

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i3.9030

# L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, sus efectos adversos y oportunidades en la optimización del tratamiento

## L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, its adverse effects, and opportunities for treatment optimization.

Jesús Alonso Gándara Mireles,<sup>1,6</sup> Ismael Lares Asseff,<sup>1,6</sup> Elio Aarón Reyes Espinoza,<sup>2</sup> Lourdes Patricia Córdova Hurtado,<sup>2</sup> Flor de María Reyes Gutiérrez,<sup>3</sup> Antonio Sandoval Cabrera,<sup>3,4</sup> Verónica Loera Castañeda,<sup>1,6</sup> Carla Díaz González,<sup>2</sup> Agustín García Vázquez,<sup>2</sup> Ana Rebeca Nava Rodríguez,<sup>2</sup> Leslie Patrón Romero,<sup>5</sup> Horacio Almanza Reyes<sup>5</sup>

### Resumen

El tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda ha mejorado a través de los años debido al desarrollo de estrategias de tratamiento cada vez más efectivas. La L-asparaginasa (L-Asp) es uno de los principales fármacos prescritos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda cuyo objetivo terapéutico es agotar sistemáticamente el aminoácido no esencial asparagina (Asp) y así causar la muerte de las células leucémicas; sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad y la pancreatitis son los principales efectos adversos asociados con este medicamento. Se realizó una revisión de la bibliografía con base en la metodología Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses en las bases de datos SCOPUS, Redalyc, SciELO, ScienceDirect, PubMed y BVS Medline, con el objetivo de describir los avances de L-Asp en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, sus efectos adversos y oportunidades en la optimización del tratamiento. En primera instancia se obtuvieron 607 artículos que tocaban aspectos de la L-Asp, se realizó una selección de 97 artículos que aportaban respuestas a nuestros objetivos. De acuerdo con esta revisión, la capacidad de individualizar la terapia, ajustar la dosis o cambiar la formulación de L-Asp puede ayudar a reducir los efectos adversos, así como a identificar a los pacientes con inactivación silenciosa y de esta manera mejorar la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-Asp.

**PALABRAS CLAVE:** L-asparaginasa; leucemia linfoblástica aguda; pancreatitis.

### Abstract

Treatment of acute lymphoblastic leukemia has improved over the years due to the development of increasingly effective treatment strategies. L-asparaginase (L-Asp) is one of the main drugs used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia whose therapeutic objective is to systematically deplete the non-essential amino acid asparagine (Asp) and thus cause the death of leukemia cells; however, the hypersensitivity reactions and pancreatitis are the main adverse effects associated with this medication. A review of the literature was carried out based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses methodology in Redalyc, SciELO, ScienceDirect, PubMed, BVS Medline and SCOPUS databases, with the aim of describing the advances in the treatment with L-Asp against acute lymphoblastic leukemia, its adverse effects and opportunities in treatment optimization. In the first instance, a total of 607 articles that talked about aspects of L-Asp were obtained, a selection of 97 articles that provided answers to our objectives of this review. According to this review, the ability to indi-

<sup>1</sup> Instituto Politécnico Nacional, CIIDIR- Unidad Durango, México.

<sup>2</sup> Centro Estatal de Cancerología, CECAN Durango, México.

<sup>3</sup> Instituto Materno Infantil del Estado de México, México.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, México.

<sup>5</sup> Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Baja California, México.

<sup>6</sup> Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF-CYTED).

**Recibido:** septiembre 2023

**Aceptado:** octubre 2023

### Correspondencia

Jesús Alonso Gándara Mireles  
alonso\_930@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Gándara-Mireles JA, Lares-Asseff I, Reyes-Espinoza EA, Córdova-Hurtado LP, Reyes-Gutiérrez FM, Sandoval-Cabrera A, Loera-Castañeda V, Díaz-González C, García-Vázquez A, Nava-Rodríguez AR, Patrón-Romero L, Almanza-Reyes H. L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, sus efectos adversos y oportunidades en la optimización del tratamiento. Hematol Mex 2023; 24 (3): 145-162.

vidualize therapy, adjust the dose, or change the formulation of L-Asp may help reduce adverse effects, as well as identify patients with silent inactivation and thus improve the quality of life, safety and efficacy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia under treatment with L-Asp.

**KEYWORDS:** L-asparaginase; Acute lymphoblastic leukemia; Pancreatitis.

## ANTECEDENTES

La leucemia es un tipo de cáncer de los tejidos de la sangre, incluida la médula ósea. Existen diversos tipos de leucemia, como la linfoblástica aguda, la mieloide aguda y la linfocítica crónica.<sup>1</sup> Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su último reporte emitido en 2020, el total de muertes en América por todos los tipos de leucemia fue de 45,688, siendo más común en niños, aunque más letal en adultos.<sup>2</sup> **Cuadro 1**

Entre los diferentes tipos de leucemia la más común es la linfoblástica aguda. En la actualidad el tratamiento contra ésta se basa en una combinación de medicamentos que actúan sobre el ciclo celular de las células leucémicas, a esta combinación de medicamentos para combatir la leucemia linfoblástica aguda se le conoce como quimioterapia combinada. Existen diferentes medicamentos que se administran dentro de la quimioterapia combinada, uno de ellos esencial, pero al mismo tiempo controvertido por su capacidad de generar efectos adversos es la L-asparaginasa (L-Asp); este medicamento tiene actividad enzimática y ha sido componente vital del tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda durante más de 4 décadas.<sup>3,4</sup> Una enzima es una proteína que funciona como un catalizador biológico, acelera la velocidad de una

reacción química específica en la célula.<sup>5,6</sup> Las enzimas pueden operar intracelularmente, extracelularmente o, incluso, en la superficie de una membrana celular.<sup>7</sup> Se han identificado varios cientos de enzimas diferentes; sin embargo, solo algunas de ellas han llamado la atención por su potencial terapéutico, tal es el caso de L-Asp.

Durante las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes que padecen leucemia linfoblástica aguda ha mejorado de manera significativa debido al desarrollo de tratamientos efectivos, diseñados para atacar el origen de las clonas leucémicas.<sup>8,9</sup> Estos avances en el desarrollo de tratamientos efectivos han situado a la supervivencia libre de eventos en niños en torno al 80% y la supervivencia general cercana o superior al 90% en países de altos ingresos.<sup>10</sup> Como se mencionó, uno de los pilares en el avance del tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda ha sido L-Asp, que ha tenido un largo desarrollo a través de la historia (**Cuadro 2**). L-Asp se observó por primera vez por Lang y Uber en 1904,<sup>11</sup> quienes realizaron investigaciones sobre las capacidades fisiológicas de la L-Asp. En 1922 Clementi<sup>12</sup> reveló la presencia de L-Asp en el suero sanguíneo de cobayos, esto representó un verdadero avance en las investigaciones acerca de L-Asp, además, él describió algunos hallazgos interesantes sobre las propiedades químicas de la molécula. Con-

Cuadro 1. (continúa en la siguiente página)

País	Muertes totales	Muertes por cada 100,000 habitantes	Muertes en edades de 1-4 años por cada 100,000	Muertes en edades de 5-14 años por cada 100,000	Muertes en edades de 15-24 años por cada 100,000	Muertes en edades de 25-34 años por cada 100,000	Muertes en edades de 35-54 años por cada 100,000
1. Antigua y Barbuda	0	0	0	0	0	0	0
2. Argentina	1707	3.8	0.7	1.4	1.8	1.3	2.3
3. Bahamas	.	.	.	.	.	.	.
4. Barbados	.	.	.	.	.	.	.
5. Belice	.	.	.	.	.	.	.
6. Bolivia	.	.	.	.	.	.	.
7. Brasil	6739	3.2	1.3	1.2	1.2	1.2	1.8
8. Canadá	2752	7.4	0.5	0.5	0.5	0.6	1.4
9. Chile	744	3.9	1.6	1.1	1.4	1.1	1.7
10. Colombia	1833	3.6	1.8	2.3	2	1.6	2.3
11. Costa Rica	227	4.5	0.7	2.4	1.8	1.3	2.6
12. Cuba	564	5	2.1	1.7	1.5	1.2	2.4
13. Dominica	1	1	1	1	1	1	1
14. Ecuador	546	3.1	1	1.8	2.1	1.6	2.5
15. El Salvador	.	.	.	.	.	.	.
16. Estados Unidos	23,421	7.1	0.5	0.4	0.6	0.7	1.8
17. Granada	4	3.6	0	5.6	0	0	3.6
18. Guatemala	509	2.8	1.5	1.7	2.6	2.2	3.1
19. Guyana	21	2.7	1.7	2.1	0.6	3.7	1.1
20. Haití	.	.	.	.	.	.	.
21. Honduras	.	.	.	.	.	.	.
22. Jamaica	.	.	.	.	.	.	.
23. México	4577	3.5	1.9	2.2	3	2.3	2.8
24. Nicaragua	180	2.7	2.1	1.5	2	2.4	2.6
25. Panamá	160	3.8	1	3.2	2.1	1.6	2.8

