



Universidad Católica de Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica

**Efectividad de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los
antígenos CLL-1, CD33 y CD123 como potenciales terapias en la
Leucemia Mieloide Aguda: Revisión Sistemática**

Tesis presentada por:

Centeno Leon, Nohelia del Rosario

ORCID: 0000-0002-9182-8991

para optar el Título Profesional de Ingeniero Biotecnólogo

Asesor (a):

Mg. Paredes Fuentes, Julitza Lindsey

ORCID: 0000-0003-2541-1802

Arequipa – Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 04 de Junio del 2026

Dictamen: 007673-C-EPIB-2026

Visto el borrador del expediente 007673, presentado por:

2016100432 - CENTENO LEON NOHELIA DEL ROSARIO

Titulado:

**EFFECTIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA LOS ANTÍGENOS
CLL-1, CD33 Y CD123 COMO POTENCIALES TERAPIAS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

INGENIERO BIOTECNOLOGO

**29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR**



**42098888 - CORDOVA BARRIOS CINTHIA CAROL
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



Efectividad de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos CLL-1, CD33 y CD123 como potenciales terapias en la Leucemia Mieloide Aguda: Revisión Sistemática

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.ucsm.edu.pe	1%
	Fuente de Internet	
2	www.researchgate.net	1%
	Fuente de Internet	
3	Submitted to Universidad Católica de Santa María	<1%
	Trabajo del estudiante	
4	dadun.unav.edu	<1%
	Fuente de Internet	
5	www.cigna.com	<1%
	Fuente de Internet	
6	www.coursehero.com	<1%
	Fuente de Internet	
7	es.oncolink.org	<1%
	Fuente de Internet	
8	hdl.handle.net	<1%
	Fuente de Internet	
9	Submitted to Universidad Santo Tomas	<1%
	Trabajo del estudiante	
10	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca	<1%
	Trabajo del estudiante	
11	repositorioinstitucional.buap.mx	<1%
	Fuente de Internet	
12	spanish.iomcworld.org	<1%
	Fuente de Internet	
13	www.sehh.es	<1%
	Fuente de Internet	
14	Submitted to Unviersidad de Granada	<1%
	Trabajo del estudiante	



Dedicatoria

*Para mis padres,
Con todo mi cariño y gratitud.
Su apoyo y confianza me dieron la fuerza
para culminar este importante desafío.*

Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, a mi familia, por su incondicional apoyo, paciencia y ánimo constante a lo largo de este camino. Su confianza en mí ha sido el pilar fundamental para superar los desafíos y seguir adelante, incluso en los momentos más difíciles.

A mis amigos y compañeros de carrera, con quienes he compartido incontables horas de estudio, risas y apoyo mutuo. Su amistad ha sido un regalo sumamente valioso, no solo durante los años universitarios, sino también en este último desafío académico. Gracias por las conversaciones, las ideas compartidas y por estar siempre ahí.

A mis profesores de la Universidad Católica de Santa María, doctores e ingenieros, quienes con su conocimiento y pasión por la enseñanza me guiaron y me ayudaron a descubrir el camino que quería seguir en mi carrera profesional. Sus clases y consejos fueron cruciales para despertar mi interés en este campo.

A mi tutora de tesis, Mg. Julitza Paredes, por su tiempo y por cumplir con su rol de guía en el desarrollo formal de esta investigación.

Asimismo, agradezco a la Universidad Católica de Santa María, mi alma máter, por brindarme la formación académica y las herramientas necesarias para emprender este proyecto y los que vendrán.

Finalmente, una mención especial a la oportunidad de continuar mi formación en Europa con un Máster en Terapias de Innovación, una experiencia que enriquece la perspectiva de este trabajo y reafirma mi compromiso con el avance científico en este apasionante campo.

A todos ustedes, gracias de corazón.

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer hematológico agresivo que se caracteriza por la proliferación de células mieloides inmaduras. Las limitaciones asociadas con la quimioterapia convencional, así como el riesgo de recaídas, han fomentado el avance de las inmunoterapias específicas. Dentro de estas, los anticuerpos monoclonales (AcM) han mostrado eficacia en el tratamiento de la LMA, ya que su interacción con receptores específicos provoca efectos terapéuticos significativos.

Esta revisión sistemática analiza la efectividad tanto de los anticuerpos monoclonales conjugados (ADC) como de los no conjugados dirigidos a los antígenos CD33, CD123 y CLL-1, evaluando su potencial terapéutico, mecanismos de acción y perfil de seguridad. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la literatura científica publicada entre 2019 y 2025, incluyendo ensayos clínicos, estudios preclínicos y revisiones relevantes.

Los hallazgos indican que CD33 es el objetivo más validado clínicamente, destacando gemtuzumab ozogamicina (GO) como un tratamiento estándar, aunque su uso se ve limitado por hepatotoxicidad. Por otro lado, CD123 incluye fármacos como IMG632, que presentan una eficacia comparable y toxicidad manejable, especialmente cuando se combinan con agentes hipometilantes. Finalmente, CLL-1 se distingue como el objetivo más específico y seguro al no expresarse en células madre hematopoyéticas normales, con datos preclínicos sólidos y evidencia clínica inicial favorable que respalda su potencial terapéutico.

En conjunto, estos tres antígenos refuerzan el papel de la inmunoterapia como una estrategia terapéutica fundamental en la LMA y sugieren un futuro centrado en la medicina de precisión inmunológica.

Palabras claves: *Anticuerpos monoclonales conjugado, Anticuerpos monoclonales, Leucemia mieloide aguda.*

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic cancer characterized by the proliferation of immature myeloid cells. The limitations associated with conventional chemotherapy, as well as the risk of relapse, have spurred the advancement of targeted immunotherapies. Among these, monoclonal antibodies (mAbs) have shown efficacy in the treatment of AML, as their interaction with specific receptors triggers significant therapeutic effects.

This systematic review analyzes the effectiveness of both conjugated (ADC) and unconjugated monoclonal antibodies directed against the antigens CD33, CD123, and CLL-1, evaluating their therapeutic potential, mechanisms of action, and safety profile. An exhaustive search of the scientific literature published between 2019 and 2025 was conducted, including clinical trials, preclinical studies, and relevant reviews.

The findings indicate that CD33 is the most clinically validated target, with gemtuzumab ozogamicin (GO) highlighted as a standard treatment, although its use is limited by hepatotoxicity. On the other hand, CD123 includes drugs such as IMGN632, which exhibit comparable efficacy and manageable toxicity, especially when combined with hypomethylating agents. Finally, CLL-1 emerges as a highly specific and potentially safer therapeutic target, due to its lack of expression in normal hematopoietic stem cells, supported by robust preclinical data and favorable initial clinical evidence that underscore its therapeutic potential.

Taken together, these three antigens reinforce the role of immunotherapy as a fundamental therapeutic strategy in AML and suggest a future focused on immunological precision medicine.

Keywords: *Acute myeloid leukemia, monoclonal antibodies, monoclonal antibodies conjugate.*

INDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

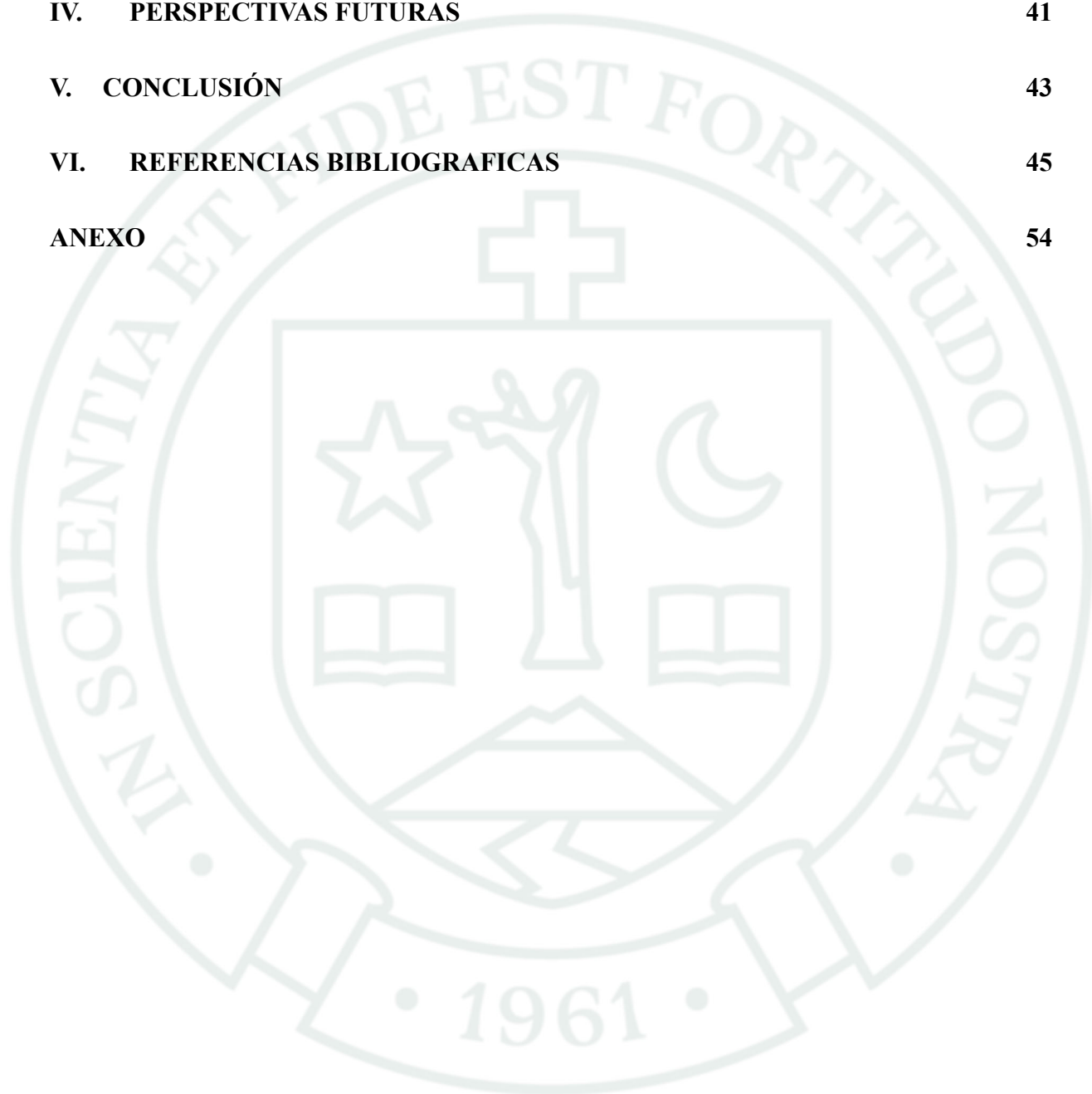
RESUMEN

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

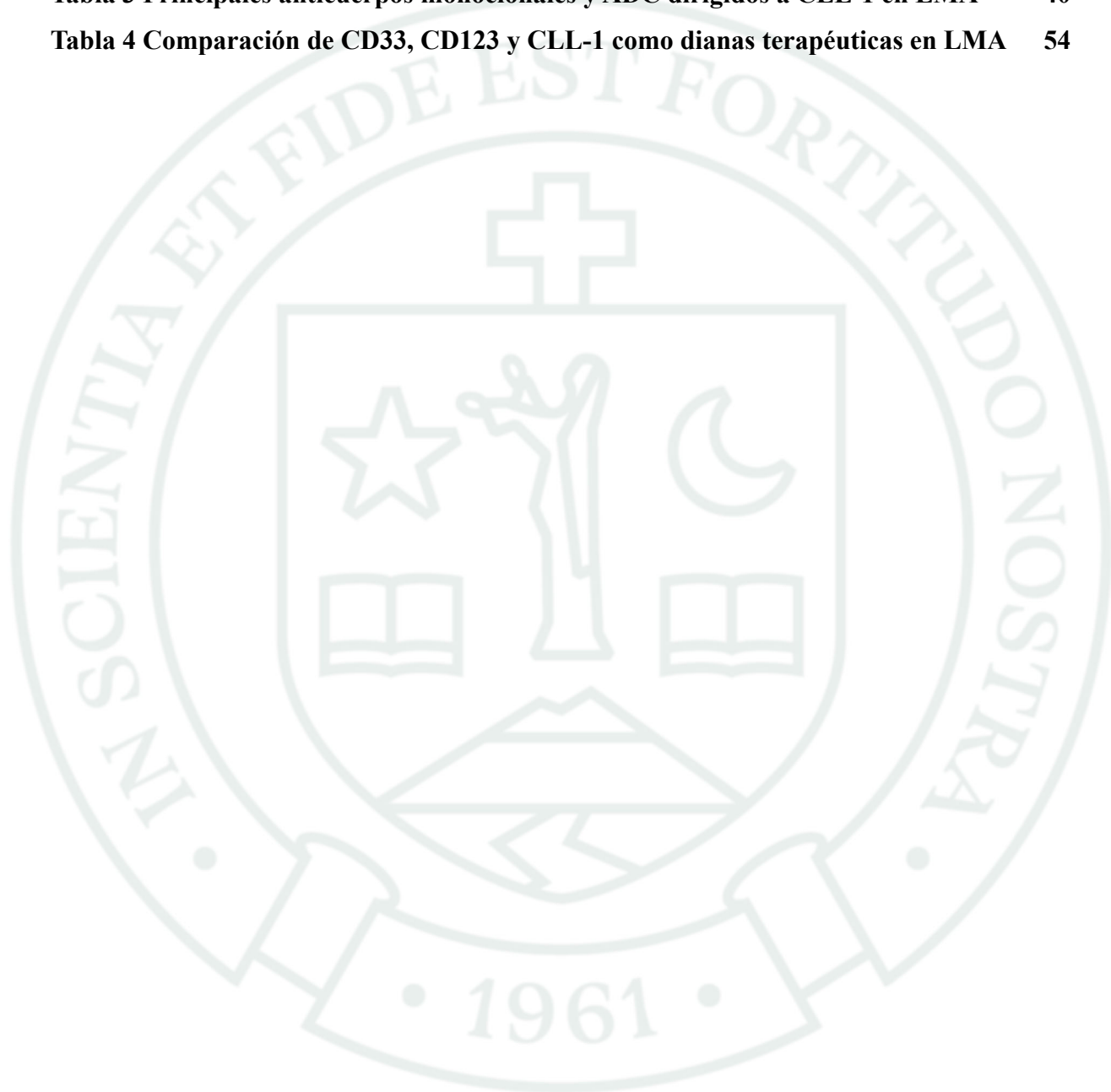
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	4
2.1. Fuentes de información y Estrategia de búsqueda	4
2.2. Organización de la información	5
2.3. Recolección de datos	5
2.4. Criterios de elegibilidad	6
2.4.1. Criterios de inclusión	6
2.4.2. Criterios de exclusión	6
III. CUERPO DE LA REVISIÓN	8
3.1. Leucemia Mieloide Aguda	8
3.1.1. Definición, epidemiología y pronóstico	8
3.1.2. Limitaciones de la quimioterapia convencional y necesidad de inmunoterapia	9
3.2. Antígeno diana CD33	11
3.2.1. Anticuerpos dirigidos a CD33	12
3.2.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados	12
3.2.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC	14
3.2.2. Perfil de seguridad y toxicidad	17
3.3. Antígeno diana CD123	21
3.3.1. Anticuerpos dirigidos a CD123	22
3.3.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados	22
3.3.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC	24
3.3.2. Perfil de seguridad y toxicidad	26

