

Inmunoterapia en el cáncer

Cancer immunotherapy

Tatiana Katherine Naranjo-Vela^{1,a} , Daniela Alexandra Rosero-Freire^{1,b}

Filiación y grado académico

- ¹ Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- ^a Bachiller en Ciencias.
- ^b Máster en Inmunología Avanzada.

Contribución de los autores

NV-TK: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción y borrador original.
RF-DA: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, redacción y revisión.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 18-06-2023

Aceptado: 21-08-2023

Publicado en línea: 15-10-2023

Citar como

Naranjo-Vela TK, Rosero-Freire DA. Inmunoterapia en el cáncer. Rev Peru Cienc Salud. 2023;5(3):228-38. doi: https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.420

Correspondencia

Tatiana Katherine Naranjo Vela
Dirección: Ambato-Tungurahua, Ecuador.
E-mail: atnaranjo4457@uta.edu.ec

RESUMEN

La inmunoterapia como tratamiento para el cáncer se ha desarrollado considerablemente en los últimos años, demostrando ser un tipo de tratamiento prometedor contra aquél. Esta terapia consiste en la administración de sustancias producidas por el cuerpo o a través de un laboratorio, para ayudar al sistema inmunitario a identificar y eliminar con precisión las células neoplásicas en el paciente. Las últimas investigaciones proponen mejorar el reconocimiento de antígenos tumorales y aprovechar los mecanismos efectores de las células inmunitarias propias del individuo; así mismo, sugieren frenar directamente las células cancerígenas, ya que estas estimulan la capacidad del sistema inmunitario para reconocerlas mediante la activación de mecanismos de defensa que impidan la proliferación del cáncer. Sin embargo, sigue siendo un desafío aumentar la efectividad, especificidad y seguridad, ya que este tipo de tratamiento no está exento de limitaciones y efectos adversos. Entre los tipos de inmunoterapia disponibles actualmente encontramos: la administración de citocinas, vacunas, virus, anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control y la terapia con células TIL y CAR-T, todos los cuales tienen como principal función modular la respuesta inmune. En la presente revisión bibliográfica se expondrán aspectos importantes para mejorar la inmunidad antitumoral y suprimir los mecanismos de la evasión a la inmunovigilancia, con su relación en la inmunoterapia.

Palabras clave: desarrollo del cáncer; inmunidad tumoral; respuesta antitumoral; inmunoterapia; evasión (Fuente: DeCS - BIREME).

ABSTRACT

Immunotherapy as a treatment for cancer has developed considerably in recent years, proving to be a promising type of treatment against cancer. This therapy consists of the administration of substances produced by the body or through a laboratory, to help the immune system to accurately identify and eliminate neoplastic cells in the patient. The latest research proposes to improve the recognition of tumor antigens and to take advantage of the effector mechanisms of the individual's own immune cells; it also suggests directly stopping cancer cells, since they stimulate the immune system's capacity to recognize them by activating defense mechanisms that prevent cancer proliferation. However, it remains a challenge to increase effectiveness, specificity and safety, as this type of treatment is not without limitations and adverse effects. Among the types of immunotherapy currently available are: administration of cytokines, vaccines, viruses, monoclonal antibodies, checkpoint inhibitors, and TIL and CAR-T cell therapy, all of which have as their main function to modulate the immune response. In the present literature review, important aspects of enhancing antitumor immunity and suppressing the mechanisms of immunosurveillance evasion, with their relationship to immunotherapy, will be presented.

Keywords: cancer development; tumor immunity; antitumor response; immunotherapy; evasion (Source: MeSH - NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se atribuye a esta enfermedad un estimado de 10 millones de fallecimientos en el 2022 y se ha proyectado un aumento de 28,4 millones para el 2040 ⁽¹⁾.

La tecnología ha ido evolucionando con el fin de crear distintos tratamientos que ayuden en la cura del cáncer. Como resultado, las técnicas convencionales han incluido estrategias como radioterapia, quimioterapia y cirugía, las cuales, pueden trabajar solas o en combinación ^(2,3).

Debido a la complejidad y diversidad biológica del cáncer, se han creado nuevos campos de estudio y opciones de tratamiento menos dañinas y más potentes. A falta de un tratamiento curativo del cáncer, estimular el sistema inmunológico fue una idea atractiva a desarrollar ⁽³⁾. En los últimos años, el uso de la inmunoterapia es más común y menos experimental, siendo muy favorable para el tratamiento de esta enfermedad. Su objetivo es la erradicación directa de las células cancerígenas, ya que este estimula o restaura la capacidad del sistema inmunitario para reconocerlas y activar mecanismos de defensa que eliminen o impidan la progresión del cáncer ⁽⁴⁾.

En la actualidad, existen diferentes tipos potenciales de terapias para promover la modulación de la respuesta inmune que logran resultados exitosos en algunos tipos de cáncer ^(5,6).

Esta investigación detalla los mecanismos, ventajas y desventajas de la inmunoterapia como un tratamiento contra el cáncer.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de una búsqueda sobre el tema, seleccionando artículos tanto en inglés como español de los últimos 5 años de publicación, obtenidos en las bases de Scielo, Scopus, Science, PubMed, Google Académico y Elsevier. Además, se visitaron páginas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Instituto Nacional del Cáncer (INC). Se evaluaron reseñas y estudios que aludieran al tema. Finalmente, fueron excluidos los artículos que no cumplían con estos criterios o mencionaban un cáncer en específico.

DESARROLLO

Cáncer

Se denomina cáncer a la pérdida de capacidad que tiene una célula para controlar su propia proliferación y supervivencia ⁽²⁾. El cáncer se caracteriza por la rápida diseminación de células anormales que se propagan más allá de su rango normal, invadiendo partes adyacentes del cuerpo y se esparcen a otros órganos; proceso conocido como metástasis ⁽⁷⁾. Estas células tumorales, al ser alteradas, van a ser reconocidas como un agente extraño mediante el sistema inmunológico, cuyo objetivo es eliminarlas antes de que puedan dividirse o diseminarse ⁽⁸⁾.