Cuadro 1. (continuación)

País	Muertes totales	Muertes por cada 100,000 habitantes	Muertes en edades de 1-4 años por cada 100,000	Muertes en edades de 5-14 años por cada 100,000	Muertes en edades de 15-24 años por cada 100,000	Muertes en edades de 25-34 años por cada 100,000	Muertes en edades de 35-54 años por cada 100,000
26. Paraguay	199	2.8	2.2	1.3	1.3	1.7	2.2
27. Perú	1275	3.9	2.5	3.1	3.1	1.7	2.6
28. República Dominicana	.	.	.	.	.	.	.
29. San Cristóbal y Nieves	.	.	.	.	.	.	.
30. San Vicente y las Granadinas	4	3.6	0	0	0	12.4	0
31. Santa Lucía	8	4.4	0	0	3.4	0	3.8
32. Surinam	.	.	.	.	.	.	.
33. Trinidad y Tobago	.	.	.	.	.	.	.
34. Uruguay	217	6.2	1.6	0.4	1.2	1.2	2.3
35. Venezuela	.	.	.	.	.	.	.
Total reportadas	45,688						

Leukaemia. (s/f). Worldhealthorganization.int. Recuperado el 7 de junio de 2023, de <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/leukaemia>.  
.: No reportado.

**Cuadro 2.** Principales avances en el desarrollo de L-Asp como agente antitumoral

Año	Avance	Referencia
1904	• Se realizaron investigaciones sobre las capacidades fisiológicas de la L-Asp	Lang y colaboradores <sup>11</sup>
1922	• Se reveló la presencia de L-Asp en el suero sanguíneo de cobayos	Clementi y colaboradores <sup>12</sup>
1953	• Se realizaron pruebas para verificar la capacidad del suero de cobayo como inhibidor de tumores	Kidd y colaboradores <sup>13</sup>
1961	• Se demostró que la L-Asp podría utilizarse como un agente antitumoral en suero de cobayo con especificidad de sustrato	Broome y colaboradores <sup>14</sup>
1965	• Se demostró con mayor detalle la relación entre las actividades inhibitoras de tumores y la cinética enzimática <i>in vitro</i> de algunos tipos de L-Asp incluyendo la nativa <i>E. coli</i>	Broome y colaboradores <sup>15</sup>
2004	• Los pacientes con hipersensibilidad clínica tienen un aclaramiento más rápido cuando se compara con pacientes que no tienen estas reacciones, los anticuerpos producidos por L-Asp podrían ser los causantes de este aumento en el aclaramiento	Panosyan y colaboradores <sup>17</sup>

tinuando la línea de investigación de Clementi, en 1953 Kidd<sup>13</sup> realizó pruebas para verificar la capacidad del suero de cobayo como inhibidor de tumores, en sus experimentos observó cómo dos tipos de linfomas trasplantados retrocedieron regularmente después de repetidas inyecciones intraperitoneales de suero de cobayo normal en ratones que los portaban, estos resultados demostraban una clara actividad antitumoral.

Un avance importante sucedió en 1961 cuando Broome<sup>14</sup> demostró que la L-Asp podría utilizarse como un agente antitumoral en suero de cobayo con especificidad de sustrato y posteriormente demostrando con mayor detalle la relación entre las actividades inhibitoras de tumores y la cinética enzimática *in vitro* de algunos tipos de L-Asp, incluyendo la nativa *E. coli*.<sup>15</sup> La primera remisión completa de un paciente con leucemia linfoblástica aguda de la que se tiene registro fue en 1967;<sup>16</sup> sin embargo, en 1970 se llevaron a cabo las primeras pruebas clínicas con L-Asp de *E. coli* en niños con leucemia linfoblástica aguda en donde se obtuvieron resultados exitosos<sup>17</sup> y a partir de 1978 la L-Asp se ha prescrito en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.<sup>18</sup>

A pesar de ser una piedra angular en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, L-Asp se asocia con diferentes efectos adversos y con altas tasas de reacciones de hipersensibilidad (30-70% de los pacientes que reciben L-Asp derivada de *E. coli*; **Cuadro 3**).<sup>19,20</sup> Los efectos adversos asociados son: angioedema, anomalías de la coagulación, hipoalbuminemia, anafilaxia, pancreatitis, hiperglucemia, hiperlipidemia y urticaria.<sup>21</sup> Recientemente algunos estudios han demostrado que, al tratarse de una proteína ajena al organismo, L-Asp puede provocar una respuesta inmunológica que puede ser la causante de las reacciones de hipersensibilidad. En 2004 Panosyan y colaboradores<sup>20</sup> describieron que los pacientes con hipersensibilidad clínica tienen un aclaramiento más rápido cuando se comparan con pacientes que no tienen estas reacciones, los anticuerpos producidos por L-Asp podrían ser los causantes de este aumento en el aclaramiento.<sup>22</sup> Este artículo de revisión tiene como objetivo describir la actualización de la administración de L-Asp en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, sus efectos adversos y oportunidades en la optimización del tratamiento.

**Cuadro 3.** Grados de severidad de las reacciones de hipersensibilidad causadas por L-Asp según el *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V5.0*

Grado	Definición
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción o enrojecimiento durante la infusión que se alivia sin intervención</li> <li>• Fiebre &lt; 38.4°C</li> </ul>
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas persistentes que requieren interrupción de la infusión</li> <li>• Enrojecimiento</li> <li>• Erupción con urticaria</li> <li>• Disnea</li> <li>• Fiebre ≥ 38.5°C</li> </ul>
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas persistentes que requieren suspender la infusión</li> <li>• Tos, dificultad para respirar, broncoespasmo u otro síntoma respiratorio significativo</li> <li>• Edema o angioedema</li> <li>• Hipotensión</li> </ul>
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción que amenaza la vida y que requiera intervención urgente</li> </ul>
Grado 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte</li> </ul>

### APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA L-ASP

La L-Asp es una enzima que se utiliza principalmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda en niños, aunque también se administra en algunos protocolos contra la enfermedad de Hodgkin y la leucemia mielocítica.<sup>23</sup> L-Asp comúnmente se administra junto con otros medicamentos (quimioterapia combinada) como vincristina y un glucocorticoide en la terapia de inducción y ha tenido muy buenos resultados en la remisión de esta enfermedad.<sup>24</sup>

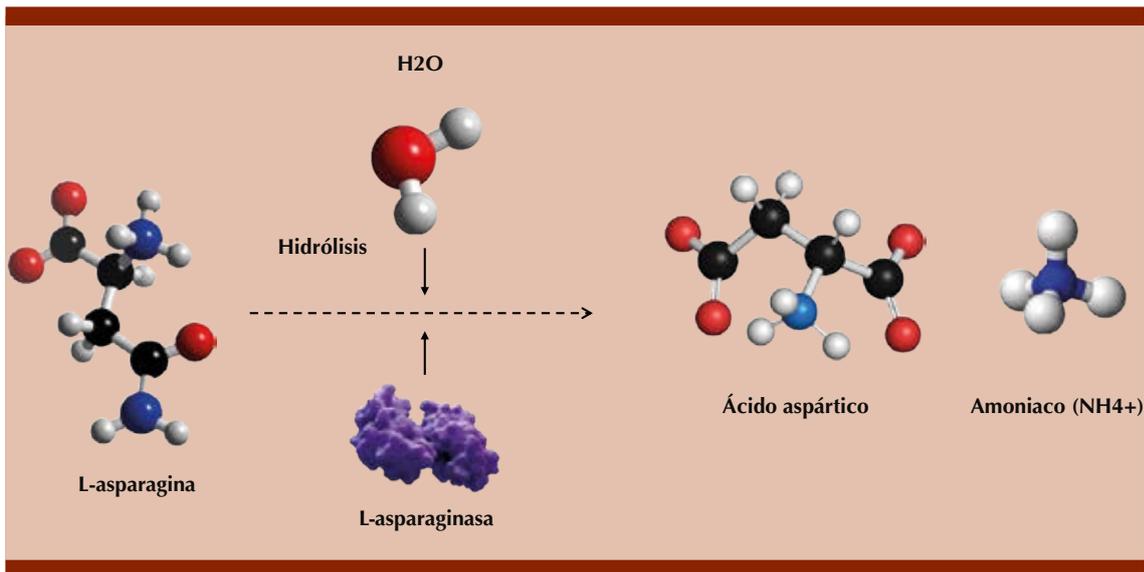
### MECANISMO DE ACCIÓN Y OBJETIVO TERAPÉUTICO DE LA L-ASP

L-Asp tiene capacidad hidrolítica, esto quiere decir que cataliza la hidrólisis de L-asparagina (Asp) en ácido aspártico y amoniaco (**Figura 1**).<sup>25,26</sup> En el organismo tanto las células normales como las células leucémicas necesitan el aminoácido Asp para sus necesidades metabólicas y su supervivencia. Las células sanas pueden sintetizar Asp utilizando la enzima transaminasa que convierte el oxaloacetato en un aspartato intermedio, que luego transfiere un grupo amino del glutamato al oxaloacetato produciendo α-cetoglutarato y