3.4. Antígeno diana CLL-1	32
3.4.1. Anticuerpos dirigidos a CLL-1	33
3.4.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados	34
3.4.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC	35
3.4.2. Perfil de seguridad y toxicidad	37
 IV. PERSPECTIVAS FUTURAS	 41
 V. CONCLUSIÓN	 43
 VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	 45
 ANEXO	 54



INDICE TABLAS

Tabla 1 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CD33 en LMA	20
Tabla 2 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CD123 en LMA	31
Tabla 3 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CLL-1 en LMA	40
Tabla 4 Comparación de CD33, CD123 y CLL-1 como dianas terapéuticas en LMA	54



LISTA DE ABREVIATURAS

AcM	Anticuerpo monoclonal
ADC	Conjugados anticuerpo- fármaco (<i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
ADCC	Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (<i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
AFM	Anticuerpo afucosilado (<i>Afucosylated Monoclonal</i>)
BiTE	Anticuerpos Biespecíficos (<i>Bispecific T-cell Engager</i>)
BPDCN	Neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides
CAR-T	Receptor de Antígeno Quimérico – células T (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell</i>)
CDC	Citotoxicidad Dependiente del Complemento (<i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i>)
CD123	Cúmulo de Diferenciación 123 (<i>Cluster of Differentiation 123</i>)
CD33	Cúmulo de Diferenciación 33 (<i>Cluster of Differentiation 33</i>)
CLL-1	Molécula 1 similar a la lectina tipo C (<i>C-Type Lectin-Like Molecule-1</i>)
CMH	Células Madre Hematopoyéticas
DFS	Supervivencia Libre de Enfermedad (<i>Disease-Free Survival</i>)
EA	Efectos Adversos
EFS	Supervivencia Libre de Eventos (<i>Event-Free Survival</i>)
ERM	Enfermedad Residual Medible
FC	Citometría de Flujo (<i>Flow Cytometry</i>)
Fc	Fragmento cristizable
FcγRIIIa	Receptor Fc gamma IIIa
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLT3	Quinasa tirosina similar a Fms 3 (<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>)
FLT3-ITD	Gen FLT3 con mutación de duplicación interna en tándem

GO	Gemtuzumab Ozogamicina
HMA	Agente Hipometilante (Hypomethylating Agent)
IgG1	Inmunoglobulina G1
IGN	Indolinobenzodiazepina
IL-6	Interleucina 6
IL-3Rα	Subunidad alfa del receptor de la interleucina-3
IO	Inmunooncología
ITIM	Motivo inhibidor basado en tirosina del inmunorreceptor
KMT2A	Metiltransferasa de lisina N-específica 2A
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LSC	Células Madre Leucémicas (<i>Leukemic Stem Cells</i>)
NK	Células asesinas Naturales (<i>Natural Killer</i>)
NPM1	Nucleofosmina 1
OS	Supervivencia Global (<i>Overall Survival</i>)
ORR	Tasa de respuesta global
PBD	Pirrolobenzodiazepina
R/R	Recidivante o Refractaria
RIC	Radioinmunoconjugados
SMD	Síndromes mielodisplásicos
SNPs	Polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphisms)
SOS	Síndrome de Obstrucción Sinusoidal
TOP1i	Inhibidor de la topoisomerasa I
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa

I. Introducción

La Leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer de la sangre caracterizado por la proliferación descontrolada de células mieloides inmaduras en la médula ósea. Su tratamiento representa un desafío importante debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad, la presencia de células madre hematopoyéticas (CMH) que pueden expresar antígenos diana, y el riesgo de inmunosupresión asociado a las terapias convencionales. En este contexto, resulta crucial identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos (EA). Huang et al. ⁽¹⁾ señalan que la LMA se presenta principalmente en adultos y adultos mayores, mientras que Zhao et al. ⁽²⁾ destacan su etiología compleja y aún desconocida, asociada a alteraciones genéticas, epigenéticas y fenotípicas. Amin et al. ⁽³⁾ la describen como un trastorno hematopoyético agresivo que progresa debido a la acumulación y expansión clonal de células mieloides inmaduras.

A nivel mundial, según Rai et al. ⁽⁴⁾, los niños representan el 20% de los casos de LMA y los adultos el 80%, siendo los síntomas clínicos más frecuentes la leucocitosis, anemia, trombocitopenia, fatiga, pérdida de peso involuntaria y anorexia. Allison et al. ⁽⁵⁾ consideran que los tratamientos convencionales, como quimioterapia y radiación, aumentan la susceptibilidad a infecciones, los EA y la inactivación de células inmunitarias; a pesar de estos avances, la supervivencia a cinco años sigue siendo inferior al 30%, según Mariofi et al. ⁽⁶⁾. La mayoría de los pacientes sufren recaídas debido a la presencia de células leucémicas residuales en la médula ósea, conocidas como enfermedad residual medible (ERM), descrita por Khaldoyanidi et al. ⁽⁷⁾ como un factor clave de recaída. Encontrar tratamientos óptimos para pacientes con recaídas sigue siendo incierto ⁽⁸⁾, aunque la inmunoterapia se perfila como una alternativa mejor tolerada y efectiva para activar el sistema inmunitario frente a células cancerosas que evaden la detección ⁽⁹⁾.

Dentro de las opciones de inmunooncología (IO), los anticuerpos monoclonales (AcM), también llamados “anticuerpos dirigidos”, representan una herramienta prometedora. Boissel et al. ⁽¹⁰⁾ explican su funcionamiento y su combinación con la quimioterapia estándar en LMA. Estos AcM han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y actualmente se utilizan como tratamiento de primera línea ⁽¹¹⁾. Kaur et al. ⁽¹²⁾ destacan que, desde su primera aprobación, su uso se ha incrementado significativamente en las últimas tres décadas debido a menores efectos secundarios en comparación con métodos tradicionales.

Además de los AcM clásicos, los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), han ganado protagonismo en la LMA. Estos consisten en anticuerpos dirigidos a antígenos específicos y acoplados a toxinas o radionúclidos, lo que permite liberar el agente citotóxico directamente en las células leucémicas. Esta conjugación aumenta la selectividad terapéutica y minimiza el daño a células normales, combinando la especificidad de los AcM con la potencia de agentes citotóxicos dirigidos ⁽¹³⁾.

En paralelo a estos desafíos, guías y revisiones publicadas entre 2019 y 2025, se destaca que el manejo de la LMA se ha transformado por la incorporación de terapias dirigidas y plataformas inmunitarias innovadoras. Sin embargo, persisten barreras como la eficacia sostenida limitada, la toxicidad específica, por ejemplo, la hepatotoxicidad y el desarrollo de resistencia terapéutica. Estos factores refuerzan la pertinencia de evaluar críticamente dianas como CLL-1, CD33 y CD123, no solo en cuanto a su potencial de respuesta clínica, sino también en su viabilidad como objetivos terapéuticos a largo plazo ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Abaza et al. ⁽¹⁷⁾ identifican otros antígenos diana relevantes como CD47, CD70 y FLT3, mientras que Ehninger et al. ⁽¹⁸⁾ destacan que la búsqueda de antígenos diana con propiedades específicas sigue siendo un desafío, especialmente CD33 y CD123, debido a su expresión en CMH. Daver et al. ⁽¹⁹⁾ señalan que, pese a su alta expresión en LMA y células madre leucémicas (LSC), existe riesgo de mielosupresión prolongada; sin embargo, los anticuerpos no conjugados podrían ofrecer mejores resultados. Por su parte, Ngai et al. ⁽²⁰⁾ destacan el interés creciente en CLL-1, debido a su expresión constante en LSC y ausencia en CMH, cumpliendo con el objetivo de minimizar el impacto sobre células normales.

Estos avances en el desarrollo de AcM, tanto en su forma no conjugada como en sus versiones conjugada con agentes citotóxicos, han abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de la LMA. En particular, las dianas CLL-1, CD33 y CD123 destacan por su relevancia clínica y su potencial de selectividad frente a las células leucémicas, lo que las convierte en blancos principales para el diseño de estrategias terapéuticas más eficaces y seguras.

La presente revisión se justifica en la importancia de evaluar la efectividad de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos CLL-1, CD33 y CD123 en el tratamiento de la LMA demostrando su eficacia como estrategia terapéutica y su aplicación en diferentes formatos,

tanto conjugados con fármacos, como en versiones no conjugadas. Este avance representa un potencial significativo de éxito en el tratamiento de esta enfermedad.

La recopilación de información actualizada sobre estos anticuerpos, mediante el uso de bases de datos científicas reconocidas, permitirá sintetizar los progresos médicos más recientes y difundirlos en el ámbito académico, contribuyendo a una educación superior de calidad. Esta labor es fundamental para mantenerse al día con los avances científicos y garantizar una práctica clínica basada en la evidencia.

Asimismo, la inversión en estudios sobre AcM es una opción viable debido a su alto índice de efectividad y al descubrimiento constante de nuevas plataformas terapéuticas. Ello fomenta la innovación, impulsa la introducción de nuevas tecnologías en el campo de la medicina y permite ofrecer alternativas más eficaces y seguras para los pacientes.

En este sentido, la realización de esta tesis mediante revisión sistemática en la Universidad Católica de Santa María permitirá contribuir al conocimiento científico sobre la LMA, proporcionando información actualizada acerca de los antígenos diana CLL-1, CD33 y CD123 y de los AcM dirigidos a ellos. Los resultados obtenidos serán de utilidad para la toma de decisiones clínicas y podrían orientar futuras investigaciones encaminadas al diseño de terapias más efectivas y con menor toxicidad para los pacientes.

II. Metodología

El presente estudio se desarrolla bajo un diseño de revisión sistemática de la literatura. Este método se caracteriza por realizar una síntesis cualitativa de las investigaciones y, al mismo tiempo, garantiza un filtro meticuloso que asegura la transparencia y precisión de los resultados.

El objetivo del estudio es analizar la efectividad de los AcM dirigidos a los antígenos diana CLL-1, CD33 y CD123, considerando su potencial terapéutico, sus mecanismos de acción y su perfil de seguridad en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.

El proceso de revisión se basó en las recomendaciones PRISMA para la identificación y selección de la literatura científica, con el fin de reducir el riesgo de sesgo en las etapas de recolección e inclusión de información de estudios clínicos, preclínicos y revisiones científicas, asegurando que los datos analizados sean relevantes y confiables para responder a los objetivos planteados.

2.1. Fuentes de información y Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática de la información se realizó mediante una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Scopus, Science Direct, Web of Science, Springer, PubMed y EBSCOhost.

La estrategia de búsqueda incluyó las siguientes características:

- **Periodo de publicación:** Se delimitó a artículos publicados entre 2019 y 2025.
- **Idiomas:** Se incluyó estudios en inglés, francés y español.
- **Términos de búsqueda:** La configuración de la búsqueda combinó palabras libres y términos controlados (como MeSH o descriptores de cada base de datos). Los términos clave fueron: “leucemia”, “leucemia mieloide aguda”, “adultos”, “anticuerpos monoclonales”, “anticuerpo desnudo”, “anticuerpo no conjugado”, “anticuerpo conjugado”, “conjugado anticuerpo-fármaco”, “CLL-1”, “CD33”, “CD123”, “anti-CLL-1”, “anti-CD33”, “anti-CD123” y “ADC”.

- **Operadores:** Se utilizaron operadores booleanos (AND, OR, NOT), comodines y operadores de rango para optimizar la precisión de las expresiones de búsqueda.

2.2.Organización de la información

Debido a la alta heterogeneidad de los estudios incluidos (diferentes fármacos, diseños de ensayo y poblaciones de pacientes), no fue factible realizar un metaanálisis cuantitativo. En su lugar, se optó por una síntesis narrativa de los resultados.

La información se organizó y se presentó de manera temática, agrupando todos los hallazgos según el antígeno diana principal. La presentación de los resultados se estructuró en tres secciones:

1. Antígeno diana CD33.
2. Antígeno diana CD123.
3. Antígeno diana CLL-1.

Finalmente, los datos más relevantes sobre los fármacos, su eficacia y toxicidad se sintetizaron en tablas comparativas para facilitar el análisis visual y la discusión de los resultados.

2.3.Recolección de datos

Una vez seleccionados los artículos finales, se procedió a la fase de extracción de datos. Este proceso consistió en una lectura a texto completo de cada fuente para identificar y recopilar la información relevante alineada con los objetivos de la tesis.

Para asegurar la consistencia, la extracción se guió por una ficha de datos prediseñada, donde se registró sistemáticamente la siguiente información de cada estudio:

- Autor y año de publicación.
- Tipo de estudio (clínico, preclínico, revisión).
- Antígeno diana (CD33, CD123 o CLL-1).
- Tipo de anticuerpo (ADC o AcM no conjugado).
- Principales hallazgos de eficacia (ej. tasas de respuesta, supervivencia).
- Perfil de seguridad y toxicidades reportadas (ej. hepatotoxicidad, mielosupresión).

Dada la naturaleza cualitativa de la mayoría de los datos y la heterogeneidad de los estudios, se empleó una síntesis narrativa para organizar la información. Los datos extraídos se agruparon temáticamente por cada antígeno diana (CD33, CD123 y CLL-1) para construir el cuerpo de la revisión, facilitando el análisis y la discusión comparativa.

2.4. Criterios de elegibilidad

2.4.1. Criterios de inclusión

- Se incluyeron estudios sobre los antígenos diana CLL-1, CD33 y CD123, incluyendo sus anticuerpos monoclonales (anti-CLL-1, anti-CD33, anti-CD123) y ADC.
- Se incluyeron revisiones bibliográficas, artículos científicos, investigaciones y ensayos clínicos originales publicados en revistas con procesos de revisión por pares.
- Se consideraron publicaciones redactadas en inglés, francés y español.
- La revisión se centró en estudios dirigidos a la población adulta, debido a la alta tasa de incidencia de la enfermedad en este grupo.
- La selección y el análisis de los estudios se realizaron en el marco de una investigación independiente.

2.4.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron los datos originales que sean incompletos o que no permitirán obtener información relevante adicional para los objetivos del estudio.
- Se excluyeron los estudios que no proporcionaran datos sobre el número de participantes.
- Se excluyeron los estudios que no reportaran información básica de dosificación o administración, salvo en aquellos casos en los que el objetivo del estudio fuera exclusivamente descriptivo o preclínico.
- Se excluyeron los ensayos clínicos cuyos resultados no estuvieran disponibles públicamente o no fueran accesibles en las bases de datos consultadas.
- Se excluyeron los casos únicos que no sean relevantes para el objetivo de la revisión.

La Figura 1 resume, siguiendo el formato de diagrama de flujo PRISMA, el proceso de identificación, cribado y selección de los estudios incluidos en la síntesis narrativa.