Sistema Inmunológico

Cuando un agente patógeno ingresa al organismo, el sistema inmune activa mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa ⁽⁹⁾, para generar un ataque específico contra él, estableciendo la memoria inmunológica ⁽¹⁰⁾.

La inmunidad innata comprende a las células presentadoras de antígenos (APC en inglés), los macrófagos, las células dendríticas y a las células asesinas (NK en inglés), que se caracterizan por generar una respuesta rápida e inespecífica ante la presencia de un antígeno. En cuanto a la inmunidad adaptativa, comprende a los linfocitos T y B, que son los encargados de producir una respuesta más enfocada mediante la producción de citocinas y anticuerpos, además que tienen la capacidad de convertirse en células de memoria ^(11,12).

Respuesta Antitumoral

Linfocitos T (LT)

Los linfocitos T citotóxicos (CTL en inglés) o linfocitos T CD8+ y los linfocitos T colaboradores o T CD4+ son los principales mediadores de la respuesta antitumoral. Al reconocer un antígeno tumoral, las APC lo procesan y transforman en pequeños péptidos que son llevados a los ganglios linfáticos más cercanos. Aquí, las APC, mediante el complejo MHC-péptido, presentan el antígeno al LT, provocando su activación, proliferación y diferenciación en linfocitos efectores y de memoria, los mismos que amplifican la respuesta inmunitaria con la finalidad de eliminar a la célula tumoral ^(13,14).

Linfocitos T CD4+

Los linfocitos T CD4+ tienen la capacidad de secretar sustancias que potencian la activación y proliferación

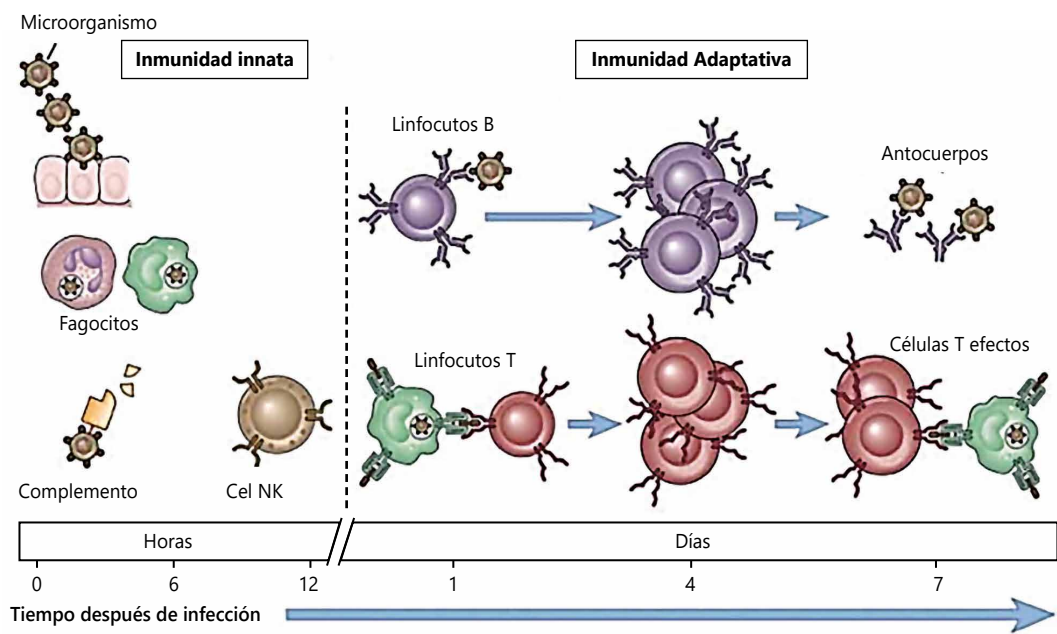


Figura 1. Inmunología celular y molecular. Fuente: Abbas et al. (2020)

de células. Las T CD4+, denominadas Th1, estimulan la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas, como interferón (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-2, que actúan para frenar el crecimiento tumoral, aumentando la función fagocítica de los macrófagos M1, la respuesta de los linfocitos CD8+ y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B ^(15,17).

Linfocitos T CD8+

Los linfocitos T CD8+ o CTL reconocen y destruyen de forma específica a las células tumorales mediante la unión de su receptor de células T (TCR

en inglés) con el MHC-I para el reconocimiento de antígenos ⁽¹⁸⁾. Los CTL inducen la muerte de las células tumorales mediante dos mecanismos. El primero, al inducir la exocitosis sináptica de gránulos compuestos por perforinas formadoras de poros en la membrana de las células tumorales y las granzimas que generan la activación de las caspasas, ocasionando la fragmentación del ADN de la célula diana ^(16,19). En el segundo mecanismo, los CTL tienen la capacidad de causar la muerte de la célula cancerosa mediante la expresión de una proteína de membrana conocida como FAS, que al unirse a ligando (FASL) activa a las caspasas ocasionando la apoptosis ⁽²⁰⁾.