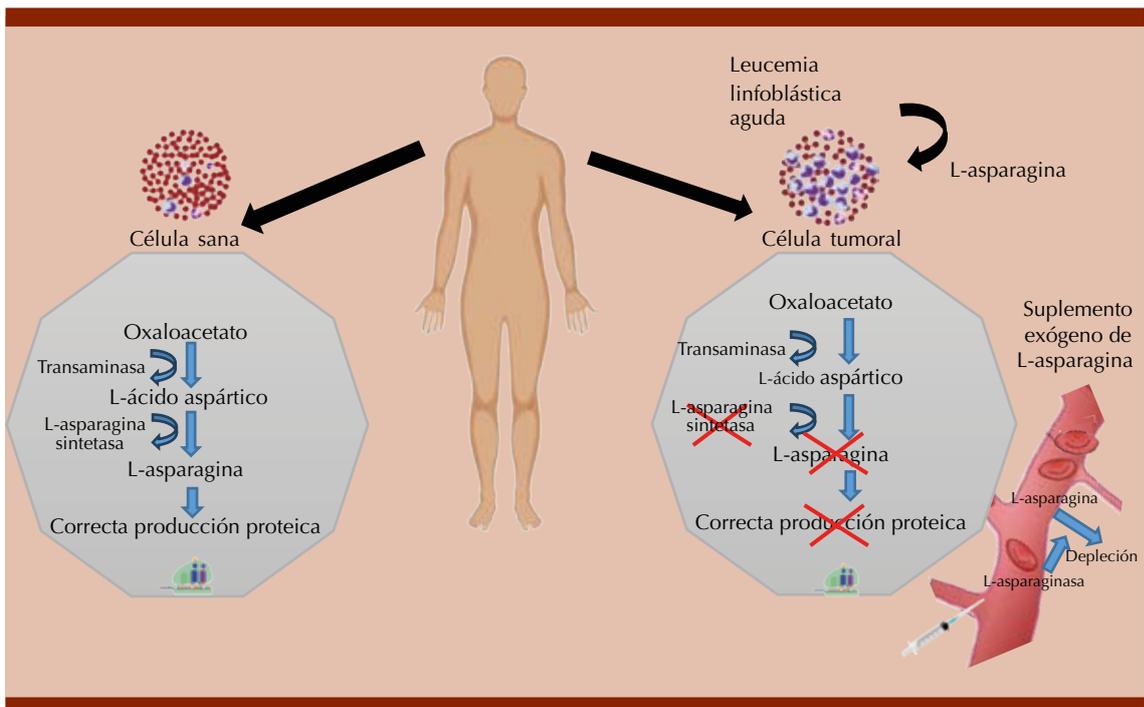
aspartato; el aspartato se convierte en Asp por la enzima asparagina sintetasa. Esto no sucede en las células leucémicas, ya que carecen de la capacidad de sintetizar la Asp debido a la ausencia de asparagina sintetasa, por tanto, dependen del suministro exógeno de Asp para su existencia.<sup>27-30</sup> L-Asp ejerce su efecto terapéutico al agotar la Asp sérica y así dejar a las células leucémicas sin este aminoácido.<sup>31,32</sup> **Figura 2**

### FUENTES DE OBTENCIÓN DE LA L-ASP

En la actualidad existen cinco tipos de L-Asp que se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, tres se derivan de la L-Asp de *Escherichia coli*, la primera es una formulación nativa (marcas Elspar®, Kidrolasa®, Espectros®),<sup>33</sup> mientras que las otras dos son formulaciones que se obtienen como resultado de la conjugación covalente de monometoxipolietilenglicol (PEG) a lisina en la enzima a través de un enlazador de succinato de succinidilo (Oncaspar®)<sup>33,34</sup> o un enlazador de carbonato de succinimidil (Asparlas®);<sup>9,34</sup> esta conjugación con PEG tiene como objetivo retrasar la eliminación de L-Asp del cuerpo y aumentar la vida media en 5.5 días (Oncaspar®) y 16.1 días (Asparlas®), lo que se ve reflejado



**Figura 1.** Hidrólisis de la L-asparagina en ácido aspártico y amoníaco. Elaboración propia con base en la referencia 95.



**Figura 2.** Mecanismo de acción de la L-asparaginasa en el tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda. En una célula leucémica, L-Asp ejerce su efecto terapéutico depletando la Asp sérica dejando así a las células leucémicas sin este aminoácido, el cual es fundamental para la correcta síntesis proteica. Elaboración propia con base en la referencia 96.

en menor número de aplicaciones y en menor riesgo de generar anticuerpos y reacciones de hipersensibilidad.<sup>9,35,37</sup> Por último, dos variantes, Erwinase® y Rylaze®, son del mismo producto del gen *Erwinia chrysanthemi* ansB,<sup>9,38</sup> por estas características Oncaspar® y Asparlas® son las variantes mayormente administradas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños.<sup>38,39</sup>

### EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA L-ASP

Es una realidad que L-Asp se asocia con diversos efectos adversos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, esto se debe a que L-Asp no solo provoca la muerte de células leucémicas, sino que también puede provocar la muerte de células normales. Además, al tratarse de una enzima de origen bacteriano, el cuerpo puede reconocerla como antígeno extraño y provocar la generación de anticuerpos anti-L-Asp y reacciones de hipersensibilidad como edema, erupciones cutáneas, fiebre y dolor local desproporcionado, entre otros síntomas y efectos adversos, como diabetes, leucopenia, pancreatitis, convulsiones neurológicas y hemorragia.<sup>40,41</sup>