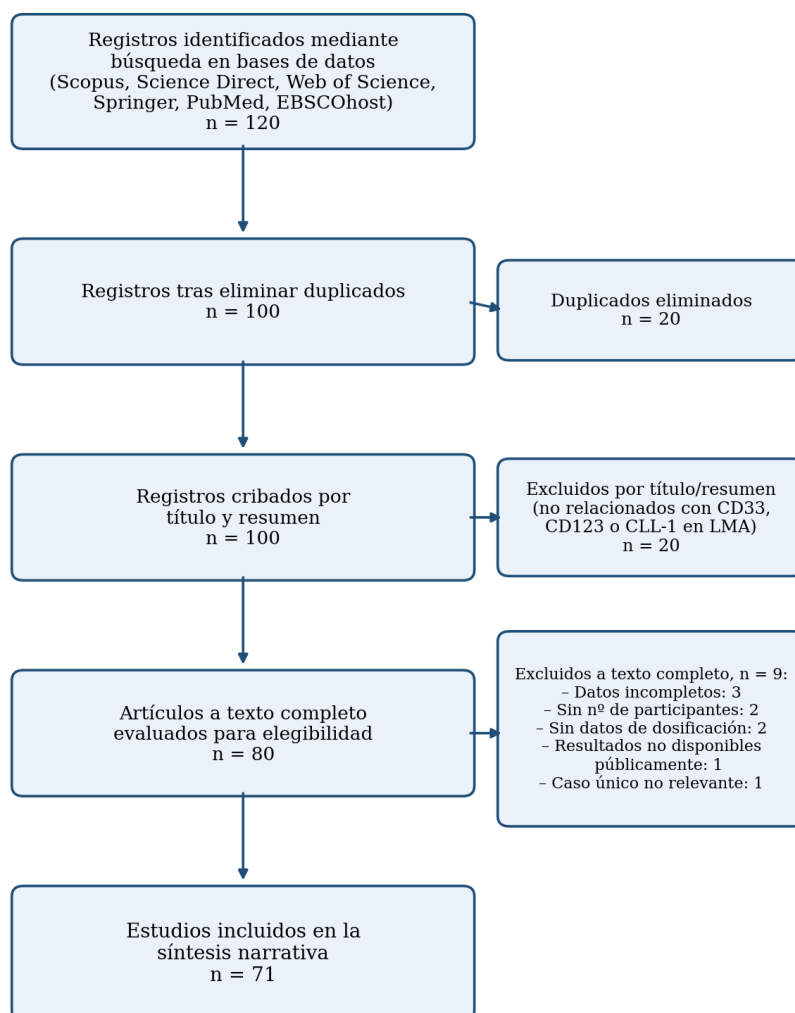


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios

III. Cuerpo de la revisión

3.1. Leucemia Mieloide Aguda

3.1.1. Definición, epidemiología y pronóstico

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se define como un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que se originan por la proliferación anormal de células mieloides inmaduras en la médula ósea, con una tasa de supervivencia baja, especialmente en adultos. Las terapias actuales como la quimioterapia y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (CMH) tienen un éxito limitado, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas con enfoques en inmunoterapia e Inmunooncología (IO) ⁽²⁰⁾.

La edad mediana de aparición de la enfermedad es de aproximadamente 67 años, y los pacientes de edad avanzada suelen tener menores probabilidades de recuperación debido a la presencia de comorbilidades y otras enfermedades. A pesar de los avances terapéuticos, los resultados continúan siendo insatisfactorios para la mayoría de los casos, lo que pone en evidencia la necesidad de desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento más eficaces y mejor tolerados ⁽¹⁵⁾.

La clasificación de la LMA se sustenta en gran medida en el análisis citogenético, y su diferenciación de otras leucemias resulta esencial para establecer un abordaje terapéutico adecuado. Para ello se emplea la citometría de flujo (FC), que permite evaluar antígenos de superficie, junto con la biopsia de médula ósea, la cual aporta información sobre características morfológicas, marcadores celulares y alteraciones citogenéticas y moleculares. El diagnóstico requiere, además, un recuento de blastos en sangre periférica o médula ósea igual o superior al 20%, salvo en casos de determinadas anomalías cromosómicas ⁽²¹⁾.

Durante los últimos años se han implementado procedimientos de laboratorio estandarizados junto con paneles de anticuerpos para la inmunofenotipificación de neoplasias hematológicas mediante FC de 8 colores. Los estudios multicéntricos mostraron altos niveles de reproducibilidad, validando así la utilidad de estos protocolos y paneles, lo que permitió el desarrollo de herramientas de software específicas para la caracterización de leucocitos normales y malignos ⁽²²⁾. La

detección de la enfermedad residual medible (ERM) mediante FC es clave para definir el tratamiento clínico; sin embargo, la presencia de células asesinas naturales (NK) que pueden expresar marcadores como CD33, puede dificultar su análisis ⁽²³⁾.

Comprender los mecanismos de evasión inmunitaria, incluyendo modulación antigénica, inducción de un microambiente tumoral y supresión de la función de células inmunitarias, de las células leucémicas es esencial para desarrollar tratamientos más eficaces y dirigidos a la disminución y/o erradicación de la ERM ^(5,7). Una revisión publicada en la Revista de Revisiones Críticas en Oncología y Hematología analizó las propiedades de las células madre leucémicas (LSC) y las estrategias para emplearlas con el fin de mejorar los resultados en pacientes con LMA, estas células constituyen una subpoblación resistente al tratamiento y son responsables de recaídas; estas células poseen la capacidad de autorrenovación y generar blastos, y expresan proteínas de superficie que pueden ser explotadas como dianas terapéuticas ⁽⁷⁾.

La infiltración leucémica en la médula ósea reduce la producción de glóbulos sanguíneos normales, lo que ocasiona síntomas como debilidad, fiebre, infecciones, palidez y hemorragias. En raras ocasiones, la acumulación de células leucémicas puede afectar el sistema nervioso central u otros órganos. Por lo general, estas manifestaciones clínicas aparecen entre 4 a 6 semanas antes del diagnóstico. Diferentes parámetros detectables al inicio de la enfermedad, como la edad, la citogenética, las mutaciones genéticas, el compromiso del sistema nervioso central y las infecciones impactan en el pronóstico. Tras el tratamiento, alrededor del 60–70% de adultos logran remisión completa, y más del 25% sobreviven 3 años o más. A largo plazo, los pacientes pueden presentar efectos secundarios como neoplasias secundarias, disfunción cardíaca o problemas reproductivos ⁽²¹⁾.

3.1.2. Limitaciones de la quimioterapia convencional y necesidad de inmunoterapia

La quimioterapia convencional, si bien ha sido un pilar en el tratamiento oncológico, presenta limitaciones que han impulsado la búsqueda de terapias de IO. La principal desventaja del tratamiento tradicional es su falta de especificidad, ya que su mecanismo de acción ataca a todas las células de alta proliferación, sin

discriminar entre células malignas y sanas ⁽²⁴⁾. Como consecuencia, aparecen una serie de efectos adversos (EA), tales como la alopecia, las náuseas, los vómitos y la mucositis, los cuales no solo deterioran la calidad de vida del paciente, sino que pueden limitar la capacidad de administrar las dosis terapéuticas óptimas ⁽²⁵⁾.

La toxicidad hematológica es uno de los EA más graves y frecuentes de la quimioterapia. Al actuar sobre la médula ósea, este tratamiento induce una mielosupresión significativa, manifestada como anemia, trombocitopenia y, de forma más crítica, neutropenia. Esta última incrementa drásticamente el riesgo de infecciones graves, que representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento, obligando a menudo a retrasar o suspender los ciclos terapéuticos ^(25,26).

Más allá de la toxicidad, un desafío fundamental de la quimioterapia convencional es el desarrollo de quimiorresistencia. Los tumores son biológicamente heterogéneos, y aunque este método puede eliminar la mayoría de las células leucémicas, a menudo deja subpoblaciones celulares resistentes. Estas células son capaces de sobrevivir al tratamiento, adaptarse y proliferar, siendo la principal causa de la recaída de la enfermedad y del fracaso terapéutico a largo plazo ⁽²⁷⁾.

Se estima que menos del 50% de pacientes recién diagnosticados son candidatos aptos para recibir la quimioterapia intensiva estándar, como el régimen "7+3", teniendo una tasa de curación a largo plazo, pero con una eficacia inferior al 40% en adultos jóvenes y una mediana de supervivencia global (OS) de solo 9 meses para pacientes mayores de 60 años, esto debido a la presencia de comorbilidades o la edad. Esta necesidad terapéutica resalta la urgencia de desarrollar estrategias más seguras y eficaces, como las terapias de IO ^(28,29).

Las terapias de IO son inmunoterapias dirigidas que emplean enfoques moleculares y sistémicos para el tratamiento de la LMA. Este enfoque implica el uso de modelos *in vitro*, proteómica, genómica y asociaciones genéticas para el descubrimiento de objetivos terapéuticos ofreciendo un tratamiento más eficaz y con un perfil de toxicidad favorable ⁽⁴⁾.

En este contexto, los anticuerpos monoclonales (AcM) dirigidos a moléculas expresadas en la superficie de las células leucémicas constituyen una herramienta clave por su alta especificidad. Estos fármacos pueden actuar a través de diversos mecanismos: algunos funcionan marcando las células cancerosas para que el sistema inmunitario del propio paciente, como las NK, las reconozca y las destruya, un proceso conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Otros AcM están diseñados para bloquear receptores en la superficie de la célula leucémica, inhibiendo las señales que esta necesita para crecer y proliferar ⁽³⁰⁾.

Entre los antígenos más relevantes se encuentran CD33, CD123 y CLL-1, los cuales destacan por su potencial como blancos terapéuticos en la LMA. Su estudio no solo ha permitido mejorar la identificación y caracterización de las células malignas, sino también diseñar estrategias de tratamiento dirigidas con mayor eficacia y seguridad.

La aplicación más avanzada de esta tecnología, y un enfoque central de esta tesis, son los ADC. Estos compuestos combinan la precisión de un AcM con la potencia de un agente citotóxico. El anticuerpo actúa como un vector de alta precisión que reconoce un antígeno específico en la célula leucémica y libera su carga citotóxica de manera dirigida, minimizando el daño sobre las células sanas circundantes ^(30,31).

La presente revisión se centrará en estos tres antígenos diana, abordando las características principales de los AcM no conjugados y ADC desarrollados contra ellos, así como los hallazgos más destacados en estudios preclínicos y clínicos.

3.2. Antígeno diana CD33

CD33 es un antígeno de diferenciación mieloide presente en los blastos de la LMA y en menor medida en las LSC, lo que lo convierte en un objetivo relevante para los anticuerpos terapéuticos. Se trata de una lectina relacionada con la inmunoglobulina que se une al ácido siálico y está codificada en el cromosoma 19q13.3. Sin embargo, el aprovechamiento terapéutico de CD33 en la LMA ha enfrentado retos significativos, pues distintos métodos que utilizan AcM sean conjugados o no, han demostrado una eficacia clínica dispareja y restricciones vinculadas a la mielosupresión y la toxicidad. Sin embargo, la creación de

inmunoconjugados optimizados y de métodos orientados a este antígeno que fortalezcan el trabajo de las células efectoras del sistema inmunológico podría llevar a terapias más efectivas y seguras ^(15,23).

Para interpretar adecuadamente los estudios de FC en la LMA, Eckel et al. ⁽²²⁾ evidenciaron que es esencial conocer a fondo la expresión de CD33 en las células NK. La expresión de CD33 en estas células puede llevar a que poblaciones normales sean confundidas con blastos mieloides anormales, lo cual podría tener un impacto negativo en la evaluación de la ERM y, por ende, afectar el pronóstico y las decisiones sobre tratamientos terapéuticos.

3.2.1. Anticuerpos dirigidos a CD33

3.2.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados

El desarrollo de terapias anti-CD33 comenzó con el AcM no conjugado o "desnudo" Lintuzumab (HuM195). La hipótesis era que este anticuerpo, al unirse a CD33, activaría mecanismos inmunológicos como la ADCC y la fagocitosis. Sin embargo, los ensayos clínicos que utilizaron Lintuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia estándar mostraron una eficacia clínica limitada y no lograron demostrar un beneficio significativo en la supervivencia. Las revisiones del periodo 2019-2025 coinciden en que la actividad antileucémica del Lintuzumab no conjugado fue insuficiente, lo que llevó a la interrupción de su desarrollo en esta modalidad y consolidó la idea de que la simple unión a CD33 no era suficiente para eliminar las células leucémicas de forma eficaz ^(32,33).

A pesar del fracaso del Lintuzumab no conjugado, su alta especificidad por el antígeno CD33 lo convirtió en un vehículo ideal para el desarrollo de terapias conjugadas. Esto dio paso a una segunda generación de tratamientos, principalmente los Radioinmunoconjugados (RIC). Los RIC, a diferencia de los ADC que transportan quimioterapia, transportan isótopos radiactivos que emiten partículas de alta energía. Esta estrategia, conocida como Radioimmunoterapia, busca administrar

una dosis letal de radiación de forma ultraprecisa en el sitio de la célula tumoral ⁽³⁴⁾.

Otro anticuerpo humano dirigido contra CD33 es BI 836858, una proteína expresada en las células leucémicas de pacientes con LMA, con una tasa de incidencia del 80% – 90%. Entre 2021 y 2022 se publicaron los principales estudios científicos que evaluaron su eficacia, formando prácticamente la totalidad de evidencia posible sobre este fármaco.

BI-836858 es un anticuerpo de la inmunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humano con región fragmento cristizable (Fc) optimizada para potenciar la ADCC, desarrollado con el objetivo de superar las limitaciones observadas en anticuerpos anti-CD33 no conjugados previos. Los estudios preclínicos demostraron que BI-836858 se une eficazmente a CD33 en blastos leucémicos y activas células efectoras del sistema inmune innato, principalmente células NK y macrófagos, sin inducir apoptosis directa, confirmando que su actividad antitumoral depende de mecanismos inmunomediados ⁽³⁵⁾.

La evaluación clínica inicial de BI-836858 se llevó a cabo en un ensayo fase I en pacientes con LMA previamente tratados o refractarios, con el objetivo principal de analizar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del anticuerpo ⁽³⁶⁾. El estudio mostró que BI-836858 fue generalmente bien tolerado, sin identificarse una dosis máxima tolerada, y con EA predominantemente relacionados con reacciones a la infusión y complicaciones infecciosas propias de la población estudiada. No obstante, la actividad clínica observada fue limitada, con predominio de enfermedad estable y una tasa de respuesta objetiva modesta, lo que sugirió una eficacia insuficiente del anticuerpo como agente único en este contexto clínico.

De forma complementaria, un ensayo fase I/II evaluó BI-836858 en combinación con decitabina en pacientes con LMA *de novo* no candidatos a quimioterapia intensiva y en pacientes con enfermedad

recidivante o refractaria (R/R) ⁽³⁷⁾. Esta combinación se basó en la hipótesis de que los agentes hipometilantes (HMA) podrían aumentar la sensibilidad de las células leucémicas a la inmunoterapia. Los resultados mostraron un perfil de seguridad aceptable y señales de actividad biológica, incluyendo depleción de células CD33+ en sangre periférica y una tasa de respuesta global (ORR) cercana al 40% en subgrupos de pacientes evaluables. Sin embargo, la interrupción ulterior del desarrollo clínico del fármaco impidió confirmar su beneficio, lo que reflejó las limitaciones de los anticuerpos anti-CD33 no conjugados y contribuyó al desplazamiento del campo hacia estrategias terapéuticas más potentes.

Todo ello refuerza la idea de que CD33 sigue siendo un pilar en la inmunoterapia de la LMA, pero que su eficacia clínica depende cada vez más de la estratificación precisa de pacientes y de la optimización de plataformas terapéuticas.

