Regimens in Patients (pts) with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Analysis from KarMMa-3. In *Blood* (Vol. 142).
- Sadelain, M., Brentjens, R. & Rivière, I. (2013). The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design. *Cancer Discovery*, 3(4), 388–398. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0548>
- Samur, M. K., Fulciniti, M., Aktas Samur, A., Bazarbachi, A. H., Tai, Y.-T., Prabhala, R., Alonso, A., Sperling, A. S., Campbell, T., Petrocca, F., Hege, K., Kaiser, S., Loiseau, H. A., Anderson, K. C. & Munshi, N. C. (2021). Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nat Commun*, 12(1), 868.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21177-5>
- San-Miguel, J., Dhakal, B., Yong, K., Spencer, A., Anguille, S., Mateos, M.-V., Fernández De Larrea, C., Martínez-López, J., Moreau, P., Touzeau, C., Leleu, X., Avivi, I., Cavo, M., Ishida, T., Kim, S. J., Roeloffzen, W., Van De Donk, N. W. C. J., Dytfeld, D., Sidana, S., ... Einsele, H. (2023). Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 389(4), 335–347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379>
- Shah, N., Chari, A., Scott, E., Mezzi, K. & Usmani, S. Z. (2020). B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. In *Leukemia* (Vol. 34, Issue 4, pp. 985–1005). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0734-z>



- Sheykhhasan, M., Ahmadieh-Yazdi, A., Vicidomini, R., Poondla, N., Tanzadehpanah, H., Dirbaziyan, A., Mahaki, H., Manoochehri, H., Kalhor, N. & Dama, P. (2024). CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther*, 31(5), 667–686.
<https://doi.org/10.1038/s41417-024-00750-2>
- Simon, S. & Riddell, S. R. (2020). Dual Targeting with CAR T Cells to Limit Antigen Escape in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discovery*, 1(2), 130–133. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0122>
- Sun, C., Mahendravada, A., Ballard, B., Kale, B., Ramos, C., West, J., Maguire, T., McKay, K., Lichtman, E., Tuchman, S., Dotti, G. & Savoldo, B. (2019). Safety and efficacy of targeting CD138 with a chimeric antigen receptor for the treatment of multiple myeloma. In *Oncotarget* (Vol. 10, Issue 24). www.oncotarget.com
- Swan, D., Madduri, D. & Hocking, J. (2024). CAR-T cell therapy in Multiple Myeloma: current status and future challenges. *Blood Cancer J.*, 14(1), 206. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01191-8>
- Teoh, P. J. & Chng, W. J. (2021). CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. In *Blood Cancer Journal* (Vol. 11, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>
- Usmani, S. Z., Berdeja, J. G., Truppel-Hartmann, A., Casadebaig, M.-L., Wortman-Vayn, H., Shelat, S. G., Novick, S. & Shah, N. (2020). KarMMA-4: Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T-Cell Therapy, in High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, 136(Supplement 1), 18–19. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139009>
- Wang, C., Wang, W., Wang, M., Deng, J., Sun, C., Hu, Y. & Luo, S. (2024). Different evasion strategies in multiple myeloma. *Front. Immunol.*, 15, 1346211.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1346211>
- Wang, X., Walter, M., Urak, R., Weng, L., Huynh, C., Lim, L., Wong, C. W., Chang, W.-C., Thomas, S. H., Sanchez, J. F., Yang, L., Brown, C. E., Pichiorri, F., Htut, M., Krishnan, A. Y. & Forman, S. J. (2018). Lenalidomide Enhances the Function of CS1 Chimeric Antigen Receptor–



- Redirected T Cells Against Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, 24(1), 106–119.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0344>
- Wu, S.-Y., Fu, T., Jiang, Y.-Z. & Shao, Z.-M. (2020). Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*, 19(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
- Wudhikarn, K., Mailankody, S. & Smith, E. L. (2020). Future of CAR T cells in multiple myeloma. *Hematology*, 2020(1), 272–279. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000111>
- Xue, H. Y. & Wei, F. (2024). TGF- β : an active participant in the immune and metabolic microenvironment of multiple myeloma: TGF- β in the microenvironment of multiple myeloma. In *Annals of Hematology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05843-4>
- Xue, H.-Y. & Wei, F. (2024). TGF- β : an active participant in the immune and metabolic microenvironment of multiple myeloma: TGF- β in the microenvironment of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 103(11), 4351–4362. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05843-4>
- Yi, Z., Ma, T., Liu, J., Tie, W., Li, Y., Bai, J., Li, L. & Zhang, L. (2022). The yin–yang effects of immunity: From monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Front. Immunol.*, 13, 925266. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925266>
- Zhang, H., Liu, M., Xiao, X., Lv, H., Jiang, Y., Li, X., Yuan, T. & Zhao, M. (2022). A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, 63(6), 1418–1427.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2030476>
- Zhang, X., Zhu, L., Zhang, H., Chen, S. & Xiao, Y. (2022). CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. *Front. Immunol.*, 13, 927153.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927153>
- Zhao, Z., Chen, Y., Francisco, N. M., Zhang, Y. & Wu, M. (2018). The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 8, Issue 4, pp. 539–551). Chinese Academy of Medical Sciences.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.03.001>



Zhou, X., Rasche, L., Kortüm, K. M., Mersi, J. & Einsele, H. (2023). BCMA loss in the epoch of novel immunotherapy for multiple myeloma: from biology to clinical practice. In *Haematologica* (Vol. 108, Issue 4, pp. 958–968). NLM (Medline).

<https://doi.org/10.3324/haematol.2020.266841>