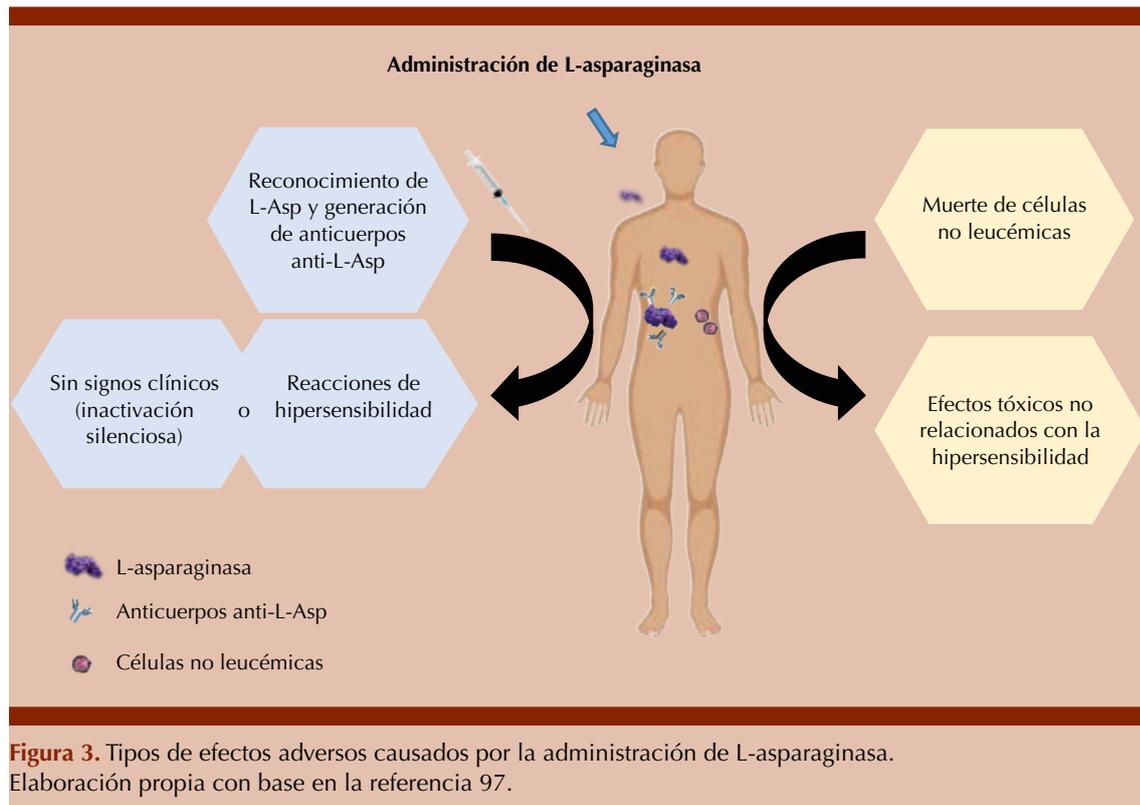
#### Figura 3

Los efectos adversos por L-Asp se han descrito a la par de los avances terapéuticos de L-Asp a lo largo del tiempo. En 1969 Haskell y colaboradores<sup>42</sup> describieron en su trabajo la aparición de diversos efectos tóxicos por la administración de este medicamento en 55 pacientes con enfermedades neoplásicas, entre los efectos tóxicos descritos se encontraron: reacciones de hipersensibilidad en 14 pacientes, disfunción hepática en 33 pacientes, pancreatitis en 6 pacientes e insuficiencia renal en 2 pacientes. El Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V5.0<sup>43</sup> divide en grados de severidad del 1 al 5 las reacciones de hipersensibilidad clínica causadas por L-Asp, entre ellas se incluyen: exantema, urticaria, fiebre, broncoespasmo, edema y muerte.

### Efectos secundarios de hipersensibilidad clínica por L-Asp

El tipo de L-Asp, la intensidad de la dosis y la consistencia de la dosificación, así como la vía de administración, pueden influir en la probabilidad de una reacción inmunológica durante la terapia con L-Asp.<sup>44,45</sup> En algunos estudios previos se demostró que la L-Asp nativa de *E. coli* causa mayor respuesta inmunológica que la L-Asp PEG;<sup>46,47</sup> además de tener un efecto directo en la aparición de efectos tóxicos, como reacciones de hipersensibilidad clínica, influye en el objetivo terapéutico de L-Asp debido a que los anticuerpos generados pueden desencadenar el aumento del aclaramiento de L-Asp y, por tanto, causar reducción o neutralización de la actividad catalítica de L-Asp.<sup>48,49</sup> Un fenómeno que está frecuentemente presente al administrar la L-Asp es la llamada “inactivación silenciosa”, que se refiere a la existencia de anticuerpos por la administración de L-Asp sin signos clínicos que puede provocar la falla terapéutica sin razón aparente. De ahí la importancia de la vigilancia de la eficacia del agotamiento de Asp, así como la actividad de L-Asp, ya que a menudo el desarrollo de anticuerpos puede pasar inadvertido.<sup>50,51</sup> Por esta razón todos los pacientes a quienes se les administra L-Asp de cualquier tipo deben ser observados por lo menos una hora después de la administración.<sup>52</sup>

En un consenso de expertos en el manejo de L-Asp para la identificación y manejo de hipersensibilidad por este medicamento, luego de una revisión de los datos publicados disponibles mundiales,<sup>19</sup> se acordó que cuando los pacientes manifiestan una alergia clínica, la preparación debe cambiarse, mientras que si hay alguna duda, debe medirse la actividad.<sup>53</sup> El consenso recomienda que en los pacientes que manifiestan reacciones de hipersensibilidad de grado 1 después de la administración intravenosa es necesario que se monitoree la actividad de L-Asp en tiempo real para identificar la inacti-



vacación silenciosa, si se produce. Por otro lado, en pacientes con grado 2-4, según los criterios del Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE),<sup>43</sup> tras la administración intravenosa o intramuscular puede indicarse el cambio de L-Asp sin necesidad de pruebas de actividad de L-Asp; además, se recomienda que cuando el paciente manifieste cualquier reacción con la administración intramuscular, debe comprobarse la actividad de L-Asp.<sup>53,54,55</sup>

La vigilancia de L-Asp nativa de *E. coli* debe realizarse después de la primera dosis y después de cada reintroducción y la vigilancia de L-Asp PEG debe realizarse dentro de los 7 días después de la administración. Si el nivel es detectable pero inferior a 0.1 UI/mL, la actividad debe comprobarse de nuevo el día 14 y vigilar las opciones de

tratamiento cuando se produce alguna reacción de hipersensibilidad o cuando hay inactivación silenciosa.<sup>20,56</sup> La **Figura 4** muestra una descripción detallada de las pautas descritas para la identificación y el manejo de la hipersensibilidad clínica y la inactivación silenciosa con preparaciones de L-Asp derivadas de *Escherichia coli* y *Erwinia chrysanthemi*.<sup>19</sup> Para combatir estos efectos de hipersensibilidad los médicos tratantes comúnmente utilizan la premedicación con esteroides o antihistamínicos que pueden reducir los síntomas de hipersensibilidad clínica. Sin embargo, es posible que no prevengan el desarrollo de anticuerpos y esto pueda concluir con la suspensión del tratamiento con L-Asp.<sup>45,53,57</sup> Actualmente las investigaciones se han dirigido a buscar una opción menos inmunogénica para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

### Efectos secundarios no relacionados con la hipersensibilidad clínica por L-Asp

Uno de los efectos mostrados de la administración de L-Asp y a la que se le atribuye la causa de efectos adversos es una actividad secundaria de L-glutaminasa;<sup>58,59</sup> esta característica le otorga la capacidad de hidrolizar L-glutamina en ácido L-glutámico y amoníaco.<sup>60,62</sup> El papel de la L-glutaminasa no se comprende completamente y la bibliografía contiene evidencia contradictoria de efectos benéficos y perjudiciales. Chiu y colaboradores<sup>63</sup> reportaron la importancia de la L-glutaminasa para potenciar el efecto antitumoral en las células cancerosas, y algunos otros autores incluso sugieren que es indispensable para la función antitumoral de L-Asp.<sup>64</sup> La función antitumoral L-glutaminasa se explica por el hecho de que la concentración de L-glutamina es esencial para la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S.<sup>65,66,67</sup> La L-glutamina es el aminoácido más abundante en la sangre, este aminoácido aporta el grupo amino para muchas de las reacciones dentro de la célula, además de que es la principal forma de transporte de nitrógeno en la sangre.<sup>68</sup> La reducción de las concentraciones de este aminoácido se relaciona con la reducción de la síntesis de varias proteínas importantes, como la albúmina, la insulina, fibrinógeno y proteína C, a lo que pueden atribuirse varios efectos adversos, como hepatotoxicidad, pancreatitis, neurotoxicidad, hiperglucemia,<sup>69,70,71</sup> leucopenia y anomalías de la coagulación en pacientes que reciben tratamiento con L-Asp.<sup>72,73,74</sup>

### OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CONTRA LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON L-ASP

La L-Asp es necesaria para alcanzar la remisión de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda; sin embargo, existe una constante búsqueda de alternativas y estrategias de mejora del tratamiento para evitar los efectos adversos por la

aplicación de este medicamento, así como para optimizarlo, ya sea con nuevas formulaciones que reduzcan la respuesta inmunológica por L-Asp mediante la individualización de la dosis y la vigilancia farmacológica que asegure la eficacia terapéutica.

### Nuevas formulaciones de L-Asp

Las nuevas formulaciones de L-Asp incluyen a la calaspargasa pegol-mkn, la L-Asp de *Erwinia* recombinante y la L-Asp encapsulada en eritrocitos (eripasa); se ha demostrado que pueden tener potencial para su uso en poblaciones adultas con leucemia linfoblástica aguda. Calaspargase pegol-mknl, una enzima conjugada de monometoxi-polietilenglicol con un enlazador de carbonato de succinimidilo a la L-Asp nativa de *E. coli*, fue aprobada por la FDA en diciembre de 2018 como un componente de un tratamiento de múltiples agentes de leucemia linfoblástica aguda pediátrica.<sup>75</sup> Este estudio realizado por la FDA mostró un modelo farmacocinético, en el que el 99% de los pacientes mantuvo una actividad de L-Asp sérica  $\geq 0.1$  UI/mL durante la posinducción con calaspargasa, y el perfil de seguridad fue similar al de pegaspargasa.<sup>76</sup>

En 2021 Lin y colaboradores<sup>77</sup> dieron a conocer los primeros resultados de su estudio de fase 1 de un ER-ASP recombinante (RYLAZE™, asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* [recombinante]-rywn) en voluntarios adultos sanos; en los pacientes se encontró como resultado una reducción completa de la Asp y ningún efecto tóxico. ER-ASP se aprobó en junio de 2021 para su administración en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que tuvieran hipersensibilidad a la L-Asp de *E. coli*, ER-ASP actualmente se está evaluando en un estudio de fase 2/3 (NCT04145531) como parte del programa de revisión oncológica en tiempo real.