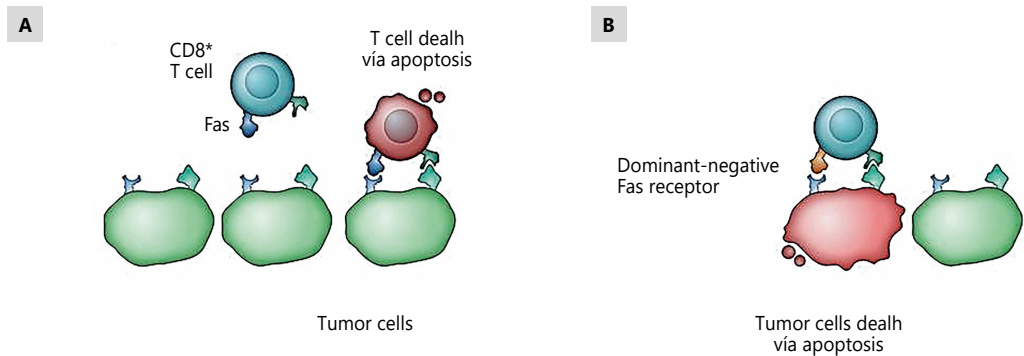


Figura 2. Diferenciación y disfunción de células T CD8+. Fuente: Schietinger A. *et al.* (2022)

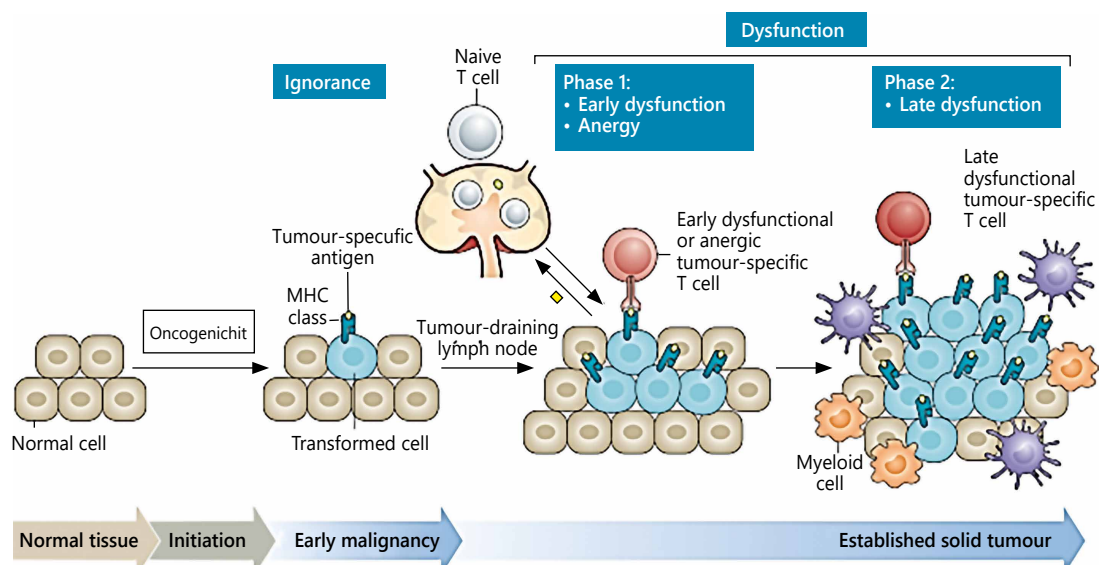


Figura 3. Proteína FAS en células tumorales. Fuente: Dhodapkar MV. *et al.* (2019)

Linfocitos B

Los linfocitos B, una vez que han reconocido el antígeno tumoral, producen anticuerpos que opsonizan a los antígenos para que el sistema inmunitario pueda reconocerlos e inducir la eliminación de las células tumorales. Mediante la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC en inglés), se provoca la eliminación de las células tumorales por los macrófagos o los linfocitos NK, ya que son portadores del receptor para la región de la fracción constante del anticuerpo (Fc en inglés). Así mismo, la presencia de complejos antígeno-anticuerpo activa al sistema del complemento por la "vía clásica", generando poros en la membrana de la célula diana, lo cual conlleva a su destrucción⁽²¹⁻²³⁾.

Linfocitos Natural Killer (NK)

Las células NK son un tipo de linfocito citotóxico que no requieren del reconocimiento de antígenos a través del MHC y son capaces de destruir las células tumorales que han perdido la expresión de moléculas de histocompatibilidad de tipo I (HLA-I). Además, generalmente producen altas cantidades de interferón gamma (IFN γ), que permite mejorar la actividad fagocítica de los macrófagos⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Las células NK tienen una actividad citolítica similar a la de los linfocitos T CD8+, ya que pueden

producir la lisis osmótica de las células diana mediante las granzimas y perforinas de sus gránulos. Las células NK también pueden destruir a las células tumorales por la unión a la Fc de anticuerpos a través de ADCC, causando la apoptosis^(24,27,28).

Macrófagos

Entre los diversos tipos funcionales de los macrófagos destacan el fenotipo M1 y M2. Los M1 se activan por la "vía clásica" a través de la identificación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP en inglés) presentes en las células tumorales y realizan el proceso de fagocitosis. Además, presentan los antígenos a las células T, activando y amplificando la respuesta antitumoral^(23,28).

Es importante mencionar que las células cancerosas pueden sobrevivir, proliferar y diseminarse fácilmente cuando están presentes los macrófagos asociados a tumores (TAM en inglés), que van a exhibir un fenotipo M2 y presentan comportamientos oncogénicos. Los TAM M2 secretan una variedad de citocinas, quimiocinas, proteasas y factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis tumoral, favoreciendo la diseminación y metástasis del tumor⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Evasión de respuestas inmunitarias por parte de los tumores

Comprender estos mecanismos de evasión inmunitaria es una parte crucial de la inmunología tumoral para