3.2.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC

Dentro de las estrategias dirigidas al CD33, el Gemtuzumab Ozogamicina (GO) es un anticuerpo anti-CD33 humanizado utilizado en el tratamiento de la LMA. La expresión del CD33 se encuentra aproximadamente en el 85–90% de los casos de LMA en tanto en adultos como en población pediátrica, y se ha demostrado que los niveles más altos de expresión del CD33 se asocian a una mayor unión del GO a los sitios antigénicos y a una eliminación acelerada de los blastos leucémicos ⁽²³⁾.

En revisiones recientes, Molica et al. ⁽²³⁾ y Liu et al. ⁽³⁸⁾ confirmaron que la densidad de expresión de CD33, junto con factores como la endocitosis del receptor y la actividad de transportadores como miembro 1 de la subfamilia B del transportador de casete de unión a ATP, son determinantes en la respuesta clínica al GO. Xu et al. ⁽³⁹⁾, mediante un metaanálisis, mostraron que su adición a la quimioterapia intensiva se asocia con una mejoría significativa en la Supervivencia Libre de Eventos (EFS), particularmente en pacientes con citogenética favorable.

De forma consistente, Swaminathan et al. ⁽¹⁵⁾ confirmaron este beneficio en riesgo intermedio cuando el GO se administró en combinación con quimioterapia intensiva, mientras que Lambert et al. ⁽⁴⁰⁾ señalaron que el beneficio clínico del GO es heterogéneo entre las distintas poblaciones de pacientes, lo que subraya la importancia de seleccionar cuidadosamente a los pacientes.

Abaza et al. ⁽¹⁷⁾ refieren que el GO, es el único ADC aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar la LMA, lo que proporciona pruebas del posible futuro papel de los tratamientos basados en AcM en esta enfermedad. De igual forma, estudios indican que este ADC ha demostrado mejoras significativas en la EFS en pacientes con LMA recién diagnosticada cuando se combina con quimioterapia estándar, mientras que otros estudios reportan resultados favorables también en casos de LMA R/R ^(23,35).

Pollard et al. ⁽⁴¹⁾ y Cooper et al. ⁽⁴²⁾ confirmaron en análisis del ensayo COG AAML0531 que la adición de GO reduce la incidencia de recaídas y mejora la EFS, con beneficios particularmente significativos en pacientes con reordenamientos de KMT2A. Esto concuerda con la evidencia previa de que la expresión elevada de CD33 se relaciona con peor pronóstico, especialmente en subgrupos del gen FLT3 con mutaciones de duplicación interna en tándem (FLT3-ITD) y nucleofosmina 1 (NPM1). Un estudio de 2022 reportó que un 61,2% de los pacientes con LMA *de novo* tenían alta expresión de CD33, asociada a mutaciones del gen FLT3 y NPM1, así como a cariotipo normal y alto recuento leucocitario, confirmando el valor pronóstico independiente de este marcador ⁽³⁸⁾.

Finalmente, más allá del GO, en los últimos años se han explorado nuevos conjugados ADC dirigidos contra CD33, diseñados con cargas citotóxicas alternativas a la caliqueamicina y orientados a ampliar la ventana terapéutica y mejorar el perfil de seguridad. Datos preclínicos preliminares, presentados recientemente, sugieren que estas nuevas estrategias podrían optimizar la relación eficacia-toxicidad,

aunque se requieren estudios clínicos adicionales para confirmar su beneficio terapéutico ⁽⁴³⁾. Asimismo, estudios preclínicos comparativos han señalado que, en modelos experimentales, algunos ADC dirigidos contra CD123 podrían presentar un perfil de tolerabilidad más favorable que los dirigidos contra CD33, lo que plantea nuevos desafíos para la optimización de los conjugados anti-CD33.

En general, se puede decir que la efectividad del GO en la LMA puede variar según los estudios clínicos y la población de pacientes. En línea con estos hallazgos, Pautas et al. ⁽⁴⁴⁾ analizaron los resultados del ensayo ALFA-0701 y demostraron que el uso de dosis fraccionadas de GO reduce significativamente la incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), mejorando la tolerabilidad del tratamiento, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Estos hallazgos contribuyeron a fortalecer los esquemas fraccionados como una estrategia más confiable para el manejo de GO en la práctica clínica.

Por otro lado, el ensayo SWOG S0106, realizado en adultos jóvenes con LMA *de novo*, no evidenció beneficios en OS ni en supervivencia libre de enfermedad (DFS) al añadir GO en dosis única alta a la quimioterapia estándar. Además, se observó una mayor toxicidad, lo que llevó a abandonar la estrategia de administración en bolo único. Revisiones recientes subrayan este resultado como un punto de inflexión que consolidó la importancia de emplear esquemas fraccionados, ahora considerados el estándar en la práctica clínica moderna ^(23,39).

Finalmente, AML19 (EORTC-GIMEMA), discutido en revisiones publicadas a partir de 2023, evaluó el papel del GO en pacientes de edad avanzada no candidatos a quimioterapia intensiva. En esta población frágil, el GO mostró una mejoría en la OS frente a los cuidados de soporte, lo que lo posiciona como una opción terapéutica en escenarios donde la tolerancia a esquemas intensivos es limitada. Aunque sus resultados son heterogéneos, los análisis contemporáneos destacan su

importancia para ampliar las posibilidades terapéuticas en pacientes mayores ^(45,46).

Investigaciones actuales también están explorando los posibles beneficios de estrategias combinatorias que integren estos anticuerpos con otros tratamientos. Los hallazgos disponibles sugieren que el GO mantiene una significativa actividad antileucémica y mejora los resultados en pacientes con LMA CD33 positiva. Asimismo, se ha observado que los niveles más altos de expresión del CD33 se asocian con un aumento en la citotoxicidad y la afinidad al GO, aunque aún es necesario profundizar en el estudio de las mutaciones moleculares y las vías intracelulares que regulan la expresión de CD33 ⁽³⁸⁾.

3.2.2. Perfil de seguridad y toxicidad

En cuanto a su perfil de seguridad, la toxicidad hepática constituye uno de los EA más relevante y ha sido descrita en diferentes contextos clínicos como un factor limitante para su aplicación generalizada. En un estudio con 13 pacientes que recibieron trasplante de CMH (9 alogénicos y 4 autólogos) tras un régimen de acondicionamiento diverso, la mediana de tiempo desde la administración del GO hasta el trasplante fue de 3,84 meses. Se observaron casos de hiperbilirrubinemia grado 3–4 y hepatotoxicidad asociada, incluido el SOS, sobre todo en pacientes con disfunción hepática o trasplante previo, con una aparición típica entre los 10 y 14 días posteriores a la administración ⁽¹⁵⁾.

A pesar de los beneficios observados, estudios recientes (2023–2024) confirman que la toxicidad hepática, en especial el SOS, sigue siendo el EA más relevante del GO. Se recomienda ajustar dosis, emplear esquemas fraccionados y realizar profilaxis hepática en pacientes de alto riesgo. Esta experiencia con CD33 ha servido como modelo de seguridad para el desarrollo de otros ADC en LMA ⁽¹⁹⁾.

En paralelo, un estudio retrospectivo en Turquía evaluó el uso de GO en 21 pacientes con LMA R/R positivos para CD33 tratados en monoterapia. La ORR fue del 52,3%, con respuesta parcial en tres de ocho pacientes con

riesgo adverso. Los EA incluyeron anemia grado 3 (33,3%), neutropenia y trombocitopenia grado 4 (80%), y un fallecimiento por toxicidad. Aunque el estudio presenta limitaciones (retrospectivo, bajo número de casos), los hallazgos sugieren que el GO mantiene actividad clínica incluso en perfiles de riesgo adverso ⁽⁸⁾.

En cuanto a factores predictivos adicionales, la identificación de SNPs en genes PGP-1 o anexina A5 podría actuar como predictor de respuesta al GO en población pediátrica, lo que refuerza la necesidad de un enfoque de medicina personalizada ⁽²³⁾.

En la **Tabla 1** se sintetizan los principales AcM dirigidos a CD33, diferenciando entre no conjugados y conjugados. Esta clasificación permite observar la evolución de la estrategia terapéutica: desde los primeros intentos con Lintuzumab, con eficacia limitada, hasta la consolidación de GO como ADC aprobado y el desarrollo de nuevos conjugados en investigación. En conjunto, CD33 dispone de una fuerte validación clínica entre las dianas revisadas gracias a GO; no obstante, la toxicidad hematológica y hepatobiliar condiciona su uso y subraya la necesidad de selección de pacientes y combinaciones racionales.

La evidencia reunida entre 2019 y 2025 confirma que CD33 es la diana más validada en la inmunoterapia de LMA, con un ADC aprobado y respaldado por datos robustos en adultos, aunque limitado por la hepatotoxicidad.

El GO constituye la prueba de concepto clínica de referencia, mientras que los AcM no conjugados como lintuzumab aportan contexto histórico y limitaciones de eficacia. En conjunto, CD33 dispone de la mayor validación clínica entre las dianas revisadas gracias a GO; no obstante, sus EA condicionan su uso y resaltan la necesidad de selección de pacientes y combinaciones racionales. Los nuevos ADC en investigación pretenden superar estas limitaciones, optimizando el índice terapéutico mediante cargas citotóxicas alternativas y mejores perfiles de seguridad.

Agente	Formato terapéutico	Tipo de evidencia	Población / Modelo	Resultados principales	Eventos adversos	Observaciones
Lintuzumab (HuM195)	AcM no conjugado anti-CD33	Ensayos clínicos (históricos) en LMA	Adultos con LMA (incl. R/R, según estudio)	Actividad antileucémica limitada en monoterapia; utilidad principalmente como “prueba de concepto” de CD33	Reacciones infusionales y citopenias (dependiendo del esquema)	Precedente clave que muestra límites de los AcM “desnudos” en LMA, empujando el campo hacia ADC
BI-836858	AcM no conjugado anti-CD33	Preclínico y Ensayo fase I	Modelos AML CD33+ y Adultos LMA previamente tratados	Citotoxicidad inmunomediada significativa. Su actividad clínica se ve limitada en monoterapia	Citopenias	Ejemplo de anticuerpo desnudo optimizado. Confirma la limitación de AcM desnudo en LMA
BI-836858 + decitabina	AcM no conjugado + HMA	Ensayo fase I/II	Adultos con LMA (no intensiva/alto riesgo según estudio)	Señales preliminares de actividad; evaluación de seguridad	Neutropenia e infecciones	Estrategia combinatoria para aumentar eficacia
Gemtuzumab ozogamicin (GO)	ADC anti-CD33 (calicheamicina)	Experiencia clínica	Adultos LMA (de novo y R/R según contexto)	Beneficio clínico en subgrupos; fármaco “referencia” anti-CD33	Citopenias, hepatotoxicidad/ SOS	ADC histórico de CD33

ALFA-0701 /0702	ADC anti-CD33 (dosis fraccionadas)	Estudio fase IV	Adultos LMA CD33+ R/R	Mantiene actividad con mejor tolerabilidad	Citopenias	Optimización de esquema para seguridad
SWOG S0106	ADC anti-CD33	Cohorte clínica	Adultos recién diagnosticados	Beneficio favorable en pacientes seleccionados	SOS ocasional, citopenias	Apoya su uso en primera línea seleccionada
AML19	ADC anti-CD33	Metaanálisis	Adultos mayores no aptos a quimioterapia intensiva	Beneficio mantenido a largo plazo	Citopenias, SOS rara	Enfoque en adultos mayores

Tabla 1 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CD33 en LMA

Fuente: Elaboración propia a partir de (8,15,19,23,32,33,35-46)

3.3. Antígeno diana CD123

En continuidad con el apartado anterior, el antígeno diana CD123, también conocido como la subunidad alfa del receptor de la interleucina-3 (IL-3R α), ha surgido como una de las dianas más importantes para crear estrategias inmunoterapéuticas fundamentadas en AcM en la LMA. La expresión de CD123 es alta y común en blastos leucémicos, así como en subpoblaciones celulares que presentan rasgos de LSC, aunque su presencia es escasa o inexistente en CMH. Este hecho es lo que fundamenta el interés terapéutico por CD123. En plataformas basadas en anticuerpos, esta expresión diferencial es un requisito fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas que tengan un índice terapéutico positivo ^(47,48).

Investigaciones moleculares e inmunofenotípicas han comprobado que CD123 se manifiesta de manera constante en diversos subtipos biológicos de LMA, entre ellos los relacionados con las mutaciones de NPM1, en los que su presencia persiste incluso en compartimentos celulares inmaduros compatibles con LSC ⁽⁵⁰⁾. Igualmente, se ha observado una relación relevante entre la expresión elevada de CD123 y las mutaciones FLT3-ITD, lo que asocia este objetivo con fenotipos de mayor agresividad biológica y riesgo de recaída ⁽⁴⁹⁾. En resumen, estos descubrimientos destacan la importancia de CD123 no solo como marcador inmunofenotípico, sino también como un objetivo terapéutico lógico para estrategias dirigidas, especialmente en pacientes con perfiles moleculares de alto riesgo ^(49,50).

Sobre esta base biológica, se han creado AcM anti-CD123, en su versión conjugada y no conjugada. El diseño de plataformas conjugadas con agentes citotóxicos, capaces de incrementar la potencia antileucémica y preservar la especificidad antigénica, fue estimulado por el hecho de que los anticuerpos no conjugados mostraron una capacidad restringida para inducir respuestas clínicas sostenidas. Los ADC anti-CD123, en este contexto, intentan fusionar la selectividad del reconocimiento del antígeno con una liberación intracelular del agente citotóxico-orientada, para así tratar las restricciones que se han visto con estrategias anteriores ⁽⁴⁷⁾.

En investigaciones clínicas de LMA R/R, se ha confirmado recientemente la viabilidad clínica de CD123 como objetivo para ADC. En concreto, el ADC

IMGN632 ha evidenciado actividad antileucémica en ensayos de fase I/II, lo que posibilita determinar las dosis recomendadas y validar que la orientación citotóxica mediada por CD123 es viable y tiene importancia clínica en esta dolencia ⁽⁵¹⁾. Estos hallazgos confirman a CD123 como un blanco terapéutico relevante para el desarrollo de ADC y fundamentan su evaluación comparativa con otras dianas mieloides en la LMA.

En suma, la evidencia que se ha recopilado entre 2019 y 2025 establece a CD123 como un objetivo con una sólida base biológica y validación clínica en desarrollo para las estrategias fundamentadas en anticuerpos, sobre todo en su versión conjugada. Su expresión en LSC, su asociación con subgrupos moleculares de mal pronóstico y la disponibilidad de datos clínicos recientes con ADC anti-CD123 respaldan su inclusión como uno de los ejes centrales en el desarrollo inmunoterapéutico actual de la LMA ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

3.3.1. Anticuerpos dirigidos a CD123

En los últimos años los esfuerzos en torno a CD123 se han centrado en el desarrollo de AcM no conjugados y ADC, un gran ejemplo es el ADC IMGN632 (Pivekimab Sunirine) en combinación con azacitidina y venetoclax, el cual mostró tasas de respuesta de hasta 30–35% ^(52,64). Se ha estudiado también la generación y caracterización de AcM específicos contra CD123. El AcM humano H9 y el CSL362 (Talacotuzumab) reconocieron diferentes epítomos de CD123 y destruyeron selectivamente células leucémicas *in vitro*. Estos agentes han mostrado distintos grados de eficacia y seguridad clínica, aportando evidencia crucial sobre el potencial y las limitaciones de CD123 como diana ⁽⁵⁶⁾.