En la actualidad se está realizando un ensayo multicéntrico de fase 2 en los países nórdicos/

bálticos (NOR-GRASPALL 2016), cuyo objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de la eriaspasa de acuerdo con el protocolo NOPHO ALL2008 y el estudio piloto ALLTogether. El tratamiento antileucémico en estos protocolos incluye 4-8 dosis de PEG-asp como tratamiento de primera línea. En este estudio se incluyeron 36 niños y 2 adultos, de los que 37 pacientes (97.4%) tenían alergia clínica a L-Asp PEG, de los cuales el 59.5% (n = 22) tuvieron una reacción alérgica grave. Un paciente (3.3%) fue incluido debido a la inactivación silenciosa. Las mediciones de actividad enzimática de L-Asp (AEA) estaban disponibles en todos los pacientes y en ninguno de estos pacientes AEA fue detectable después del tratamiento con L-Asp PEG. En total, se administraron 171 dosis de eriaspasa. De los 36 pacientes, 34 (94.7%) tenían AEA > 100 UI/L y 27 pacientes (71.1%) tenían niveles de AEA > 400 UI/L 14 días después de la primera administración de eriaspasa. Los autores concluyeron que la eriaspasa es una alternativa prometedora a la PEG-asp en caso de hipersensibilidad.<sup>78</sup>

#### Individualización de la dosis de L-Asp

La respuesta de un paciente a L-Asp es multivariable, en función de esto existe el debate sobre si existe una edad máxima para la cual los regímenes de tratamiento pediátrico pueden ser seguros y efectivos,<sup>79</sup> además de la incertidumbre acerca de la tolerabilidad potencial de los regímenes pediátricos. Sin embargo, las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer establecen que la edad por sí sola no es suficiente para determinar la aptitud del paciente para la terapia y, por tanto, los pacientes deben evaluarse individualmente en función de una gama más amplia de factores.<sup>80</sup>

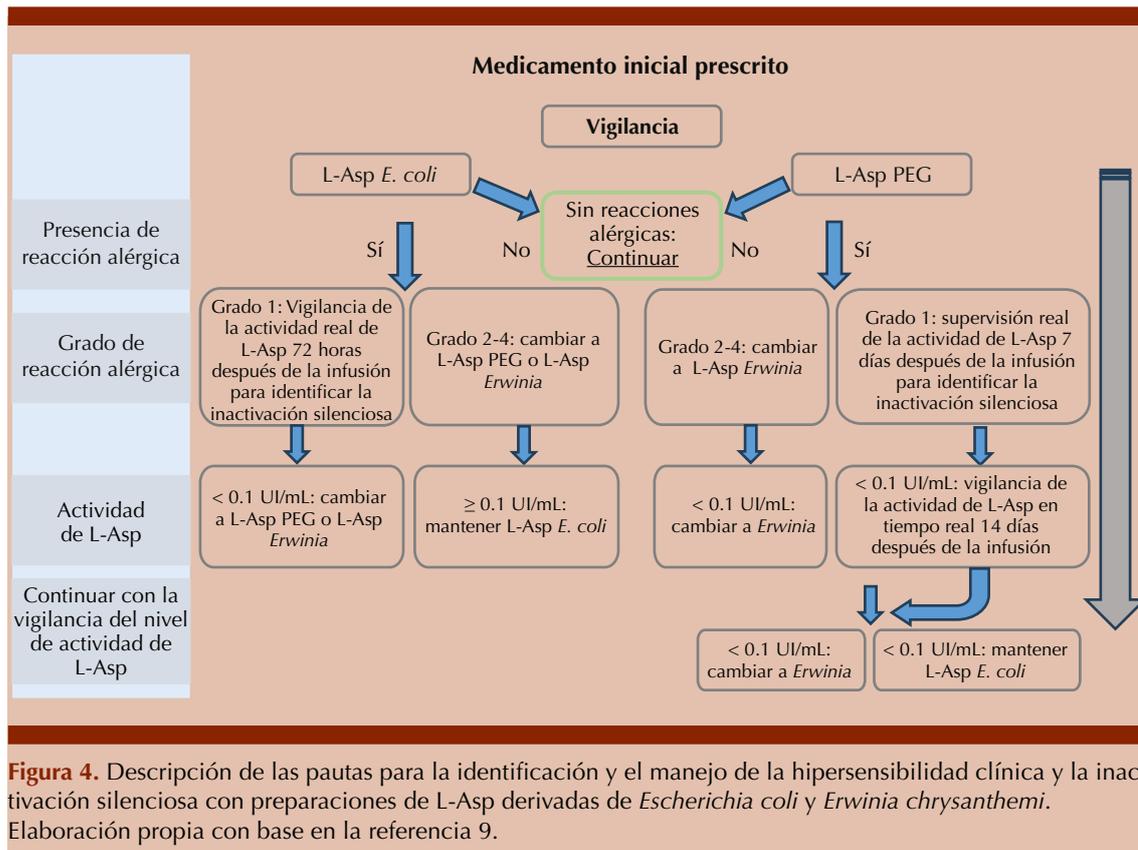
Aunque no se ha determinado definitivamente la concentración sérica óptima para la depleción de Asp, el umbral terapéuticamente adecuado es  $\geq 0.1$  UI/mL.<sup>81</sup> La Asociación

Europea de Hematología desaconseja la administración de antihistamínicos y corticosteroides para prevenir reacciones tóxicas porque tales medidas pueden enmascarar los síntomas clínicos y, por tanto, exponer al paciente al riesgo de concentraciones insuficientes de L-Asp y tener falla terapéutica.<sup>82</sup> Por otro lado, un estudio retrospectivo de Cooper y colaboradores<sup>83</sup> mostró que la premedicación en combinación con el control terapéutico del fármaco demostró un beneficio clínico, además de un ahorro económico en los pacientes.

Todo lo anterior nos lleva a definir que la identificación temprana y precisa de las reacciones de hipersensibilidad son clave para un manejo exitoso de L-Asp. El control del nivel de actividad enzimática de L-Asp sérica y la concentración de Asp determinarán si se alcanzó el objetivo terapéutico y al mismo tiempo si existe alguna inactivación silenciosa,<sup>3</sup> mientras que la generación de anticuerpos anti-L-Asp indicará la posibilidad de que los pacientes manifiesten hipersensibilidad<sup>22</sup> y, en ese caso, optar por un cambio en la preparación de L-Asp. **Figura 4**

#### Farmacocinética y farmacodinamia de L-Asp

Una estrategia para optimizar la seguridad, la tolerabilidad y los beneficios de la L-Asp es la administración de dosis de L-Asp basadas en parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). Éste es un enfoque que ya se ha investigado ampliamente. En diferentes estudios farmacocinéticos realizados en niños se ha logrado demostrar que características como el peso, la edad y el sexo pueden influir en la modificación de parámetros PK/PD de L-Asp en pacientes con leucemia linfoblástica aguda;<sup>84-87</sup> en este contexto, en pacientes que alcanzan niveles muy altos de actividad de L-Asp, o que tengan decremento en el aclaramiento de L-Asp, debe considerarse la reducción de dosis y, por el contrario, en pacientes en quienes no se alcance un nivel terapéutico de la actividad enzimática



de L-Asp, debería considerarse un incremento de la dosis.

**Consideraciones basadas en el perfil farmacogenético de L-Asp**

Varios rasgos genéticos y polimorfismos se han asociado con anterioridad con la respuesta a la L-Asp en diferentes poblaciones que son tratadas contra la leucemia linfoblástica aguda, lo que sugiere que dichos indicadores pueden ser útiles en la predicción del riesgo y la modulación del tratamiento individualizado. Entre éstos, se demostró que el gen de la subunidad 1 del receptor del ácido glutamato α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (GRIA1) y HLA-DRB1\*0701 están asociados

con la hipersensibilidad por la administración de L-Asp.<sup>88</sup> Las variantes genéticas asociadas con la pancreatitis en niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda con tratamiento con L-Asp incluyen una variante en el gen CPA2 (rs199695765) que codifica la carboxipeptidasa A2,<sup>89</sup> además de las variantes en los genes MYBBP1A, SPEF2 e IL16, las cuales se asociaron con pancreatitis e hipersensibilidad en niños con leucemia linfoblástica aguda.<sup>90</sup> Faltan estudios que analicen con mayor profundidad las correlaciones de los factores genéticos con la respuesta de la leucemia linfoblástica aguda, las terapias y los resultados de la enfermedad, que además incluyan población de países de medianos y bajos ingresos.

## APLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de que existen desafíos para lograr cuantificaciones fiables que tengan algún valor en la práctica clínica, son muchas las ventajas de realizar el seguimiento de la actividad de L-Asp y las concentraciones de Asp en los pacientes en tratamiento.

El objetivo de la terapia con L-Asp es el agotamiento de Asp, por tal motivo la medición de Asp en sangre debería ser la prueba más directa de la eficacia del tratamiento con L-Asp, aunque existen varias limitaciones para cuantificar las concentraciones de Asp que hacen que dicha estrategia sea difícil de llevar a cabo y aplicar en la práctica clínica.

Una vez que se toma la muestra de sangre para la cuantificación de las concentraciones de Asp para el metabolismo *ex vivo* de la Asp, la presencia de L-Asp es el primer obstáculo que debe sortearse, ya que las concentraciones de Asp pueden seguir cambiando por su aún exposición a la L-Asp, por tal motivo, la recolección de las muestras implica la recolección en frío y centrifugación inmediata, extracción de suero y desproteínización/acidificación para inhibir la reacción<sup>96</sup> en un periodo muy limitado de hasta 15 minutos. Por estas razones la evaluación de las concentraciones séricas de Asp es difícil de lograr en la práctica clínica. Aun con los desafíos de llevar a cabo esta estrategia, una de las ventajas es la posibilidad de optimizar los programas de dosificación de diferentes preparaciones de L-Asp, identificando a los pacientes con efectos adversos que pueden continuar su terapia e identificar a los pacientes con inactivación silenciosa.<sup>91</sup>

Diferentes autores han descrito las ventajas que podría tener la aplicación de la vigilancia terapéutica en la práctica clínica. Avramis y colaboradores<sup>92</sup> realizaron un estudio para determinar las diferencias farmacocinéticas en niños con leucemia linfoblástica aguda al recibir

asparaginasa nativa o pegilada de *Escherichia coli*; encontraron que, al explorar la presencia de anticuerpos, el 26% de los pacientes con L-Asp nativa tenían concentraciones altas de anticuerpos, vs solo un 2% de los pacientes que recibieron L-Asp PEG. Además, encontraron que la existencia de anticuerpos se asoció con baja actividad de L-Asp. Estos resultados reflejan la importancia de la vigilancia del medicamento para individualizar el tratamiento haciéndolo más efectivo y reduciendo los efectos adversos que pueden aparecer por la hipersensibilidad producida por la existencia de anticuerpos.

En un estudio realizado por Vrooman y colaboradores<sup>93</sup> se analizaron los resultados de dos grupos de pacientes tratados con *E. coli* nativo, el primero con dosificación individualizada y el otro con dosificación fija. En los pacientes del grupo individualizado con actividad L-Asp se consideraron concentraciones < 0.1 UI/mL como valor limítrofe para ajustar la dosis; a pesar del ajuste de dosis algunos pacientes llegaron a tener inactivación silenciosa y se cambiaron a otra preparación de L-Asp. En el grupo con la dosis fija, solo la preparación se cambió cuando la hipersensibilidad clínica ocurrió. A pesar de esto, los resultados mostraron que los pacientes del grupo con dosificación individualizada tenían significativamente mayor supervivencia libre de eventos a cinco años que los pacientes en el segundo grupo (90 vs 82%, respectivamente).

En un estudio reciente Ceconello y colaboradores<sup>9</sup> demostraron la importancia de medir la actividad farmacológica de L-Asp en pacientes brasileños con leucemia linfoblástica aguda. Ellos incluyeron 262 muestras de suero tomadas 24 y 48 horas después de las infusiones de una preparación de L-Asp. Detectaron que existía un número elevado de pacientes cuya actividad de L-Asp era inferior a 0.1 UI/mL, la cual podía terminar en falla terapéutica. Estos datos destacaron la importancia de vigilar la actividad de la L-Asp.

Un estudio reciente realizado en nuestro grupo de trabajo demostró que la rápida depleción completa de Asp ( $< 0.1 \mu\text{M}$ ) antes de las primeras 24 horas posinfusión de L-Asp puede ser un marcador de riesgo de pancreatitis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento.<sup>94</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de que se sabe que L-Asp puede generar efectos adversos en los pacientes a quienes se les administra, la realidad es que es pieza fundamental en los protocolos de tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda. Los avances más recientes en la medicina han evidenciado factores de pronóstico y predictivos en las respuestas a distintos tratamientos médicos, sobre todo de pacientes de alto riesgo que reciben medicamentos altamente tóxicos, como los pacientes pediátricos con cáncer. El éxito del tratamiento en esta clase de pacientes puede estar principalmente influido por la edad, el sexo y su genética. En particular, la variabilidad interindividual juega un papel primordial en la determinación de la eficacia y la seguridad de los medicamentos para tratar su enfermedad, así como en la misma susceptibilidad a la enfermedad y su desarrollo. Afortunadamente, la medicina personalizada ha logrado diseñar estrategias para atender de forma única los padecimientos de cada paciente con base en sus características propias. En este sentido son muchas las ventajas de vigilar la actividad de L-Asp en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, las principales son optimizar los programas de dosificación de diferentes preparaciones de L-Asp, identificando a los pacientes con efectos adversos que pueden continuar su terapia e identificar a aquéllos con inactivación silenciosa. Lograr implementar el enfoque personalizado en la terapia de los pacientes podría verse reflejado en la mejoría de la eficacia del tratamiento y la disminución de efectos adversos.

## Agradecimientos

Los autores agradecemos el apoyo recibido por parte del Conahcyt para la realización de este estudio.

## REFERENCIAS

1. Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Sipkins DA. Leukaemia: a model metastatic disease. *Nat Rev Cancer* 2021; 21 (7): 461-475. doi: 10.1038/s41568-021-00355-z. doi: 10.1038/s41568-021-00355-z.
2. Leukaemia. (s/f). Worldhealthorganization.int. Recuperado el 7 de junio de 2023, de <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/leukaemia>.
3. De Moraes SB, De Souza TACB. Human L-asparaginase: Acquiring knowledge of its activation (Review). *Int J Oncol* 2021; 58 (4): 11. doi: 10.3892/ijo.2021.5191.
4. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 61-73. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.006.
5. Kaushik M, Sinha P, Jaiswal P, Mahendru S, Roy K, Kukreti S. Protein engineering and de novo designing of a biocatalyst. *J Mol Recognit* 2016; 29 (10): 499-503. <https://doi.org/10.1002/jmr.2546>.
6. Viola RE. The ammonia-lyases: enzymes that use a wide range of approaches to catalyze the same type of reaction. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019; 54 (6): 467-483. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1708261>.
7. Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. *Biotechnol J* 2008; 3 (1): 90-97. doi: 10.1002/biot.200700214.
8. Avramis VI, Tiwari PN. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Nanomedicine* 2006; 1 (3): 241-54.
9. Ceconello DK, Magalhães MR, Werlang ICR, Lee MLM, Michalowski MB, Daudt LE. Asparaginase: an old drug with new questions. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020; 42 (3): 275-282. doi: 10.1016/j.htct.2019.07.010.
10. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2012; 117 (2): 238-49. doi: 10.1002/cncr.25489.
11. Lang S, Uber. Desamidierung im Tierkörper. *Beitraege zur Chemischen Physiologie und Pathologie* 1904; 190: 5321-345.
12. Clementi A. La desamidation enzymatique de L-asparaginase chez les differentes especes animales et la signification physiologique de sa presence dans l'organiasma. *Arch Int Physiol* 1922;19: 369-376.
13. Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pigserum. I. course of

- transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum or rabbit serum. *J Exp Med* 1953; 98: 565-582. doi: 10.1084/jem.98.6.565.
14. Broome JD. Factors which may influence the effectiveness of L-asparaginases as tumor inhibitors. *Br J Canc* 1961; 22: 595-602. doi: 10.1038/bjc.1968.71.
  15. Broome JD. Antilymphoma activity of L-asparaginase in vivo: clearance rates of enzyme preparations from guinea pig serum and yeast in relation to their effect on tumor growth. *J Natl Cancer Inst* 1965; 35: 967-974.
  16. Hill JM, Roberts J, Loeb E, Khan A, MacLellan A, Hill RW. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA* 1967; 202 (9): 882-888.
  17. Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, Leeper RD, Tallai L, Tan CC, et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer* 1970; 25 (2): 253-278. doi: 10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cncr2820250204>3.0.co;2-u.
  18. Salzer WL, Asselin BL, Plourde PV, Corn T, Hunger SP. Development of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1329: 81-92. doi: 10.1111/nyas.12496.
  19. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016; 101 (3): 279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380.
  20. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase Aactivity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (4): 217-26.
  21. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol* 2014; 10 (16): 2615-27. doi: 10.2217/fon.14.138.
  22. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18 (7): 1525-32. doi: 10.1200/JCO.2000.18.7.1525.
  23. Beckett A, Gervais D. What makes a good new therapeutic L-asparaginase? *World J Microbiol Biotechnol* 2019; 35 (10): 152. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2731-9>.
  24. Szymanska B, Wilczynska-Kalak U, Kang MH, Liem NL, Carol H, Lock RB. Pharmacokinetic modelling of an induction regimen for in vivo combined testing of novel drugs against pediatric acute lymphoblastic leukemia xenografts. *PLoS One* 2012; 7 (3): e33894-e33994. doi: 10.1371/journal.pone.0033894.
  25. Pokrovskaya MV, Pokrovsky VS, Aleksandrova SS, Sokolov NN, Zhdanov DD. Molecular analysis of L-asparaginases for clarification of the mechanism of action and optimization of pharmacological functions. *Pharmaceutics* 2022; 14 (3): 599. doi: 10.3390/pharmaceutics14030599.
  26. Nomme J, Su Y, Konrad M, Lavie A. Structures of apo and product-bound human L-asparaginase: insights into the mechanism of autoproteolysis and substrate hydrolysis. *Biochem* 2012; 51 (34): 6816-6826. doi: 10.1021/bi300870g.
  27. Lubkowski J, Wlodawer A. Structural and biochemical properties of L-asparaginase. *FEBS J* 2021; 288 (14): 4183-4209. doi: 10.1111/febs.16042.
  28. Zhou R, Liang T, Li T, Huang J, Chen C. Possible mechanism of metabolic and drug resistance with L-asparaginase therapy in childhood leukaemia. *Front Oncol* 2023; 13:10700 69. doi: 10.3389/fonc.2023.1070069.
  29. Maese L, Rau RE. Current use of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Front Pediatr* 2022; 10: 902117. doi: 10.3389/fped.2022.902117.
  30. Pagliardi GL, Gabutti V, Gavosto F. Mechanism of action of L-asparaginase on the cell cycle and growth in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol* 1973; 50 (5): 257-268. <https://doi.org/10.1159/000208358>.
  31. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7 (2): 62-71. doi: 10.4103/0976-500X.184769.
  32. Sugimoto K, Suzuki HI, Fujimura T, Ono A, Kaga N, Isobe Y, et al. A clinically attainable dose of L-asparaginase targets glutamine addiction in lymphoid cell lines. *Cancer Sci* 2015; 106 (11): 1534-1543. doi: 10.1111/cas.12807.
  33. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A review in acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs* 2019; 79 (7): 767-777. doi: 10.1007/s40265-019-01120-1.
  34. Van Trimont M, Peeters E, De Visser Y, Schalk AM, Monde-laers V, De Moerloose B, et al. Novel insights on the use of L-asparaginase as an efficient and safe anti-cancer therapy. *Cancers* 2022; 14 (4): 902. doi: 10.3390/cancers14040902.
  35. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol *Escherichia coli* L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol* 2014; 32 (34): 3874-3882. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5763.
  36. Brumano LP, da Silva FVS, Costa-Silva TA, Apolinário AC, Santos JHPM, Kleingesinds EK, et al. Development of L-asparaginase biobetters: Current research status and review of the desirable quality profiles. *Front Bioeng Biotechnol* 2019; 6: 212. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00212>.
  37. Maese L, Rizzari C, Coleman R, Power A, van der Sluis I, Rau RE. Can recombinant technology address asparaginase *Erwinia chrysanthemi* shortages?. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (10): e29169. doi: 10.1002/pbc.29169.
  38. Bender C, Maese L, Carter-Febres M, Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer* 2021; 11: 25-40. doi: 10.2147/BLCTT.S245210.

39. Mondelaers V, Ferster A, Uyttbroeck A, Brichard B, van der Werff Ten Bosch J, Norga K, et al. Prospective, real-time monitoring of pegylated *Escherichia coli* and *Erwinia* asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma in Belgium. *Br J Haematol* 2020; 190 (1): 105-114. doi: 10.1111/bjh.16495.
40. Ramya LN, Doble M, Rekha VP, Pulicherla KK. L-Asparaginase as potent anti-leukemic agent and its significance of having reduced glutaminase side activity for better treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 167 (8): 2144-2159. doi: 10.1007/s12010-012-9755-z.
41. Fernandez CA, Stewart E, Panetta JC, Wilkinson MR, Morrison AR, Finkelman FD. Successful challenges using native *E. coli* asparaginase after hypersensitivity reactions to PEGylated *E. coli* asparaginase. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73 (6): 1307-1313. doi: 10.1007/s00280-014-2464-2.
42. Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG, Carbone PP, Block JB, Serpick AA, et al. L-asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1969; 281 (19): 1028-1034. doi: 10.1056/NEJM196911062811902.
43. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
44. Shinnick SE, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents, and young adults. *J Pediatr Oncol Nurs* 2013; 30 (2): 63-77. doi: 10.1177/1043454212471728.
45. Battistel AP, Rocha BSD, Santos MTD, Daudt LE, Michalowski MB. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43 (1): 9-14. doi: 10.1016/j.htct.2019.10.007.
46. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, Perissinotti AJ, Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (8): 1797-1806. doi: 10.1080/10428194.2017.1386305.
47. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123: 2026-2033. doi: 10.1182/blood-2013-10-534347.
48. Galindo-Rodríguez G, Jaime-Pérez JC, Salinas-Carmona MC, González-Díaz SN, Castro-Corona Á, Cavazos-González R, et al. Do immunoglobulin G and immunoglobulin E anti-l-asparaginase antibodies have distinct implications in children with acute lymphoblastic leukemia? A cross-sectional study. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39 (3): 202-209. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.11.006.
49. Siebel C, Lanvers-Kaminsky C, Alten J, Smisek P, Nath CE, Rizzari C, et al. Impact of antibodies against polyethylene glycol on the pharmacokinetics of PEGylated asparaginase in children with acute lymphoblastic leukaemia: A population pharmacokinetic approach. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2022; 47 (2): 187-198. doi: 10.1007/s13318-021-00741-w.
50. Yen HJ, Chang WH, Liu HC, Yeh TC, Hung GY, Wu KH, et al. Outcomes following discontinuation of *E. coli* L-asparaginase upon severe allergic reactions in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (4): 665-670. doi: 10.1002/psc.25869.
51. Armstrong JK, Hempel G, Koling S, Chan LS, Fisher T, Meiselman HJ, et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007; 110 (1): 103-111. doi: 10.1002/cncr.22739.
52. Hunger S. COG Pharmacy Committee. Parental and oral chemotherapy administration guidelines used by the Children's Oncology Group (Version 6). In: *Archives of the Children's Oncology Group*; 2010.
53. Ameen F, Alshehri WA, Al-Enazi NM, Almansob A. L-Asparaginase activity analysis, ansZ gene identification and anti-cancer activity of a new *Bacillus subtilis* isolated from sponges of the Red Sea. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84 (12): 2576-2584. doi: 10.1080/09168451.2020.1807310.
54. Juluri KR, Siu C, Cassaday RD. Asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: current evidence and place in therapy. *Blood Lymphat Cancer* 2022; 12: 55-79. doi: 10.2147/BLCTT.S342052.
55. Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer M, et al. Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26 (1): 74-92. doi: 10.1177/1078155219838316.
56. Medawar CV, Mosegui GBG, Vianna CMM, Costa TMAD. PEG-asparaginase and native *Escherichia coli* L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020; 42 (1): 54-61. doi: 10.1016/j.htct.2019.01.013.
57. Vultaggio A, Perlato M, Nencini F, Vivarelli E, Maggi E, Matucci A. How to prevent and mitigate hypersensitivity reactions to biologicals induced by anti-drug antibodies? *Front Immunol* 2021; 12: 765747. doi: 10.3389/fimmu.2021.765747.
58. Nguyen HA, Su Y, Zhang JY, Antanasijevic A, Caffrey M, Schalk AM, et al. A novel L-asparaginase with low l-glutaminase coactivity is highly efficacious against both T- and B-cell acute lymphoblastic leukemias in vivo. *Cancer Res* 2018; 78 (6): 1549-1560. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2106.
59. Chan WK, Lorenzi PL, Anishkin A, Purwaha P, Rogers DM, Sukharev S, et al. The glutaminase activity of L-asparaginase is not required for anticancer activity against ASNS-negative cells. *Blood* 2014; 123 (23): 3596-3606. doi: 10.1182/blood-2013-10-535112.
60. Sharma A, Kaushik V, Goel M. Insights into the distribution and functional properties of l-asparaginase in the archaeal domain and characterization of *Picrophilus torridus* aspara-