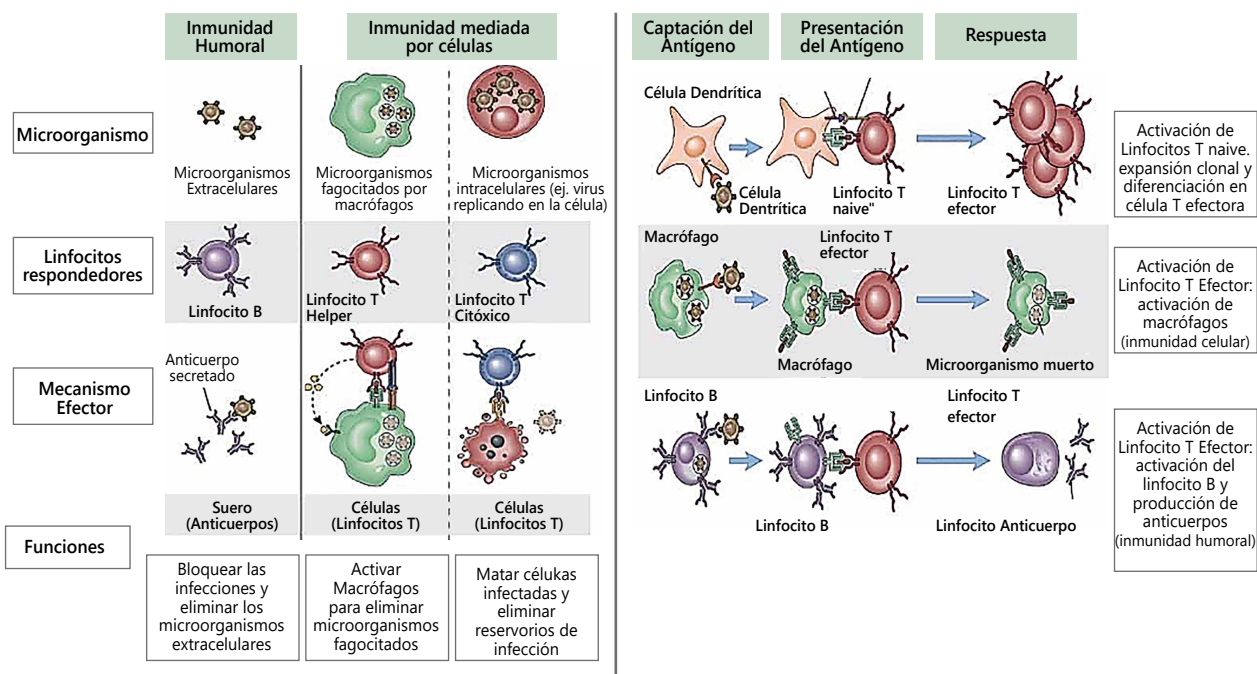


Figura 4. Inmunología celular y molecular. Fuente: Abbas *et al.* (2020)

desarrollar terapias con el fin de impedir la evasión inmunitaria, inducir que los tumores sean más inmunogénicos y permitir el aumento de las defensas del huésped⁽¹⁴⁾.

Los tumores evaden las respuestas inmunitarias, ya que tienen la capacidad de perder su expresión antigénica; además, poseen un alto índice mitótico e inestabilidad genética, a través de diversos mecanismos intrínsecos y extrínsecos que permiten evitar su reconocimiento y eliminación^(31,32).

Mediante los mecanismos intrínsecos, el escape tumoral puede ser inducido por la pérdida de la expresión de moléculas MHC I, lo que impide el reconocimiento por parte de los linfocitos T CD8+. Las nuevas mutaciones también pueden afectar la expresión del ligando para los receptores activadores de linfocitos NK en las células tumorales que evitarán los ataques por parte de estas células citotóxicas^(31,32).

Por otro lado, los tumores carecen de moléculas coestimuladoras y MHC-II, ocasionando que la presentación del antígeno hacia los linfocitos T CD4+ se vea comprometida. Esto a su vez conlleva a que no se generen CTL específicos para dichas células tumorales, induciendo un estado anérgico en los LT o en las APC, produciendo un efecto inmunorregulador tumoral en dicho microambiente⁽³²⁻³⁴⁾.

La respuesta de los LT frente a algunos tumores puede inhibirse mediante la intervención de dos moléculas: el antígeno 4 asociado a los linfocitos citotóxicos (CTLA-4 en inglés) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1 en inglés). Las CTLA-4 se unen a otra proteína llamada B7 inhabilitando a los LT para que destruyan las células cancerosas. Por otro lado, el PD-1 se expresa tanto en el tumor como en la APC, y en ambos casos inhibe la activación de los LT al unirse a su ligando PDL1⁽³⁶⁾. Así mismo, algunos tumores expresan el ligando FAS "FASL", que se une al receptor FAS en las células inmunes que atacan el tumor, provocando apoptosis^(31,35,37).

Por último, las células tumorales tienen la capacidad de suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales mediante citocinas, como del factor de crecimiento transformador-beta ($TGF-\beta$ en inglés), que es una citoquina capaz de inhibir la proliferación y funciones efectoras de linfocitos y macrófagos, así como de estimular la transformación de los linfocitos T CD4+ en células T reguladoras inmunosupresoras^(31,36, 38).

En los mecanismos extrínsecos de la evasión antitumoral se encuentran los macrófagos M2 que secretan mediadores como la IL-10 y la arginasa-1, responsables de suprimir las respuestas de los LT. Estas células también son responsables de la

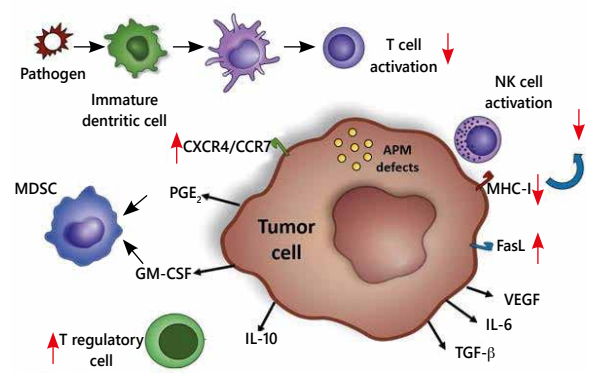


Figura 5. Mecanismos de evasión inmune tumoral.
Fuente: Robert L. (2023)

secreción de factores que promueven el crecimiento tumoral, como el TGF-β y el factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF* en inglés), lo que favorece a la metástasis del tumor ^(31,38,39).

Las células T reguladoras (*Treg* en inglés) y las células supresoras de origen mieloide (MDSC en inglés) suprimen las respuestas antitumorales de las células T, porque median la tumorigénesis, la angiogénesis y la diseminación metastásica del tumor. Además, secretan IL-10, que suprime las reacciones inmunitarias de los macrófagos y expresan arginasa-1, la cual inhibe la activación de las células T ^(31,38,39).