3.3.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados

La evolución de AcM no conjugados dirigidos contra CD123 forma parte de una de las primeras aproximaciones inmunoterapéuticas destinadas a explotar esta diana en la LMA. La experiencia clínica ha demostrado que, si bien CD123 ha sido validado como objetivo terapéutico, su actividad antileucémica en monoterapia resulta

generalmente insuficiente para lograr respuestas profundas y sostenidas en LMA.

El principal anticuerpo no conjugado evaluado clínicamente ha sido CSL362, también conocido como talacotuzumab, el primer AcM humanizado de la IgG1 diseñado para unirse de forma selectiva al CD123. Esta ingeniería buscaba potenciar la ADCC como mecanismo central de eliminación de blastos leucémicos. En un ensayo fase I que incluyó pacientes con LMA y síndromes mielodisplásicos, talacotuzumab demostró una reducción transitoria de blastos circulantes y activación inmunológica de células NK, aunque las tasas de respuesta completa fueron bajas y la duración de las respuestas limitada ⁽⁵³⁾. Estos resultados evidenciaron una actividad biológica inicial, pero insuficiente para consolidar el anticuerpo como tratamiento eficaz en monoterapia.

Posteriormente, el ensayo multicéntrico fase II/III TALAS evaluó la combinación de talacotuzumab con decitabina frente a decitabina sola en pacientes con LMA de riesgo intermedio o alto no candidatos a quimioterapia intensiva. Aunque se observó modulación inmunológica, la combinación no se tradujo en un beneficio significativo en OS ni DFS. Además, el estudio se vio limitado por un perfil de toxicidad considerable, con infecciones graves, neutropenia prolongada y reacciones infusionales severas, lo que llevó a la interrupción del desarrollo clínico del fármaco ⁽⁵⁴⁾. Estos hallazgos pusieron de relieve una limitación clave de los anticuerpos no conjugados en LMA: la potenciación excesiva de mecanismos inflamatorios puede comprometer su aplicabilidad clínica, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y frágiles.

Además de talacotuzumab, otros anticuerpos no conjugados anti-CD123 han sido explorados en fases clínicas iniciales. Entre ellos, KHK2823 fue evaluado en un estudio fase I en pacientes con LMA R/R. Si bien los resultados fueron preliminares, estos desarrollos reflejan el interés sostenido por anticuerpos dirigidos a CD123 como prueba de concepto terapéutica, aunque hasta el momento sin demostrar una

eficacia clínica robusta comparable a plataformas conjugadas ⁽⁵⁵⁾. En conjunto, estos estudios confirmaron que la simple activación inmunomediada inducida por anticuerpos desnudos suele ser insuficiente para erradicar compartimentos resistentes como las LSC.

En paralelo al desarrollo clínico, se han descrito anticuerpos experimentales preclínicos con propiedades distintivas. El anticuerpo humanizado H9 representa una estrategia alternativa al reconocer un epítipo diferente de CD123 y promover internalización del complejo antígeno-anticuerpo con activación apoptótica dependiente de caspasas. Estudios *in vitro* y *ex vivo* mostraron que H9 posee citotoxicidad significativa frente a blastos leucémicos, con escasa afectación de progenitores hematopoyéticos normales, lo que lo convierte en un modelo preclínico relevante para optimizar futuras estrategias dirigidas contra CD123 ⁽⁵⁶⁾. Aunque H9 no ha progresado hacia fases clínicas, su desarrollo aportó información valiosa sobre la importancia del epítipo reconocido y del mecanismo de acción más allá de la ADCC.

En conjunto, los AcM no conjugados dirigidos a CD123 han desempeñado un papel fundamental en la validación inicial de esta diana en LMA, pero sus resultados han sido limitados por respuestas clínicas modestas y toxicidad inflamatoria significativa. Esta experiencia contribuyó directamente al desplazamiento del campo hacia plataformas más potentes, como los ADC anti-CD123, capaces de conservar la especificidad del anticuerpo y, al mismo tiempo, aumentar la eficacia citotóxica mediante cargas intracelulares dirigidas, como se observa en estrategias actuales con IMG632 ^(51,59). Por tanto, los anticuerpos no conjugados representan una etapa esencial en la evolución terapéutica del targeting de CD123, sirviendo como puente conceptual hacia formatos conjugados de nueva generación ⁽⁵⁸⁾.

3.3.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC

El antígeno CD123 se ha establecido en los últimos diez años como uno de los blancos más importantes para la creación de conjugados ADC en LMA, por su alta expresión en LSC y blastos leucémicos,

además de su escasa presencia en progenitores hematopoyéticos normales ^(49,50). Esta distribución diferencial ha hecho posible la creación de plataformas terapéuticas que pueden fusionar una carga citotóxica intracelular dirigida con especificidad inmunológica.

Una de las primeras pruebas clínicas de concepto que validó CD123 como blanco terapéutico fue tagraxofusp (SL-401), un conjugado dirigido contra CD123 inicialmente desarrollado en neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides (BPDCN). Este agente demostró que el targeting de CD123 puede inducir respuestas profundas mediante mecanismos de internalización selectiva y entrega intracelular del agente tóxico, estableciendo así un precedente fundamental para el desarrollo posterior de ADC anti-CD123 en LMA ⁽⁵⁷⁾.

Sobre esta base, el avance más significativo en LMA ha sido el ADC pivekimab sunirine (IMGN632), actualmente considerado el conjugado anti-CD123 más prometedor en investigación clínica. IMGN632 combina un anticuerpo humanizado anti-CD123 con una carga citotóxica altamente potente de la familia indolinobenzodiazepina (IGN), diseñada para favorecer una liberación controlada tras internalización. Luego de unirse al receptor CD123, el complejo es endocitado y la carga citotóxica produce daño letal en el ADN, induciendo apoptosis selectiva de células leucémicas ^(51,59,64).

Los ensayos clínicos fase I/II realizados entre 2019 y 2024 confirmaron la actividad antileucémica de IMGN632 en pacientes con LMA R/R. Se observaron tasas de respuesta global relevantes y reducciones significativas de blastos medulares, incluyendo negativización de ERM en un subgrupo de pacientes, particularmente en aquellos con perfiles moleculares de alto riesgo como mutaciones FLT3-ITD o NPM1 ^(51,59). Estos resultados respaldan la viabilidad clínica de la citotoxicidad mediada por CD123 como estrategia terapéutica dirigida.

Un eje contemporáneo fundamental ha sido la evaluación de estrategias combinatorias. En estudios fase Ib/II, la administración de

IMGN632 junto con azacitidina y venetoclax mostró una potenciación de la respuesta terapéutica, probablemente relacionada con la sensibilización epigenética inducida por HMA y la inhibición de vías antiapoptóticas en células leucémicas resistentes ^(52,64). Estas combinaciones representan actualmente uno de los enfoques más relevantes para integrar ADC anti-CD123 en esquemas terapéuticos modernos.

De manera paralela, el campo ha evolucionado hacia el diseño de nuevos ADC anti-CD123 orientados a optimizar aún más el índice terapéutico. Estudios preclínicos han demostrado que estos conjugados pueden internalizarse eficientemente, inducir daño genómico y erradicar blastos leucémicos en modelos experimentales de LMA ⁽⁶⁰⁾. Estos desarrollos sugieren que CD123 continuará siendo un eje central para la innovación terapéutica basada en ADC en LMA.

En conjunto, la evidencia acumulada entre 2019 y 2025 confirma que los ADC dirigidos contra CD123 representan la estrategia más avanzada dentro de las plataformas basadas en anticuerpos para esta diana ⁽⁶²⁾. Tagraxofusp proporcionó la primera validación clínica, mientras que IMGN632 ha establecido un nuevo estándar en LMA R/R. Los desarrollos de segunda generación buscan ahora expandir el potencial de esta aproximación mediante combinaciones racionales y optimización estructural, consolidando a CD123 como uno de los blancos inmunoterapéuticos con mayor proyección clínica actual ^(60,61).

3.3.2. Perfil de seguridad y toxicidad

El perfil de toxicidad de las inmunoterapias dirigidas contra CD123 presenta características diferenciadas respecto a los agentes anti-CD33 empleados LMA. Mientras que los ADC dirigidos a CD33, como GO, se asocian clásicamente a hepatotoxicidad y SOS, los enfoques anti-CD123 muestran un patrón predominantemente hematológico, condicionado por el contexto de inmunosupresión de la enfermedad y por la expresión residual del antígeno en progenitores mieloides tempranos ⁽⁶³⁾.

En general, los EA predominantes en las estrategias anti-CD123 incluyen citopenias prolongadas, neutropenia febril e infecciones oportunistas, particularmente en pacientes con LMA R/R y reserva medular limitada. Este perfil representa actualmente el principal factor limitante para la administración sostenida de estas terapias.

Dentro de los anticuerpos no conjugados, CSL362 fue el principal candidato clínico dirigido a CD123. Sin embargo, su desarrollo se vio limitado por un patrón de toxicidad inmunomediada. En el ensayo fase I realizado en pacientes con LMA y síndromes mielodisplásicos, talacotuzumab se asoció a reacciones infusionales, episodios de hipotensión y liberación sistémica de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6 y TNF- α ⁽⁵³⁾.

Posteriormente, en el ensayo multicéntrico TALAS, la combinación de talacotuzumab con decitabina no logró mejorar la OS ni la DFS, y se observó una elevada incidencia de infecciones graves y neutropenia prolongada, lo que condujo a la interrupción del desarrollo clínico del anticuerpo ⁽⁵⁴⁾. Estos resultados reflejan una limitación central de los anticuerpos desnudos en LMA: la activación inflamatoria intensa puede generar toxicidad significativa sin traducirse en respuestas sostenidas.

En contraste con CSL362, los ADC anti-CD123 han mostrado un perfil de toxicidad diferente, dominado principalmente por mielosupresión asociada a la liberación intracelular del agente citotóxico. IMG632 constituye el principal ADC dirigido a CD123 en desarrollo clínico, y su seguridad ha sido evaluada en múltiples ensayos fase I/II.

Los primeros informes clínicos describieron como principales EA la neutropenia, trombocitopenia y citopenias prolongadas, confirmando que la toxicidad hematológica constituye el evento limitante predominante del fármaco ⁽⁶³⁾. En estudios posteriores, el ensayo fase I/II en pacientes con LMA R/R corroboró que los eventos hematológicos grado ≥ 3 , incluyendo neutropenia febril, ocurren en una proporción significativa de pacientes,

aunque suelen ser manejables mediante soporte transfusional, profilaxis antimicrobiana y ajuste en el espaciamiento de ciclos ⁽⁵⁹⁾.

En los ensayos combinatorios con azacitidina y venetoclax, el perfil hematológico continuó siendo el principal EA limitante, aunque se observó factibilidad clínica bajo un seguimiento estrecho y estrategias de soporte adecuadas ^(52,64).

Las estrategias actuales para minimizar la toxicidad de terapias anti-CD123 incluyen el uso sistemático de profilaxis antiinfecciosa, monitorización estricta de citopenias y selección cuidadosa de pacientes con reserva medular suficiente. Estas medidas resultan esenciales para maximizar el índice terapéutico en una población caracterizada por alta fragilidad clínica.

De forma más reciente, se ha dado a conocer AZD9829, un nuevo ADC dirigido contra CD123 que incorpora una carga citotóxica basada en un inhibidor de la topoisomerasa I (TOP1i), lo que lo diferencia estructuralmente de IMGN632 y su carga IGN. Los datos preclínicos iniciales, obtenidos en modelos murinos de LMA, muestran una actividad antileucémica potente junto con un impacto reducido sobre los progenitores hematopoyéticos sanos, lo que sugiere una ventana terapéutica potencialmente más amplia que la de los ADC anti-CD123 de primera generación ⁽⁷⁶⁾. Al tratarse de evidencia exclusivamente preclínica, aún es necesario su avance hacia ensayos clínicos en humanos para confirmar si este perfil de seguridad diferencial se traduce en un beneficio real frente a IMGN632.

En conjunto, la evidencia acumulada entre 2019 y 2025 confirma que la toxicidad de las terapias anti-CD123 se caracteriza principalmente por eventos hematológicos e infecciosos, con menor relevancia de complicaciones hepáticas en comparación con CD33. La correcta gestión de estos EA representa un elemento central para su integración clínica futura en LMA.

En general, la experiencia obtenida con terapias dirigidas contra CD123 demuestra que esta diana es viable y de gran importancia en la LMA. CSL362, por su eficacia insuficiente y su toxicidad inflamatoria, se ha convertido en un aprendizaje importante sobre las restricciones de los anticuerpos no conjugados. Por otro lado, IMG632 demuestra ser el ADC anti-CD123 más desarrollado hasta ahora, con una actividad clínica relevante incluso entre los enfermos que padecen recaídas o son refractarios. Además, el anticuerpo experimental H9 ofrece un modelo de gran especificidad y afinidad para el diseño racional de futuras plataformas terapéuticas, lo cual amplía las oportunidades de investigación preclínica.

El desarrollo de nuevos ADC como AZD9829, así como las combinaciones con venetoclax y HMA, sugieren que la terapia anti-CD123 tiene el potencial de ser un elemento fundamental en la inmunoterapia dirigida a LMA en el futuro. El desafío presente consiste en aumentar su efectividad mientras se garantiza la seguridad hematológica, además de determinar biomarcadores predictivos que permitan adaptar el tratamiento según la densidad de expresión antigénica y el perfil molecular del paciente.

La **Tabla 3** sintetiza la evolución de las estrategias terapéuticas anti-CD123, desde los primeros anticuerpos no conjugados como CSL362 y modelos experimentales como H9, hasta el ADC IMG632, que representa la madurez clínica del enfoque. Este tránsito desde mecanismos puramente inmunológicos, como la ADCC, hacia plataformas de entrega citotóxica dirigida mediante ADC ha permitido mejorar la profundidad de respuesta y ampliar el índice terapéutico en comparación con los anticuerpos desnudos.

Agente	Formato terapéutico	Tipo de evidencia	Población / Modelo	Resultados principales	Eventos Adversos	Observaciones
CSL362 (Talacotuzumab)	AcM no conjugado (IgG1 optimizado Fc)	Ensayo fase I	Adultos con LMA y SMD (R/R)	Reducción transitoria de blastos. Respuestas completas bajas	Infecciones graves, neutropenia prolongada y reacciones infusionales	Desarrollo clínico limitado por toxicidad y eficacia insuficiente
Talacotuzumab + Decitabina (TALAS)	AcM no conjugado + HMA	Ensayo fase II/III randomizado	Adultos con LMA no aptos para quimioterapia intensiva	Sin beneficio en OS ni DFS frente a decitabina sola	Citopenias severas, infecciones y reacciones por citocinas	Ensayo interrumpido. Evidenció límites de AcM desnudos
KHK2823	AcM no conjugado experimental	Ensayo fase I temprano	Adultos LMA R/R	Actividad preliminar sin respuestas robustas sostenidas	Toxicidad hematológica moderada	Prueba de concepto sin avance clínico relevante
H9	AcM humanizado anti-CD123	Preclínico	Modelo in vitro / ex vivo	Citotoxicidad selectiva e internalización + apoptosis	Baja afectación de CMH normales	Modelo estructural para nuevos conjugados. No llegó a clínica
IMGN632 (Pivekimab Sunirine)	ADC anti-CD123 (carga IGN)	Ensayos fase I/II	Adultos LMA R/R CD123+	ORR ~30–35%, reducción de blastos y negativización ERM en algunos	Mielosupresión y neutropenia febril manejable	ADC más avanzado y prometedor anti-CD123

IMGN632 + Azacitidina + Venetoclax	ADC + terapia combinada	Ensayo fase Ib/II	Adultos LMA R/R	Respuestas mejoradas vs monoterapia. Sinergia probable	Citopenias e infecciones. Perfil aceptable	Estrategia combinatoria en expansión clínica
AZD9829	ADC anti- CD123	Preclínico	Modelos murinos / progenitores sanos	Actividad potente con menor impacto en progenitores normales	Toxicidad hematológica reducida en modelos	Nueva generación diseñada para mejorar ventana terapéutica

Tabla 2 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CD123 en LMA

Fuente: Elaboración propia a partir de (51-57,59,64,76)

3.4. Antígeno diana CLL-1

Como última diana de interés en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas en LMA, la molécula similar a lectina tipo C-1 (CLL-1), también conocida como CLEC12A, ha emergido como uno de los antígenos más prometedores por su perfil de expresión diferencial. Diversos estudios han demostrado que CLL-1 se expresa en la mayoría de los blastos leucémicos y, de forma relevante, en subpoblaciones celulares con fenotipo de LSC, mientras que está ausente o es mínima en CMH normales, lo que lo convierte en una diana altamente atractiva con ventana terapéutica amplia ⁽⁶⁵⁾.