- ginase belonging to the novel family Asp2like1. *ACS Omega* 2022; 7 (45): 40750-40765. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01127>.
61. Papageorgiou AC, Posypanova GA, Andersson CS, Sokolov NN, Krasotkina J. Structural and functional insights into *Erwinia carotovora* L-asparaginase. *FEBS J* 2008; 275 (17): 4306-4316. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06574.x.
  62. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to biotherapeutics - The role of anti-drug immune complexes. *Front Immunol* 2016; 7: 21. doi: 10.3389/fimmu.2016.00021.
  63. Chiu M, Tardito S, Pillozzi S, Arcangeli A, Armento A, Uggeri J, et al. Glutamine depletion by crisantaspase hinders the growth of human hepatocellular carcinoma xenografts. *Br J Cancer* 2014; 111 (6): 1159-1167. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.425>.
  64. Parmentier JH, Maggi M, Tarasco E, Scotti C, Avramis VI, Mittelman SD. Glutaminase activity determines cytotoxicity of L-asparaginases on most leukemia cell lines. *Leuk Res* 2015; 39 (7): 757-762. doi: 10.1016/j.leukres.2015.04.008.
  65. Yuan L, Sheng X, Willson AK, Roque DR, Stine JE, Guo H, et al. Glutamine promotes ovarian cancer cell proliferation through the mTOR/S6 pathway. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22 (4): 577-591. doi: 10.1530/ERC-15-0192.
  66. Zhao JS, Shi S, Qu HY, Keckesova Z, Cao ZJ, Yang LX, et al. Glutamine synthetase licenses APC/C-mediated mitotic progression to drive cell growth. *Nat Metab* 2022; 4 (2): 239-253. doi: 10.1038/s42255-021-00524-2.
  67. He S, Zhang S, Yao Y, Xu B, Niu Z, Liao F, et al. Turbulence of glutamine metabolism in pan-cancer prognosis and immune microenvironment. *Front Oncol* 2022; 12: 1064127. doi: 10.3389/fonc.2022.1064127.
  68. DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010; 29 (3): 313-324. doi: 10.1038/onc.2009.358.
  69. Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22 (1): 161-164. doi: 10.1177/1078155214551590.
  70. Durden DL, Salazar AM, Distasio JA. Kinetic analysis of hepatotoxicity associated with antineoplastic asparaginases. *Cancer Res* 1983; 43 (4): 1602-1605.
  71. Grigoryan RS, Panosyan EH, Seibel NL, Gaynon PS, Avramis IA, Avramis VI. Changes of amino acid serum levels in pediatric patients with higher-risk acute lymphoblastic leukemia (CCG-1961). *In Vivo* 2004; 18 (2): 107-112.
  72. Homans AC, Rybak ME, Baglini RL, Tiarks C, Steiner ME, Forman EN. Effect of L-asparaginase administration on coagulation and platelet function in children with leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5 (5): 811-817. doi: 10.1200/JCO.1987.5.5.811.
  73. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013; 27 (3): 553-559. doi: 10.1038/leu.2012.290.
  74. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Mlynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med* 2009; 9 (2): 113-136. doi: 10.1007/s10238-008-0026-9.
  75. Douer D, Gökbuget N, Stock W, Boissel N. Optimizing use of L-asparaginase-based treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2022; 53: 100908. doi: 10.1016/j.blre.2021.100908.
  76. Li RJ, Jin R, Liu C, Cao X, Manning ML, Di XM, et al. FDA Approval Summary: Calaspargase pegol-mknl for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (2): 328-331. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1255.
  77. Lin T, Hernandez-Illas M, Rey A, Jenkins J, Chandula R, Silverman JA, et al. A randomized phase I study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of recombinant *Erwinia asparaginase* (JZP-458) in healthy adult volunteers. *Clin Transl Sci* 2021; 14 (3): 870-879. doi: 10.1111/cts.12947.
  78. Lynggaard LS, Vaitkeviciene G, Langenskiöld C, Lehmann AK, Lähteenmäki PM, Lepik K, et al. Asparaginase encapsulated in erythrocytes as second-line treatment in hypersensitive patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2022; 197 (6): 745-754. doi: 10.1111/bjh.18152.
  79. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (5): 1033-1050. doi: 10.1080/10428194.2017.1354372.
  80. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): acute lymphoblastic leukemia (ALL) version 2.2021- September 9, 2021.
  81. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, de Groot-Kruseman HA, van den Bos C, van der Sluis IM. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38 (7): 715-724. doi: 10.1200/JCO.19.02292.
  82. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57 (4): 748-757. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098.
  83. Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, Arwood NM, Poggi SG, Brown PA. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (8): e27797. doi: 10.1002/pbc.27797.
  84. Sassen SD, Mathôt RA, Pieters R, Kloos R, et al. Population pharmacokinetics of intravenous *Erwinia asparaginase* in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica* 2017; 102 (3): 552-561. doi: 10.3324/haematol.2016.149195.
  85. Würthwein G, Lanvers-Kaminsky C, Siebel C, Gerß J, Möricke A, Zimmermann M, et al. Population pharmacokinetics of PEGylated asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: Treatment phase dependency and predictivity in case of missing data. *Eur J Drug Me-*

- tab Pharmacokinet 2021; 46 (2): 289-300. doi: 10.1007/s13318-021-00670-8.
86. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B* 2019; 9 (6): 1113-1144. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001.
  87. Lin T, Dumas T, Kaullen J, Berry NS, Choi MR, Zomorodi K, et al. Population pharmacokinetic model development and simulation for recombinant *Erwinia asparaginase* produced in *Pseudomonas fluorescens* (JZP-458). *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10 (12): 1503-1513. doi: 10.1002/cpdd.1002.
  88. Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev* 2015; 29 (4): 243-249. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.001.
  89. Liu C, Yang W, Devidas M, Cheng C, Pei D, Smith C, et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34 (18): 2133-2140. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5812.
  90. Plourde PV, Jeha S, Hijjiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, et al. Safety profile of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* in a large compassionate-use trial. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (7): 1232-1238. doi: 10.1002/pbc.24938.
  91. Lanvers-Kaminsky C, Ruffer A, Würthwein G, Gerss J, Zucchetti M, Ballerini A, et al. Therapeutic drug monitoring of asparaginase activity-method comparison of MAAT and AHA test used in the International AIEOP-BFM ALL 2009 Trial. *Ther Drug Monit* 2018; 40 (1): 93-102. doi: 10.1097/FTD.0000000000000472.
  92. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002; 99 (6): 1986-1994. doi: 10.1182/blood.v99.6.1986.
  93. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of *Escherichia coli* L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: Results from a randomized study—Dana-Farber Cancer Institute. *J Clin Oncol* 2013; 31 (9): 1202-10. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2070.
  94. Gándara-Mireles JA, Lares-Asseff I, Reyes Espinoza EA, Loera Castañeda V, Grijalva Avila JC, Villanueva Fierro I, et al. Rapid asparagine depletion as a possible risk marker for pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia under treatment with L-asparaginase: case report from five patients. *Biomed J Sci Tech Res* 2023; 50 (4): 41929-41934.
  95. Erenler SO, Geckil H. Effect of vitreoscilla hemoglobin and culture conditions on production of bacterial L-asparaginase, an oncolytic enzyme. *Appl Biochem Biotechnol* 2014; 173 (8): 2140-2151. doi: 10.1007/s12010-014-1016-x.
  96. Radadiya A, Zhu W, Coricello A, Alcaro S, Richards NGJ. Improving the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Biochemistry* 2020; 59 (35): 3193-3200. doi: 10.1021/acs.biochem.0c00354.
  97. Wang N, Ji W, Wang L, Wu W, Zhang W, Wu Q, et al. Overview of the structure, side effects, and activity assays of l-asparaginase as a therapy drug of acute lymphoblastic leukemia. *RSC Med Chem* 2022; 13 (2): 117-128.