Inmunoterapia frente a tumores

La inmunoterapia contra el cáncer consiste en la administración de medicamentos con la finalidad de ayudar al sistema inmunitario a identificar y eliminar con precisión las células cancerosas presentes en el paciente ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, actualmente la definición más reconocida de inmunoterapia en el cáncer es cualquier tratamiento que busca reducir la carga tumoral y generar memoria. Se han realizado distintas inmunoterapias, las cuales se expondrán a continuación ^(41,42).

Vacunas

Las vacunas son un tipo de inmunoterapia que busca detener o reducir la propagación de las células cancerosas. A su vez, prevenir la aparición del cáncer y eliminar cualquier célula neoplásica presente después del tratamiento ^(3,5,7).

Las vacunas se combinan con adyuvantes que favorezcan al incremento de la respuesta inmunitaria. Algunas vacunas se generan utilizando fragmentos de células cancerosas o antígenos puros de algún cáncer determinado y son personalizados con la finalidad de obtener una respuesta inmune ante las características específicas de dicha patología. Además, se utiliza las células inmunitarias propias de un paciente, estas son extraídas y expuestas a antígenos tumorales en un laboratorio. Después son inyectadas al huésped para elevar las defensas provenientes del sistema inmunitario contra las células cancerosas. Debido a que el sistema inmunitario tiene células de memoria permite que la vacuna siga funcionando durante un tiempo considerable después de su administración, siendo capaz de destruir células neoplásicas (ver Tabla 1) ^(14,40-42,44,50).

Tabla 1. Vacunas para el cáncer

Fármacos	Tipo de cáncer	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Sipuleucel-T (Provenge)	Cáncer de próstata	Fármaco diseñado mediante el uso de células de la propia sangre del paciente. Activan a las células T efectoras, produciendo la lisis de las células neoplásicas que se encuentran en replicación y exponen la *FAP a las APC ⁽⁴¹⁾	<ul style="list-style-type: none">• Fiebre• Escalofríos• Cansancio• Dolor de espalda• Articulaciones• Náuseas• Cefalea
Bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Cáncer de vejiga	Actúa provocando una respuesta inmune e inflamando en la pared de la vejiga, destruyendo las células cancerosas presentes en la vejiga ⁽⁴¹⁾	<ul style="list-style-type: none">• Síntomas parecidos a la gripe y micción constante

*FAP: fosfatasa ácida prostática

Tabla 2. Fármacos de terapia con citocinas

Fármacos	Tipo de cáncer	Mecanismo de acción	Efectos adversos
IFN-α	Melanoma Leucemia Mieloma Linfoma	Fármaco artificial que funciona de manera similar al IFN-α. Este medicamento ralentiza la división celular del tumor y fortalece el sistema inmunológico (40,41)	<ul style="list-style-type: none">• Dolores musculares• Dolor de huesos• Fiebre• Cefalea• Fatiga• Vómitos
IL-2	Melanoma Carcinoma Cáncer de Riñón Cáncer de Piel	Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T y activa la proliferación de linfocitos B, potenciando la respuesta inmunitaria y la actividad de numerosas células capaces de destruir células cancerosas (40,41)	Se manifiestan según su aparición, permanencia y gravedad

Terapia con citocinas

Las citocinas son proteínas producidas por el organismo que ayudan a las células inmunitarias a comunicarse entre sí, y tienen como objetivo eliminar a las células tumorales, evitar su proliferación y prevenir o controlar los efectos secundarios de algunos tratamientos (3,6,7).

Existe dos tipos de citocinas que se usan para tratar el cáncer; la IL-2, que ayuda a la rápida proliferación de células del sistema inmunitario y el IFN-α (interferón alfa), que provoca la activación de los LT y las células NK para fortalecer la respuesta del sistema inmunológico (ver Tabla 2) (3,5,14,40,41).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (*MAb* en inglés) son moléculas diseñadas y creadas en un laboratorio para ser utilizados como anticuerpos sustitutos, y así mejorar o imitar el ataque del sistema inmunitario

contra células cancerosas (3,14). También son un tipo de terapia dirigida que consiste en ayudar a combatir el cáncer al bloquear la actividad de proteínas anómalas en las células neoplásicas empleando medicamentos que se dirigen a genes o proteínas particulares en un tumor, o condiciones del tejido que promueven el crecimiento y la supervivencia del cáncer. Para que al sistema inmunitario le resulte más sencillo localizar y eliminar las células cancerosas, los anticuerpos monoclonales "marcan" las células tumorales para facilitar que el sistema inmunitario las encuentre y las destruya (ver Tabla 3) (14,41,42,44).

Inhibidores de puntos de control inmunitarios

Son un tipo de inmunoterapia que potencian la respuesta inmune de los pacientes frente a sus tumores, bloqueando las moléculas inhibitoras de los linfocitos T. Existen dos tipos de inhibidores para tratar el cáncer: fármacos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (3,7,14,44,50).