CLL-1 es una glicoproteína transmembrana perteneciente a la familia de lectinas tipo C, codificada en el cromosoma 12p13. Presenta un motivo inhibidor basado en tirosina del inmunorreceptor (ITIM) en su cola citoplasmática, implicado en la regulación negativa de señales inflamatorias en células mieloides. En condiciones fisiológicas, su expresión se limita a monocitos y granulocitos maduros, lo que diferencia claramente este marcador de antígenos más ubicuos como CD33 o CD123, cuya presencia en progenitores normales puede contribuir a citopenias prolongadas tras terapias dirigidas ⁽⁶⁶⁾.

El interés clínico por CLL-1 se fundamenta principalmente en su capacidad para discriminar compartimentos leucémicos inmaduros. En este sentido, se ha demostrado que CLL-1 está presente en LSC funcionales, permitiendo diferenciar LSC de CMH normales dentro del nicho medular. Esta propiedad representa una ventaja decisiva frente a otras dianas mieloides tradicionales y refuerza su relevancia como objetivo para erradicación de la ERM ⁽⁶⁷⁾.

Además de su valor biológico como marcador, CLL-1 también ha sido propuesto como herramienta diagnóstica y pronóstica. La expresión de CLEC12A se mantiene estable durante la evolución de la enfermedad y en recaídas, lo que lo convierte en un marcador útil para monitorización de ERM. Diversos trabajos han destacado que su uso complementa a CD33 o CD34 en la identificación de poblaciones leucémicas persistentes, contribuyendo a una estratificación de riesgo más refinada ⁽⁶⁸⁾.

Por estas razones, CLL-1 ha despertado un creciente interés como diana terapéutica en plataformas inmunológicas basadas en anticuerpos. Su distribución antigénica restringida en tejidos normales proporciona una ventaja relevante, ya que podría reducir la toxicidad hematológica asociada a terapias dirigidas contra antígenos compartidos con progenitores normales. En consecuencia, se han desarrollado estrategias tanto con AcM desnudos, capaces de inducir ADCC y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), como ADC de nueva generación ⁽⁶⁹⁾.

En los últimos años, el desarrollo más innovador se ha centrado en ADC dirigidos contra CLEC12A. Estos agentes buscan combinar la especificidad de reconocimiento antigénico con la liberación intracelular de cargas citotóxicas potentes, optimizando la erradicación de blastos y LSC. Estudios recientes destacan que los ADC dirigidos a CLL-1, incluyendo formatos duales o biespecíficos, podrían desempeñar un papel central en terapias de precisión para neoplasias hematológicas ⁽⁷⁰⁾.

De forma global, la evidencia acumulada entre 2019 y 2025 posiciona a CLL-1 como una de las dianas emergentes más sólidas para inmunoterapia dirigida en LMA. Su expresión estable en blastos y LSC, su ausencia en CMH normales y su aplicabilidad como marcador de ERM justifican plenamente su integración dentro del panorama actual de anticuerpos terapéuticos. En este contexto, CLL-1 representa una plataforma particularmente prometedora para el desarrollo de anticuerpos no conjugados y ADC de próxima generación, con potencial de complementar o incluso superar estrategias dirigidas a CD33 o CD123 ⁽⁷¹⁾.

3.4.1. Anticuerpos dirigidos a CLL-1

El interés terapéutico por CLL-1 ha permitido el diseño de diferentes terapias tanto de anticuerpos no conjugados y de ADC, representando así una nueva generación de inmunoterapia en LMA, actualmente en expansión desde fases preclínicas hacia evaluación clínica.

La distribución antigénica restringida de CLL-1 podría permitir una eliminación más específica del compartimiento leucémico, reduciendo

potencialmente la mielotoxicidad prolongada, convirtiéndose en una diana terapéutica especialmente atractiva.

En los apartados siguientes se revisarán, en primer lugar, los AcM no conjugados anti-CLL-1 y, posteriormente, los ADC dirigidos contra CLEC12A como enfoque más avanzado dentro de esta plataforma emergente.

3.4.1.1. Anticuerpos monoclonales no conjugados

Dada la alta especificidad del antígeno CLL-1, los primeros intentos de explotarlo como diana terapéutica se centraron en el desarrollo de AcM no conjugados, con el objetivo de utilizar la maquinaria inmunológica endógena del paciente para eliminar las células leucémicas. Estas plataformas buscaban activar mecanismos inmunológicos endógenos, especialmente la ADCC, mediada por células NK y macrófagos. En modelos preclínicos iniciales, anticuerpos IgG1 dirigidos contra CLEC12A demostraron la capacidad de eliminar selectivamente blastos CD34+/CLL-1+, preservando progenitores hematopoyéticos sanos CD34+/CD38-, lo que confirmó la especificidad funcional de esta diana ^(72,74).

Sin embargo, una limitación fundamental de los anticuerpos desnudos convencionales es que su eficacia depende directamente de la competencia del sistema inmunitario del huésped, el cual suele encontrarse deteriorado en pacientes con LMA avanzada o tras tratamientos intensivos. Para superar esta barrera, se desarrollaron versiones optimizadas mediante ingeniería de glicosilación, dando lugar a los anticuerpos afucosilados.

En este contexto, uno de los avances más relevantes ha sido el desarrollo de CLL1-AFM, un AcM anti-CLL-1 afucosilado diseñado específicamente para incrementar su afinidad por el receptor FcγRIIIa (CD16a) en células NK, potenciando de forma significativa la ADCC. Van der Schans et al. ⁽⁷⁵⁾ demostraron que estos anticuerpos afucosilados inducen una destrucción superior de células leucémicas primarias, con

incrementos de hasta cinco veces en la actividad citotóxica respecto a IgG1 convencionales, sin aumento evidente de toxicidad sobre progenitores normales.

La eficacia de CLL1-AFM también se confirmó en modelos murinos de xenoinjerto, donde la administración de anticuerpos optimizados produjo una reducción significativa de la carga tumoral leucémica y prolongación de la supervivencia, reforzando el potencial terapéutico del targeting anti-CLL-1 en LMA ⁽⁷⁴⁾.

No obstante, a pesar de estos resultados prometedores, revisiones recientes coinciden en que hasta el momento no existen ensayos clínicos fase I publicados que evalúen anticuerpos no conjugados anti-CLL-1 en humanos. Esta falta de validación clínica ha limitado su desarrollo y ha conducido a un desplazamiento progresivo hacia formatos conjugados como los ADC, capaces de inducir citotoxicidad directa independientemente del estado inmunológico del paciente ^(72,74).

En conjunto, los anticuerpos no conjugados dirigidos contra CLL-1, incluyendo plataformas optimizadas como CLL1-AFM, han sido esenciales para validar esta diana como un objetivo altamente específico en LMA. Sin embargo, su impacto terapéutico permanece restringido al ámbito preclínico, y su integración clínica futura dependerá de estrategias que superen la dependencia de la respuesta inmune del huésped.

3.4.1.2. Anticuerpos conjugados o ADC

La estrategia más avanzada en torno a CLL-1 es el desarrollo de ADC. Estos compuestos combinan la alta especificidad de un AcM frente a CLL-1 con la potencia citotóxica de una carga química unida mediante un enlazador escindible. Este diseño permite que el ADC actúe como un sistema de “entrega dirigida”, liberando el agente tóxico principalmente tras la internalización en la célula leucémica.

El interés por esta plataforma se basa en una ventaja biológica clave: CLL-1 se expresa ampliamente en blastos leucémicos y LSC,

mientras que está prácticamente ausente en CMH normales. Esta distribución más restringida, en comparación con dianas clásicas como CD33 o CD123, ofrece una ventana terapéutica potencialmente más favorable, lo que ha impulsado el desarrollo de ADC específicos contra este antígeno ^(72,73).

El primer ADC anti-CLL-1 desarrollado de forma sólida fue CLT030, generado por el grupo de Jiang et al. ⁽⁷⁷⁾. Es anticuerpo humanizado dirigido a CLEC12A, conjugado mediante un enlazador escindible a una carga citotóxica de unión al ADN de alta potencia. En estudios preclínicos, CLT030 demostró una eliminación selectiva de blastos leucémicos y de LSC CD34+/CLL-1+ en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes con LMA, inhibiendo la formación de colonias de LSC in vivo y con mínima afectación de progenitores hematopoyéticos normales.

De forma independiente, Zheng et al. desarrollaron un segundo ADC anti-CLL-1 basado en una carga citotóxica de la familia pirrolobenzodiazepina (PBD), un agente que induce entrecruzamientos letales en el ADN y posee una potencia considerablemente superior a la de agentes convencionales como las auristatinas. En modelos murinos de xenoinjerto derivados de LMA, este conjugado logró una supresión tumoral significativa; además, los estudios en primates no humanos (monos cynomolgus) sugirieron una recuperación hematológica más rápida que la observada con los ADC de generación actual, sin toxicidades dependientes de la diana a las dosis que depleccionaron las células mieloides objetivo ⁽⁷⁸⁾.

Estos resultados preclínicos posicionan a CLL-1 como una plataforma atractiva para el diseño de nuevos ADC en LMA. Hasta la fecha de esta revisión no se identificaron publicaciones revisadas por pares que reporten un ADC anti-CLL-1 en fase de evaluación clínica en humanos, por lo que la evidencia disponible para esta diana continúa siendo de naturaleza preclínica ^(77,78).

En conjunto, los ADC dirigidos contra CLL-1 representan una plataforma prometedora dentro del targeting inmunoterapéutico de CLEC12A. Aunque la evidencia disponible es aún preclínica, los resultados de los dos programas descritos, CLT030 y el conjugado basado en PBD de Zheng et al., son consistentes entre sí y sugieren un perfil de seguridad potencialmente superior al de dianas mieloides clásicas como CD33. El futuro de esta estrategia dependerá de que estos desarrollos avancen a ensayos clínicos en humanos que confirmen su tolerabilidad y su capacidad para erradicar compartimentos resistentes como las LSC.

3.4.2. Perfil de seguridad y toxicidad

El perfil de seguridad de las inmunoterapias dirigidas contra CLL-1 se considera, hasta el momento, uno de los más favorables dentro del conjunto de dianas mieloides emergentes en LMA. Esta ventaja se sustenta principalmente en la distribución antigénica diferencial de CLL-1. La expresión es elevada en blastos leucémicos y en compartimentos enriquecidos en LSC, mientras que permanece ausente o prácticamente indetectable en CMH. Esta característica confiere una ventana terapéutica potencialmente más amplia que la observada en antígenos clásicos como CD33 o CD123, en los cuales la expresión residual en progenitores normales contribuye a una toxicidad hematológica más prolongada ^(72,73).

Desde una perspectiva comparativa, los ADC anti-CD33, como GO, se asocian clásicamente a hepatotoxicidad relevante y al SOS, complicación que limita su utilización, especialmente en pacientes mayores o candidatos a trasplante ⁽⁷⁹⁾. Por su parte, las plataformas dirigidas a CD123, aunque eficaces en algunos contextos, muestran como principal limitación una mielosupresión prolongada e infecciones oportunistas frecuentes, atribuibles tanto a la fragilidad medular del paciente como a la expresión parcial del antígeno en progenitores mieloides tempranos ⁽⁸⁰⁾. En este escenario, CLL-1 destaca como una diana particularmente atractiva, ya que su restricción a tejidos mieloides

maduros reduce la probabilidad de daño colateral sostenido sobre la hematopoyesis normal ⁽⁷²⁾.

En el caso de los AcM no conjugados dirigidos a CLL-1, los datos disponibles provienen fundamentalmente de estudios preclínicos. Estos primeros anticuerpos fueron diseñados para activar mecanismos inmunológicos endógenos, principalmente ADCC mediada por células NK y macrófagos. Los resultados iniciales demostraron una destrucción selectiva de blastos CD34⁺/CLL-1⁺ sin alteración significativa de progenitores hematopoyéticos sanos ^(72,74).

Un aspecto relevante y distintivo de CLL-1 es la presencia de un motivo ITIM inhibitor en su dominio citoplasmático, lo cual sugiere que su activación podría modular de forma menos agresiva la liberación inflamatoria sistémica. De hecho, algunos modelos funcionales han indicado que la unión del anticuerpo a CLL-1 podría reducir parcialmente la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α o IL-6, lo que plantea un perfil potencialmente más favorable respecto a anticuerpos anti-CD123, donde las reacciones infusionales y la liberación de citocinas constituyeron una toxicidad limitante ⁽⁷²⁾.

Sin embargo, al igual que ocurre con otras estrategias basadas en anticuerpos desnudos, su eficacia clínica podría verse limitada por la dependencia del sistema inmunitario del paciente, frecuentemente deteriorado en el contexto de LMA R/R o tras múltiples líneas de tratamiento. Esta limitación explica por qué el desarrollo terapéutico de CLL-1 se ha orientado progresivamente hacia plataformas conjugadas más potentes. El avance más significativo en el targeting de CLL-1 corresponde al desarrollo de ADC, que incorporan cargas citotóxicas capaces de inducir apoptosis directa tras internalización. En este contexto, los eventos adversos observados se asocian principalmente a la carga citotóxica, más que al reconocimiento antigénico en sí, dado que la diana presenta escasa expresión en hematopoyesis primaria ^(72,74).

Los conjugados anti-CLL-1 descritos, CLT030 y el ADC basado en PBD de Zheng et al., han mostrado en estudios preclínicos toxicidades predominantemente hematológicas (neutropenia, trombocitopenia), atribuibles a la carga citotóxica más que al reconocimiento antigénico. De manera notable, ninguno de los dos programas ha reportado hepatotoxicidad grave ni SOS en los modelos evaluados, lo que representa una diferencia relevante frente a los ADC anti-CD33 ^(77,78).

Por otro lado, la carga tipo PBD empleada por Zheng et al. presenta una potencia citotóxica extremadamente elevada mediante entrecruzamiento del ADN, lo que exige un control estricto del índice terapéutico. Los estudios en primates no humanos sugirieron, sin embargo, una recuperación hematológica más rápida que la observada con los ADC de generación actual, lo que respalda su viabilidad como estrategia para mejorar el margen de seguridad ⁽⁷⁸⁾.