Tabla 3. Fármacos de anticuerpos monoclonales

Fármacos	Tipo de cáncer	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Trastuzumab (Herceptin)	Cáncer de mama	Fármaco humanizado de tipo IgG1, se une a los receptores de *HER2 para frenar el crecimiento y desarrollo de las células tumorales. También, es un potente mediador de las ADCC (42,43)	<ul style="list-style-type: none">• Dolor corporal• Debilidad• Náuseas
Denosumab (Prolia o Xgeva)	Cáncer de hueso	Anticuerpo anti RANKL provoca una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular al inhibir la formación, función y supervivencia de los osteoclastos (42-44)	Se manifiestan según su aparición, permanencia y gravedad
Brentuximab vedotin	Linfoma de Hodgkin	Fármaco conjugado que se une a células que expresan CD30 formando un complejo que es internalizado en la célula en el compartimento lisosomal y libera MMAE, que se une a la tubulina causando una disrupción de la red de microtúbulos e induciendo un freno del ciclo celular y apoptosis de las células que expresan CD30 (42,43,44)	Se manifiestan según su aparición, permanencia y gravedad
Gemtuzumab ozogamicina	leucemia mieloide aguda	Se une al antígeno CD33, lo que provoca la internalización del complejo antígeno-anticuerpo, el desdoblamiento del anticuerpo y la liberación la toxina caliqueamicina que, al ingresar en el núcleo, se une a un surco menor de ADN causando la fragmentación del mismo y la muerte celular (42,43,44)	<ul style="list-style-type: none">• Diarrea• Náuseas/vómitos• Cefalea• Llagas en boca
Rituximab	Linfoma NHL leucemia linfóide crónica	El dominio *Fab del fármaco se une al antígeno CD20 de los linfocitos B, mientras la Fc facilita la activación de la *CDC, la ADCC que da como resultado la lisis de los linfocitos B e induciendo la apoptosis (42,43,44)	Se manifiestan según su aparición, permanencia y gravedad

*HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear kB. MMAE: monometil auristatin E. Fab: fragmento de unión a un antígeno. CDC: citotoxicidad dependiente del complemento.

El fármaco, al unirse al CTLA-4 presente en la superficie de los LT bloquea la interacción con el B7-1/B7-2, expresados por las células cancerosas. Así mismo, al PD-1, lo que evita la unión con sus ligandos PD-L1/PD-L2(45,46,50). Este método permite que las células T se mantengan activas para seguir atacando a las células cancerosas, ya que estas últimas aprovechan estos puntos de control, enviando una señal que desactiven a los LT, lo que impide que el sistema inmunitario ataque el cáncer (ver Tabla 4) ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Terapia CAR-T

Se extraen los LT de la sangre o del tumor del paciente mediante un proceso denominado leucoaféresis. Estas células se modifican en un laboratorio para producir receptores de antígenos quiméricos con la finalidad de mejorar su capacidad para encontrar y destruir células cancerosas. Una vez que los LT han sido modificados eficazmente, se procede a expandirlas en el laboratorio para producir cientos de millones de células. Estos LT modificados se denominan células “atacantes”. Cuando se obtiene una cantidad deseada se congelan y se envían al centro de salud donde el paciente recibe tratamiento (ver Tabla 5) ^(46-48,50).

Terapia con células TIL

Esta terapia de transferencia de linfocitos infiltrantes de tumores (*TIL* en inglés) requiere la separación de LT que el paciente ha generado en contra de las células tumorales. Se realiza un cultivo de los linfocitos obtenidos de una biopsia tumoral y son cultivados con IL-2 para favorecer la expansión de TIL. Después de asegurar su pureza y cribaje personalizado son administradas al paciente; es decir, se realiza un autotransplante de células TIL, con el objetivo de crear un ejército de células del propio paciente para que los linfocitos presentes dentro o cerca del tumor puedan identificar las células cancerosas y generar una respuesta más robusta ^(6,14,43,47,48,50).

Actualmente, se sigue creando el protocolo adecuado para poner en práctica esta terapia y disminuir sus efectos adversos, así como reducir las dosis en el acondicionamiento del paciente o implementar nuevas técnicas de cultivo y selección de linfocitos.

Virus oncolíticos

La viroterapia emplea virus alterados genéticamente para erradicar las células cancerosas. Se centra en

Tabla 4. Fármacos Inhibidores de puntos de control inmunitarios

Fármacos	Tipo de cáncer	Mecanismo de acción	Efectos adversos
		Inhibidor CTLA-4	<ul style="list-style-type: none">• Fatiga• Erupción• Diarrea• Dolor abdominal• Vómitos• Tos• Cefalea• Dolor muscular
Ipilimumab (Yervoy)	Melanoma	Bloquea la señal inhibitoria del CTLA-4, activa y promueve el crecimiento de los linfocitos T infiltrantes de los tumores, provocando apoptosis ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾	
		Inhibidor PD-1	
Nivolumab (Opdivo)	Melanoma	Inhibe la capacidad del receptor PD-1 para unirse a los ligandos PD-L1 y PD-L2, aumentando las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾	
Pembrolizumab (Keytruda)		Se dirige a la proteína receptor PD-1 con el fin de bloquear dicho receptor para estimular al sistema inmunitario a destruir las células cancerosas ^(43,44)	
Atezolizumab (Tecentriq)	Cáncer de Pulmón Carcinoma Urotelial	Se une a PD-L1 y evita que interacción con los receptores PD-1 y B7-1; como resultado, la respuesta inmunitaria no se suprime y la respuesta inmunitaria antitumoral puede activarse sin inducir la (ADCC) ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾	
Avelumab (Bavencio)	Carcinoma de células de Merkel	Es dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Se une a PD-L1 y evita que interactúe con los receptores B7 y PD-1 ^(43,44)	
Durvalumab (Imfinz)	Cáncer de pulmón Cáncer de las vías biliares	Bloquea la función del PDL-1 que inhibe la actividad inmunitaria ^(43,44)	

Tabla 5. Fármacos de terapia CAR-T

Fármacos	Tipo de cáncer	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Linfomas Leucemias	Consiste en la reprogramación de células T autófagas modificadas genéticamente utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), que reconoce y destruye las células que expresan CD19, eliminándolas por necrosis ^(41,47)	<ul style="list-style-type: none">• Fiebre• Diarrea• Náuseas• Cansancio• Edema• Cefalea

obtener virus transgénicos que potencien el sistema inmunitario para combatir células cancerosas. También consiste en la administración directa del virus en el tumor ^(14,43,50). El virus se dirige a las células tumorales, las infecta y replica su material genético, dando lugar a un ejército de clones virales infecciosos con capacidad de infectar otras células cancerosas. Como resultado, el virus libera proteínas que son tóxicas para el tumor y las destruye ^(3,7,14,43,49,50). Algunos ejemplos de esta terapia son:

- a) Fármaco: talimogene laherparepvec (T-VEC).
- b) Tipo de cáncer: melanoma avanzado.
- c) Mecanismo de acción: fármaco diseñado genéticamente para replicarse en las células tumorales y promover la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF en inglés), provocando lisis tumoral y liberando antígenos que estimulan respuestas inmunitarias antitumorales ^(43,44).
- d) Efectos adversos: similares a los de la gripe, vómitos, diarrea, mialgias, artralgias y vértigo ^(43,44).

Ventajas

- La inmunoterapia perfila ser una técnica potencial debido a la especificidad en sus tratamientos.
- Las vacunas potencian el desarrollo de la memoria inmunológica hacia el reconocimiento del tumor y, en caso de manifestarse recidivas del cáncer, se generará una respuesta impetuosa y eficiente para atacarlo.
- La manifestación de efectos adversos es leve en disparidad con otras terapias convencionales que presentan: caída del cabello, llagas o disminución de leucocitos.
- Los pacientes que evolucionan al tratamiento con cáncer continúan presenciando resultados posteriormente de su entrada en remisión.
- Favorece al sistema inmunitario a prevenir o ralentizar la propagación de células cancerosas.
- Carece de problemas en cuanto a la inmunodepresión.

- Los medicamentos se adaptan a diversas variaciones específicas de cada tumor, lo que facilita emplearse como terapia de primera línea.
- El uso de la bioterapia como tratamiento de diversos tipos de tumores resulta eficiente mediante la combinación con terapias dirigidas u otros tratamientos tradicionales.
- Es una técnica de medicina personalizada que, tras su evolución, permitirá diseñar un tratamiento específico para cada paciente ^(3-5,7).

Desventajas

- Puede causar reacciones alérgicas.
- El tratamiento se puede prolongar debido al medicamento en uso desde 2 a 6 semanas o hasta 2 años, según la magnitud de la afección.
- La inmunoterapia no está disponible para todos los pacientes por su elevado costo, como por ejemplo la producción de anticuerpos.
- La terapia con células CAR-T puede desencadenar el síndrome de liberación de citocinas (CRS en inglés).
- Puede causar autoinmunidad debido al estado hiperactivo que desencadena el sistema inmunitario tras el tratamiento con inmunoterapia, generando inflamación del músculo cardíaco, los pulmones o el revestimiento interno del colon.
- La mayoría de pacientes poseen una respuesta parcial, es decir, que el tumor deja de proliferar o se reduce, pero no desaparece ^(3-5,7).

Hallazgos

Los hallazgos descritos en esta investigación difieren de la historia de estas enfermedades, considerando la eficacia potencial de la inmunoterapia en el tratamiento de estas afecciones. Hasta ahora, los modelos experimentales de cáncer han respondido favorablemente a la investigación. Los resultados ayudan a predecir qué pacientes evolucionará al tratamiento y quienes no. Así mismo, el análisis de muestras de tumores respalda la relevancia de los resultados encontrados extremadamente

costoso para América Latina. También respaldan la decisión de la FDA de acelerar la aprobación de medicamentos como tratamiento de elección contra el cáncer. Estos hallazgos pueden abrir la puerta a la creación de tratamientos más potentes para esta patología^(5-7,30,50).