En conjunto, las terapias dirigidas a CLL-1 exhiben un potencial considerable, ofreciendo una mayor especificidad antigénica y una ventana terapéutica más amplia, lo que podría traducirse en tratamientos más seguros y eficaces. La **Tabla 3** sintetiza la evolución del desarrollo terapéutico de CLL-1, evidenciando una rápida transición desde los primeros anticuerpos no conjugados hacia ADC de alta precisión.

Agente	Formato terapéutico	Tipo de evidencia	Población / Modelo	Resultados principales	Eventos adversos	Observaciones
CLL-1 AcM (1^{er} generación)	AcM no conjugado, IgG1 humanizado	Preclínico	Blastos CD34+/CLL-1+ primarios + xenoinjertos murinos	Eliminación selectiva de blastos sin afectar progenitores	No se observó liberación inflamatoria excesiva	Primera prueba de concepto del direccionamiento inmunológico anti-CLL-1 mediante ADCC
CLL1-AFM (afucosilado)	AcM no conjugado optimizado	Preclínico (in vitro + in vivo)	Modelos murinos xenoinjerto + células primarias AML	Incremento significativo de ADCC, reducción tumoral y prolongación de supervivencia	Toxicidad limitada, sin daño hematológico grave	Estrategia para potenciar afinidad FcγRIIIa y mejorar eficacia inmunológica
CLT030	ADC anti-CLL-1 (carga DNA-alquilante)	Preclínico	AML xenoinjerto derivado de paciente	Eliminación selectiva de blastos y LSC; inhibición de formación de colonias LSC in vivo	Sin mielosupresión significativa ni toxicidad dependiente de diana en primates no humanos	Primer ADC anti-CLL-1 con validación preclínica sólida
Anti-CLL-1-ADC (PBD)	ADC (carga PBD altamente potente)	Preclínico	Modelos murinos CD34+/CLL-1+ y primates no humanos	Supresión tumoral significativa; recuperación hematológica más rápida que ADC de referencia en primates	Riesgo teórico de mielotoxicidad por carga PBD; recuperación de citopenias más rápida en los estudios	Segundo ADC anti-CLL-1 con datos preclínicos sólidos, incluyendo primates no humanos

Tabla 3 Principales anticuerpos monoclonales y ADC dirigidos a CLL-1 en LMA

Fuente: Elaboración propia a partir de (72-78)

IV. PERSPECTIVAS FUTURAS

El desarrollo de terapias de IO dirigidas a antígenos específicos ha transformado la comprensión y el abordaje de la LMA. Si bien los ADC y AcM no conjugados ya han demostrado eficacia clínica en LMA, las tendencias recientes apuntan hacia un futuro caracterizado por la integración de plataformas moleculares, celulares y digitales, con el objetivo de alcanzar remisiones completas duraderas y eliminación de la ERM.

En los próximos años, la tendencia principal se orientará hacia la consolidación de ADC de nueva generación con mayor precisión y mejor índice terapéutico. En el caso de CD33, agentes como GO han demostrado eficacia clínica, aunque limitados por toxicidad hepática y síndrome de obstrucción sinusoidal. Por ello, los esfuerzos actuales se centran en desarrollar ADC anti-CD33 más seguros, con cargas alternativas y enlazadores más estables, capaces de reducir el daño colateral sobre tejidos normales ⁽⁷⁹⁾.

De manera paralela, CD123 continúa posicionándose como una de las dianas más prometedoras en LMA refractaria o de alto riesgo. ADC como IMG632 han mostrado actividad antileucémica relevante y están siendo evaluados en combinaciones racionales con venetoclax o HMA para potenciar la erradicación de blastos resistentes y compartimentos de LSC ⁽⁸⁰⁾.

Dentro de las dianas emergentes, CLL-1 ofrece una ventaja biológica diferencial por su ausencia casi completa en CMH normales. Esto ha impulsado el desarrollo preclínico de ADC anti-CLL-1 como CLT030 y el conjugado basado en PBD de Zheng et al., con perfiles toxicológicos preliminares favorables y menor riesgo de mielosupresión prolongada frente a dianas clásicas. Su eventual avance hacia ensayos clínicos en humanos podría representar una evolución significativa frente a CD33 o CD123, especialmente en estrategias destinadas a eliminar la ERM ^(77,78).

Un campo clave de innovación reside en la evolución tecnológica de los ADC. Las cargas tipo PBD, como la empleada en el conjugado anti-CLL-1 de Zheng et al., ofrecen una potencia citotóxica extrema mediante entrecruzamiento del ADN, aunque requieren optimización de enlazadores para evitar toxicidad sistémica ⁽⁷⁸⁾. En otras dianas, como CD123, ya se exploran cargas basadas en TOP1i, como AZD9829 ⁽⁷⁶⁾; su eventual extensión a CLL-1 es una posibilidad razonable, aunque sin evidencia publicada específica a la fecha. Estas

innovaciones estructurales podrían determinar la próxima generación de ADC dirigidos contra blastos y LSC con mejor tolerabilidad.

Además de los ADC, las plataformas inmunológicas no conjugadas están siendo complementadas por formatos más avanzados. Entre ellos, los anticuerpos biespecíficos (BiTE) constituyen una de las estrategias más activas actualmente en investigación clínica. Moléculas como flotetuzumab (CD123 $\times$ CD3) han mostrado respuestas iniciales en pacientes con LMA R/R, reclutando linfocitos T de forma directa contra el compartimento leucémico ⁽⁸¹⁾. Aunque su toxicidad inmunológica, especialmente el SOS, continúa siendo un reto, estos agentes podrían representar una alternativa valiosa cuando los ADC pierden eficacia.

Por último, las terapias celulares con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigidas a CD33, CD123 o CLL-1 constituyen una aproximación experimental que podría integrarse en el futuro, aunque aún limitada en LMA por la falta de antígenos completamente exclusivos del compartimento leucémico. El riesgo de aplasia hematopoyética prolongada y la complejidad de manufactura siguen restringiendo su aplicación clínica generalizada ⁽¹⁶⁾.

En conjunto, el futuro de la inmunoterapia basada en anticuerpos en LMA estará determinado por la optimización estructural de ADC, la selección de antígenos con mayor ventana terapéutica como CLL-1, y la integración progresiva de plataformas complementarias como BiTE o terapias celulares. Estas estrategias combinadas podrían permitir avanzar hacia remisiones más profundas, eliminación de ERM y un abordaje más personalizado de una enfermedad caracterizada históricamente por recaídas frecuentes y mal pronóstico.

V. CONCLUSIÓN

La presente revisión sistemática cumplió con el objetivo planteado de analizar la efectividad de los anticuerpos monoclonales dirigidos a los antígenos CD33, CD123 y CLL-1 en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda, confirmando que estos tres antígenos constituyen los pilares fundamentales de la terapia IO en esta enfermedad. Cada uno representa una etapa evolutiva en la búsqueda de eficacia terapéutica con seguridad clínica: CD33 como el modelo inicial de validación, CD123 como plataforma versátil de innovación y CLL-1 como diana emergente de alta especificidad.

El antígeno CD33, validado clínicamente a través del GO, estableció la viabilidad terapéutica de los ADC, aunque con limitaciones de toxicidad hepática. Su trayectoria marcó un antes y un después en el diseño de inmunoconjugados, impulsando la optimización de enlazadores y cargas citotóxicas. Por su parte, CD123, mediante agentes como IMGN632 y Tagraxofusp, amplió el rango terapéutico y permitió consolidar la inmunoterapia como una alternativa prometedora en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva, si bien los anticuerpos no conjugados como Talacotuzumab mostraron una eficacia clínica limitada en monoterapia. Finalmente, CLL-1 apareció como la diana más prometedora por su alta expresión en blastos y LSC, y su ausencia en células hematopoyéticas normales, sugiriendo un perfil de seguridad potencialmente más favorable, con CLL1-AFM y CLT030 como sus principales exponentes en fase preclínica.

Comparativamente, los resultados obtenidos con las tres dianas confirman una tendencia hacia la especialización terapéutica. Mientras los ADC anti-CD33 y anti-CD123 sentaron las bases del tratamiento inmunológico, los conjugados anti-CLL-1 representan la madurez del campo, al combinar potencia citotóxica y selectividad inmunológica. La toxicidad, antes considerada un obstáculo inherente, se describe ahora como un parámetro controlable mediante ingeniería molecular y selección racional de pacientes.

Más allá de los ADC, plataformas emergentes como los BiTE y las terapias CAR-T, discutidas en la sección anterior, refuerzan el horizonte terapéutico y anticipan una inmunoterapia cada vez más personalizada, apoyada en biomarcadores predictivos y en la monitorización digital de la ERM.

Cabe reconocer que la heterogeneidad de los estudios incluidos impidió realizar un metaanálisis cuantitativo, por lo que las conclusiones aquí presentadas se sustentan en una síntesis

narrativa de la evidencia disponible, lo cual constituye una limitación inherente al diseño de esta revisión.

Este trabajo aporta una visión comparativa y actualizada de las principales dianas terapéuticas en LMA y refuerza el papel de la biotecnología en el desarrollo de nuevas terapias más precisas y seguras. La consolidación de estos avances requerirá ensayos clínicos multicéntricos, evaluación a largo plazo de la toxicidad y validación de biomarcadores de respuesta. La progresiva integración entre inmunología, genómica y biotecnología pronostica una nueva era terapéutica en la que la LMA podrá, finalmente, ser abordada desde una perspectiva de curación inmunológica y sostenibilidad clínica.

En este sentido, futuras investigaciones deberían priorizar el desarrollo de ensayos clínicos en fase temprana para los ADC anti-CLL-1 aún preclínicos, así como estudios comparativos head-to-head entre IMG632 y GO que permitan establecer con mayor precisión el perfil riesgo-beneficio de cada estrategia en distintos subgrupos de pacientes.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Huang LW, Wong SW, Andreadis C, Olin RL. Updates on Hematologic Malignancies in the Older Adult: Focus on Acute Myeloid Leukemia, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Multiple Myeloma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):35. doi:10.1007/s11912-019-0778-2
2. Zhao X, Liu HQ, Wang LN, Yang L, Liu XL. Current and emerging molecular and epigenetic disease entities in acute myeloid leukemia and a critical assessment of their therapeutic modalities. *Semin Cancer Biol.* 2022;83:121–35. doi:10.1016/j.semcancer.2021.05.006
3. Amin AH, Sharifi LM Al, Kakhharov AJ, Oplencia MJC, Alsaikhan F, Bokov DO, et al. Role of Acute Myeloid Leukemia (AML)-Derived exosomes in tumor progression and survival. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112988. doi:10.1016/j.biopha.2022.112988
4. Rai AK, Satija NK. Importance of targeted therapies in acute myeloid leukemia. In: Singh S, editor. *Translational Biotechnology: A Journey from Laboratory to Clinics.* Elsevier; 2021. p. 107–33. doi:10.1016/B978-0-12-822831-7.00003-8
5. Allison M, Mathews J, Gilliland T, Mathew SO. Natural Killer Cell-Mediated Immunotherapy for Leukemia. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):843. doi: 10.3390/cancers14030843
6. Marofi F, Rahman HS, Al-Obaidi ZMJ, Jalil AT, Abdelbasset WK, Suksatan W, et al. Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):465. doi: 10.1186/s13287-021-02420-8
7. Khaldoyanidi SK, Hindoyan A, Stein A, Subklewe M. Leukemic stem cells as a target for eliminating acute myeloid leukemia: Gaps in translational research. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;175:103710. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103710
8. Küçükdiler AHE, Yavaşoğlu İ, Selim C, Mutlu CA, Karakuş A, Koyuncu MB, et al. Use of gemtuzumab ozogamicin in relapsed refractory acute myeloid leukemia: Multi-center real life data from Turkey. *Leuk Res Rep.* 2021;16:100280. doi:10.1016/j.lrr.2021.100280
9. Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Generations of Impact: Annual Report [Internet]. Rye Brook (NY): LLS; 2023 [cited 2023 Nov 14]. Available from: <https://www.lls.org/annualreport>

10. Boissel N, Rabian F. Immunotherapies in acute leukemia. *Therapies*. 2022;77(2):241–50. doi:10.1016/j.therap.2021.11.002
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2022 ELN recommendations. *Blood*. 2022;140(12):1345–77. doi:10.1182/blood.2022016867
12. Kaur N, Goyal A, Sindhu RK. Therapeutic Monoclonal Antibodies in Clinical Practice against Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2020;20(16):1895–907. doi: 10.2174/1871520620666200727140417
13. Abaza YM, Garcia-Manero G, Ravandi F. ADC Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):7001. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7001
14. Montesinos P, Dries S, Scotte F, Sanz M, Vekhoff A, Esteve J, et al. A phase IV study evaluating QT interval, pharmacokinetics and safety following fractionated dosing of gemtuzumab ozogamicin in patients with relapsed/refractory CD33-positive acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(4):427–39. doi:10.1007/s00280-023-04516-9
15. Swaminathan M, Behl D, Wolf R, Maakaron J, Cooper B, Mukherjee S, et al. Update on the role of gemtuzumab-ozogamicin in acute myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207231154708. doi:10.1177/20406207231154708
16. Haubner S, Somerville R, Park J, Sadelain M. Honing CAR T cells to tackle acute myeloid leukemia. *Blood*. 2024;145(11):1113–25. doi: 10.1182/blood.2024024063
17. Abaza Y, Fathi AT. Monoclonal Antibodies in Acute Myeloid Leukemia-Are We There Yet? *Cancer J*. 2022;28(1):37–42. doi: 10.1097/PPO.0000000000000572
18. Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M. Monoclonal antibodies and immune-based therapies in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1219. doi:10.3390/cancers14051219
19. Daver N, Alotaibi AS, Bücklein V, Subklewe M. T-cell-based immunotherapy of acute myeloid leukemia: current concepts and future developments. *Leukemia*. 2021;35(7):1843–63. doi: 10.1038/s41375-021-01253-x
20. Ngai LL, Ma CY, Maguire O, Do AD, Robert A, Logan AC, et al. Bimodal expression of potential drug target CLL-1 (CLEC12A) on CD34+ blasts of AML patients. *Eur J Haematol*. 2021;107(3):343–53. doi: 10.1111/ejh.13672
21. National Cancer Institute (NCI). Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version [Internet]. Bethesda (MD): NCI; [actualizado 2025; citado 2025]

- oct 24]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>
22. Eckel AM, Cherian S, Miller V, Soma L. CD33 expression on natural killer cells is a potential confounder for residual disease detection in acute myeloid leukemia by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2020;98(2):174–8. doi:10.1002/cyto.b.21852
 23. Molica M, Perrone S, Mazzone C, Niscola P, Cesini L, Abruzzese E, et al. Cd33 expression and gentuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: Two sides of the same coin. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2860. doi:10.3390/cancers13122860
 24. Stefos GC, Vartholomatos G, Aleporou-Marinou V, Sgourou A. A guide through conventional and modern cancer treatment modalities: A specific focus on glioblastoma cancer therapy (Review). *Oncol Rep.* 2022;48(6):236. doi:10.3892/or.2022.8405
 25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Efectos secundarios de la quimioterapia [Internet]. Madrid: SEOM; 2019 [citado 2025 oct 24]. Disponible en: <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-sekundarios-d-la-quimioterapia>
 26. Ramírez Ruda CA. Toxicidad hematológica de la quimioterapia. *Revisiones en Cáncer.* 2019;33(3):113-22.
 27. Singh M, Kumar P, Singh R, Kumar V, Singh P, Kumar A, et al. Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *J Transl Med.* 2024;22(1):588. doi: 10.1186/s12967-024-05381-8
 28. Kumar A, Giri S, Patel R, Kumar S, Pathak R, Sethi S, et al. Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review. *Future Oncol.* 2023;19(13):923-38. doi: 10.2217/fon-2022-1286
 29. Lachowiec C, Winer ES. Acute myeloid leukemia management and research in 2025. *J Clin Invest.* 2024;134(24):e184852. doi: 10.1172/JCI184852
 30. American Cancer Society (ACS). Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios [Internet]. Atlanta (GA): ACS; 2019 [actualizado 2019 nov 1; citado 2025 oct 24]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>
 31. Bajan M, Krajnovic T, Jovanovic S, Milicic B, Stojanovic B, Golic S, et al. A Comprehensive Review About the Use of Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Biomedicines.* 2024;12(10):2418. doi: 10.3390/biomedicines12102418

32. Tenti E, Pini V, Giannini M, Nobili A, Capria S, Giai V, et al. Immunotherapy with Monoclonal Antibodies for Acute Myeloid Leukemia: A Work in Progress. *Cancers (Basel)*. 2023;15(20):5060. doi: 10.3390/cancers15205060
33. Kell J, Griffith J, Boyer D, Mathew N. A review of antibody-based immunotherapy clinical trials for adult acute myeloid leukemia (AML): monoclonal antibodies (mAbs) and beyond. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025;34(5):361-75. doi: 10.1080/14712598.2025.2479014
34. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Advances in radioimmunotherapy: a review of current and potential future applications in targeted cancer therapy. *Blood Adv*. 2020;4(22):5759-71. doi:10.1182/bloodadvances.2020002773
35. Vasu S, Heitmann JS, Tallman MS, Gojo I, Altman JK, Uy GL, et al. Fc-engineered anti-CD33 monoclonal antibody BI-836858 in acute myeloid leukemia: preclinical characterization. *Haematologica*. 2021;106(8):2151-2160. doi: 10.3324/haematol.2020.269217
36. Vasu S, Altman JK, Uy GL, Tallman MS, Gojo I, Lozanski G, et al. A phase I study of the fully human Fc-engineered anti-CD33 monoclonal antibody BI-836858 in patients with previously treated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(2):427-437. doi: 10.3324/haematol.2020.274118
37. Fiedler W, Montesinos P, Schliemann C, Middeke J, Vasu S, Scholz CW, et al. An open-label, phase I/II trial to determine the maximum tolerated dose and investigate safety, pharmacokinetics and efficacy of BI-836858, an unconjugated anti-CD33 monoclonal antibody, in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(9):2072-2082. doi: 10.3324/haematol.2022.281128
38. Liu J, Tong J, Yang H. Targeting CD33 for acute myeloid leukemia therapy. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1145. doi:10.1186/s12885-022-10250-9
39. Xu Q, Li Y, Yang H, Wang H, Xie J, Chen Z, et al. Clinical benefits and safety profile of gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021;12:658499. doi:10.3389/fimmu.2021.658499
40. Lambert J, Legrand O, Raffoux E, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: favorable benefit/risk ratio. *Haematologica*. 2019;104(7):1324-1332.
41. Pollard JA, Alonzo TA, Loken M, Gerbing RB, Aplenc R, Bernstein ID, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Reduces Relapse and Improves Survival in Children With

- KMT2A-Rearranged Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*.2021;39(28):3149-60. doi: 10.1200/JCO.21.00600
42. Cooper TM, Absalon MJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Pollard JA, Aplenc R, et al. Phase 3 study of coryogem-cytarabine-mitoxantrone versus FLAG consolidation in pediatric AML: report from the Children's Oncology Group study AAML1031. *Blood Adv*. 2023;7(24):7538-48. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011319
43. Gilardi M, Kaushik G, Walling B, Schiavini P, Cairo S, Zipeto M. Abstract 2064: Unveiling the correlation between gemtuzumab-ozogamicin efficacy and CD33+ expression in AML primary samples using the novel AML vitroscreen. *Cancer Res*. 2024;84(6_Supplement):2064. doi: 10.1158/1538-7445.AM2024-2064
44. Pautas C, Raffoux E, Sébert M, Brechignac S, Récher C, Thomas X, et al. Long-term outcome with gemtuzumab ozogamicin in older patients with acute myeloid leukemia: a pooled analysis of the ALFA-0701 and ALFA-0702 trials. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2752-60. doi: 10.1038/s41409-021-01399-5
45. Wijnen NE, Koedijk JB, Klein K, Luesink M, Goemans BF, Zwaan CM, et al. Treating CD33-Positive de novo Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: Focus on the Clinical Value of Gemtuzumab Ozogamicin. *Onco Targets Ther*. 2023;16:297–308. doi: 10.2147/OTT.S387349
46. Ronnacker J, Illmer T, Franke GN, Serve H, Oellerich T, Münch C. Clinical implication of core-binding factor alterations in acute myeloid leukemia: Does Gemtuzumab Ozogamicin fill the gap? *Leukemia*. 2024;38(1):15-23. doi:10.1038/s41375-023-02094-8
47. Thomas D, Powell BL. Targeting CD123 in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1108-20. doi:10.1111/bjh.17387
48. Testa U, Pelosi E, Castelli G. CD123 is a Membrane Biomarker and a Therapeutic Target in Hematologic Malignancies. *Biomark Res*. 2019;7:19. doi: 10.1186/s40364-019-0173-1
49. Angelini DF, Ottone T, Guerrera G, Careddu G, Zaza S, Lavorgna S, et al. CD123 expression in adult acute myeloid leukemia: association with FLT3-ITD status and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2020;34(6):1518-29. doi:10.1038/s41375-019-0683-x
50. Perriello VM, Gionfriddo I, Rossi R, Milano F, Mezzasoma F, Marra A, et al. CD123 Is Consistently Expressed on NPM1-Mutated AML Cells. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):496. doi:10.3390/cancers13030496

51. Daver NG, Montesinos P, DeAngelo DJ, Wang ES, Papadantonakis N, Todisco E, et al. Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(3):388–399. doi:10.1016/S1470-2045(23)00674-5
52. Daver N, Aribi A, Montesinos P, Roboz GJ, Wang ES, Walter RB, et al. Safety and Efficacy from a Phase 1b/2 Study of Pivekimab Sunirine (IMGN632) in Combination with Azacitidine and Venetoclax for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia [Abstract]. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):3357. doi: 10.1182/blood-2021-150259
53. Wierda WG, Ravandi F, Ritchie EK, Garcia-Manero G, Coutre SE, Cortes JE, et al. Phase I study of talacotuzumab (JNJ-56022473) in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2020;105(7):1844-53. doi: 10.3324/haematol.2019.227448
54. Ravandi F, Walter RB, Subklewe M, Thomas XG, Mistry AR, Cavenagh J, et al. Talacotuzumab plus decitabine versus decitabine alone in patients with intermediate- or high-risk acute myeloid leukaemia not eligible for intensive chemotherapy (TALAS): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2-3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e144-e155. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30219-4
55. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, et al. Phase I study of KHK2823, an anti-CD123 monoclonal antibody, in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2019;110(8):2501–2509. doi:10.1111/cas.14089
56. Kuo YH, Lin TL, Tsai MJ, Chen YC, Lu MY, Hsiao CC. Development of Humanized Anti-CD123 Antibody H9 with Potent Antileukemic Activity in Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5218. doi: 10.3390/ijms23095218
57. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1628–1637. doi:10.1056/NEJMoa1815105
58. Hutmacher C, Volta L, Rinaldi F, Murer P, Myburgh R, Manz MG, et al. Development of a novel fully-human anti-CD123 antibody to target acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2019;84:106192. doi: 10.1016/j.leukres.2019.106192
59. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. A phase 1/2 study of pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021;5(1):143-53. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003147

60. Comeau MR, Carter PJ, Hatterer E, Murdock JM, Hobbs C, Mistry A, et al. Preclinical characterization of a novel CD123 antibody–drug conjugate for acute myeloid leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(9):1650–1662. doi:10.1158/1535-7163.MCT-20-1024
61. Saunders LR, et al. A new generation of CD123-targeting antibody-drug conjugates with improved therapeutic index. *Clin Cancer Res.* 2022;28(15):3298–3310. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-4120
62. Lachowiez CA, Reville PK, Kantarjian H, Daver N. Pivekimab sunirine, a CD123-targeting antibody-drug conjugate for the treatment of acute myeloid leukemia and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(13):1645–1656. doi:10.1080/10428194.2023.2263155
63. Daver NG, Montesinos P, DeAngelo DJ, Wang ES, Papadantonakis N, Deconinck E, et al. Clinical profile of IMG632, a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [Abstract]. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):734. doi:10.1182/blood-2019-128522
64. DiNardo CD, Erba HP, Jonas BA, Yee KWL, Pigneux A, Fathi AT, et al. Pivekimab Sunirine (IMG632) in Combination with Azacitidine and Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Safety and Preliminary Efficacy from the Phase 1b/2 Study [Abstract]. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):145-7. doi: 10.1182/blood-2022-159492
65. Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. CLEC12A is a rational target for immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):1021–1033. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2789
66. Wang J, Wang W, Chen H, Li W, Huang T, Zhang W, et al. C-type lectin-like molecule-1 as a biomarker for diagnosis and prognosis in acute myeloid leukemia: a preliminary study. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8859305. doi:10.1155/2021/8859305
67. Al-Shaar M, Buehler E, Subklewe M. CLEC12A (CLL-1) as a selective target for leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology.* 2022;12:933839. doi:10.3389/fonc.2022.933839
68. Testa U, Pelosi E, Castelli G. CLL-1 (CLEC12A): a new promising target for immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):3142. doi:10.3390/cancers13123142

69. Soleimani Samarkhazan H, Afshar P, Taghizadeh S, Mohammadi F, Jamali A, Shahrabi S, et al. Unveiling the potential of CLL-1: a promising target for AML. *Biomark Res.* 2025;13(1):12. doi:10.1186/s40364-025-00738-6
70. Gao C, Wang H, Chen Y, Zhang S, Zhao Y, Xu C, et al. Dual-targeting antibody–drug conjugates for precision therapy of hematologic malignancies. *Nat Biomed Eng.* 2023;7(9):1124–37. doi:10.1038/s41551-023-01025-2
71. Damiani D, Candoni A. Monoclonal antibodies against myeloid leukemia cells: emerging targets and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(9):4571. doi:10.3390/ijms26094571
72. Warda W, Larosa J, de Jong J, Aarsman Y, Koutstaal B, Huls G, et al. The CLEC12A receptor is a promising target for antibody-based immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(4):969–980. doi:10.1038/s41375-018-0321-z
73. Chen X, He Y, Zhang W, Gao Y, Li X, Xu Y, et al. CLEC12A (CLL-1) is a novel marker of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023;108(3):814–827. doi:10.3324/haematol.2022.281150
74. Hausmann D, Ysebaert L, Muller C, Risch A, Warda W. CLEC12A as a Target for Antibody-Based Immunotherapy in AML: a systematic review of different antibody formats. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4184. doi:10.3390/cancers13164184
75. Van der Schans J, van de Bovenkamp M, Kranenburg J, Koutstaal B, Laban S, He F, et al. Afucosylated anti-CLEC12A antibodies enhance NK cell-mediated killing of AML cells. *Haematologica.* 2020;105(7):1854–63. doi: 10.3324/haematol.2019.220195
76. He SZ, Pan P, Fleming R, Andrade-Campos M, Belova E, Wheeler J, et al. First disclosure of AZD9829, a TOP1i-ADC targeting CD123: promising preclinical activity in AML models with minimal effect on healthy progenitors. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):5957. doi:10.1182/blood-2023-187642.
77. Jiang YP, Liu BY, Zheng Q, Panuganti S, Chen R, Zhu J, Mishra M, Huang J, Dao-Pick T, Roy S, Zhao X, Lin J, Banik G, Hsi ED, Mandalam R, Junutula JR. CLT030, a leukemic stem cell–targeting CLL1 antibody-drug conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2018;2(14):1738–1749. doi:10.1182/bloodadvances.2018020107
78. Zheng B, Yu SF, del Rosario G, Leong SR, Lee GY, Vij R, Chiu C, Liang WC, Wu Y, Chalouni C, Sadowsky J, Clark V, Hendricks A, Poon KA, Chu W, Pillow T, Schutten MM, Flygare J, Polson AG. An Anti–CLL-1 Antibody–Drug Conjugate for the

Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1358–1368.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0333

79. Castaigne S, Raffoux E, Pautas C, Terré C, Bordessoule D, Bastie JN, *et al.* Hepatotoxicity associated with gemtuzumab ozogamicin: lessons for the development of safer ADCs. *Blood.* 2020;135(24):2048–57.
doi:10.1182/blood.2019004362
80. Sweet KL, Daver N, DiNardo CD, Pemmaraju N. Emerging CD123-targeted therapies in acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Cancer Res.* 2023;83(14):2512–21.
doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-0452
81. Talati C, Pollyea DA, Stock W, Guy J, Johnston P, Moore A, *et al.* Flotetuzumab, an investigational CD123 × CD3 bispecific DART molecule, in salvage therapy for refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2249–59.
doi:10.1200/JCO.22.01633

Anexo

Características	CD33 (Siglec-3)	CD123 (IL-3Rα)	CLL-1 (CLEC12A / MICL)
Anticuerpo no conjugado (Agente principal)	Lintuzumab	Talacotuzumab (CSL362)	CLL1 – AFM (afucosilado)
Anticuerpo conjugado (ADC principal)	Gemtuzumab Ozogamicin (GO)	Pivekimab Sunirine (IMGN632)	CLT030 (preclínico avanzado)
Mecanismo de acción	ADCC mediada por AcM no conjugados. Internalización del complejo antígeno-anticuerpo y liberación intracelular de la carga citotóxica en ADC	Citotoxicidad mediada por AcM no conjugados. Internalización y liberación de la carga citotóxica en ADC, con potencial sinergia en combinaciones terapéuticas	ADCC como mecanismo principal en AcM no conjugados. Estrategias emergentes basadas en ADC y terapias celulares dirigidas a CMH
Evidencias clínicas	Ensayos clínicos y revisiones	Ensayos clínicos fase I/II	Ensayos preclínicos y datos avanzados
Ventana Terapéutica	Expresión en compartimientos mieloides con riesgo de citopenias	Expresión en blastos y LSC con expresión residual en progenitores hematopoyéticos tempranos	Ausente o presencia mínima en CMH
Limitaciones	Hepatotoxicidad / SOS	Citopenias prolongadas / infecciones	Toxicidad mayormente hematológica dependiente del principio activo citotóxico. Agente aún en fase de estudio.
Estado hasta 2025	GO establecido en el mercado farmacéutico. Otras terapias aún en evaluación	Plataforma clínica activa en combinación terapéutica (IMGN632 + Azacitidina + Venetoclax)	Campo emergente con ADC en expansión

Tabla 4 Comparación de CD33, CD123 y CLL-1 como dianas terapéuticas en LMA

Fuente: Elaboración propia realizada a partir de (8,14,15,17,18,39-80)