Conclusiones

La inmunoterapia es un enfoque novedoso y prometedor para tratar el cáncer, ya que, mediante distintas estrategias, ofrece la posibilidad de obtener mejores resultados con menor toxicidad y mayor eficacia. Esta terapia se caracteriza por ejercer su acción antitumoral mediante la estimulación de la respuesta inmune de los pacientes con cáncer, a diferencia de los tratamientos convencionales, que atacan directamente al tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for year 2020: An overview. *Int J Cancer* [Internet]. [Consultado 2021 Abr 5] doi: 10.1002/ijc.33588
2. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información y Análisis de Salud. Situación de la salud en las Américas: indicadores básicos Washington, D.C. OPS; 2016 [Internet]. [Consultado 2016] Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>
3. Romero Pineda MT. La inmunología contra el cáncer. La inmunología contra el cáncer [Internet]. 2020 [Consultado 2016 ene];110(110):1–110. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/22/la-inmunologia-contra-el-cancer>
4. Inmunoterapia para el cáncer [Internet]. Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer; 2019 [Consultado 2023 Abr 27]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
5. Bermejo-Bescós P, Martín-Aragón S.(2019). Inmunoterapia y tratamiento oncológico. Una estrategia prometedora. *Offarm*, 30(5), 53–59. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X1127661X>
6. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. [Internet] 2020. Cáncer immunotherapy: an update. *Revista médica de Chile*, 148(7), 970–982 doi: doi.org/10.4067/S0034-988720200007000970
7. Ortiz-Aguirre JP, Velandia-Vargas EA, Rodríguez-Borhorquez OM, Bernal-Estévez D, Parra-López CA. Inmunoterapia personalizada contra el cáncer basada en neoantígenos. Revisión de la literatura. *Rev. Fac. Med.* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 abr 26]; 69(3):e81633. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.81633>
8. Gale RP. Síntomas de cáncer. Manual MSD versión para público general [Internet]. 2022 Oct [Consultado 2023 may 8]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/hogar/c/C3%A1ncer/introducci%C3%B3n-al-%C3%A1ncer/s%C3%ADntomas-de-c%C3%A1ncer>
9. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Se-min Oncol Nurs.* [Internet] 2019 [Consultado 2023 may 8];35(5):150923 doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002.
10. Vasquez L, Castro D, De León J, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* [Internet] 2020 [Consultado 2023 abr 19];37(1):115–21 doi: doi.org/10.17843/rp-mesp.2020.371.4329
11. Sepúlveda CD, Puente PJ. Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. *Rev Med Chil* [Internet]. 2018;128(12) doi: doi.org/10.4067/s0034-98872000001200009
12. Raskov H, Orhan A, Christensen JP, Gögenur I. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cáncer.* 2021 Jan 19;124(2):359–67.
13. Baek AE. Immunogenic Lncs to cancer therapy. *Sci Signal* [Internet]. 2023 [Consultado 2023 mar 07];16(775) doi: doi.org/10.1126/scisignal.adh4085
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10ª ed. Madrid: Elsevier España; 2020.
15. Philip M, Schietinger A. CD8+ T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 mayo 21];22(4):209–23 doi: doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3
16. de León J, Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigaciones, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz méd* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 jun 06];18(3):80–9 doi: doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n3.11
17. Wissinger E. CD8+ T Cells [Internet]. Immunology.org. [Internet]. 2018 [Consultado 2023 jun 06] Disponible en: <https://www.immunology.org/sites/default/files/2022-07/CD8%20T%20cells.pdf>
18. Bonaventura P, Alcazer V, Mutez V, Tonon L, Martin J, Chuvín N, et al. Identification of shared tumor epitopes from endogenous retroviruses inducing high-avidity cytotoxic T cells for cancer immunotherapy. *Sci Adv* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 jun 06] ;8(4) doi: doi.org/10.1126/sciadv.abj3671
19. Orhan A, Christensen JP, Gögenur I, Raskov H. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* 2021 Jan 19;124(2):359–67.
20. Dhodapkar MV. Navigating the Fas lane to improved cellular therapy for cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 jun 08];129(4):1522–3 doi: doi.org/10.1172/jci127581
21. Gallastegui C, Bernardez B, Regueira A, Dávila C, Lebreiro B. 2002. Inmunología. En Gamundi Planas MG, coordinadora. *Farmacia Hospitalaria* (Tomo II). Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 1077–1106.
22. Pio R, Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Mantovani A, Lambris JD. Complementing the cancer-immunity cycle. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 may 15]; 10:774. doi: doi.org/10.3389/fimmu.2019.00774
23. Mendoza A, Yewdell WT, Hoyos B, Schizas M, Bou-Puerto R, Michaels AJ, et al. Assembly of a spatial circuit of T-bet-expressing T and B lymphocytes is required for antiviral humoral immunity. *Sci Immunol* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 abr 28]; 6(60) doi: doi.org/10.1126/sciimmunol.abi4710
24. Kirchhammer N, Trefny MP, Natoli M, Brücher D, Smith SN, Werner F, et al. NK cells with tissue-resident traits shape response to immunotherapy by inducing adaptive antitumor immunity. *Sci Transl Med* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 may 20]; 14(653) doi: doi.org/10.1126/scitranslmed.abm9043

25. Moreno Fernández ME, Rugeles López MT, Montoya Guarín CJ. Células NK: generalidades y papel durante la infección por el virus de la VIH-I ATREIA [Internet]. 2020 [Consultado 2023 may 23];20(1):47–63. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932007000100006
26. Kaiser G. Microbiología (Kaiser) [Internet]. Libretexts; 2022 [Consultado 2023 may 23]. Disponible en: <https://n9.cl/microbiology>
27. Kent SJ, Navis M, Isitman G, Kramski M, Chung AW, Center RJ, et al. Immune escape from HIV-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 may 23]; 108(18):7505–10 doi: doi.org/10.1073/pnas.1016048108
28. Huerta López JG, Cravioto Quintana P, Velázquez MP. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico [Internet]. 2018 [Consultado 2023 abr 27]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al172e.pdf>
29. Chen S, Xing Z, Geng M, Zhao R, Yang X, Zhu X, et al. Macrophage fusion event as one prerequisite for inorganic nanoparticle-induced antitumor response. *Sci Adv* [Internet]. 2023 [Consultado 2023 abr 27]; 9(29) doi: doi.org/10.1126/sciadv.add9871
30. Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, Garlanda C. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 may 23]; 21(11):799–820 doi: doi.org/10.1038/s41573-022-00520-5
31. Pulgar Andrade AA, Carvallo Ruiz DE, Martínez Núñez EN. Mecanismos de evasión tumoral a la respuesta inmune. *Cienc médica* [Internet]. 2023 [Consultado 2023 may 23]; 25(2):157–67 doi: doi.org/10.51581/rccm.v25i2.514
32. Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S. MHC class I downregulation in cancer: Underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 [Consultado 2023 may 23]; 12(7):1760 doi: doi.org/10.3390/cancers12071760
33. Garrido F. MHC/HLA class I loss in cancer cells. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 jun 08];1151:15–78 doi: doi.org/10.1007/978-3-030-17864-2_2
34. Alspach E, Lussier DM, Miceli AP, Kizhvatov I, DuPage M, Luoma AM, et al. MHC-II neoantigens shape tumour immunity and response to immunotherapy. *Nature* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 may 15];574(7780):696–701 doi: doi.org/10.1038/s41586-019-1671-8
35. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev. Cancer* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 may 15];19(3):133–50 doi: doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x
36. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 jun 08]; 541(7637):321–30 doi: doi.org/10.1038/nature21349
37. Clark RA. Kill shot: Flu vaccine is a stone cold cancer killer. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 [Consultado 2023 jun 08]; 5(44) doi: doi.org/10.1126/sciimmunol.abb0239
38. Ferrarelli LK. Crafty evasion of antitumor immunity. *Sci Signal* [Internet]. 2021 [Consultado 2023 may 23]; 14(712) doi:doi.org/10.1126/scisignal.abn5462
39. Vazquez T, Nehar-Belaid D, Florez L, Levacher B, Courau T, Brimaud F, et al. TGF- β and VEGF cooperatively control the immunotolerant tumor environment and the efficacy of cancer immunotherapies. *JCI Insight* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 jun 08]; 1(9): e85974 doi: 10.1172/jci.insight.85974
40. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 [Consultado 2023 jun 23]; 20(9):1239–1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2
41. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Cancer immunotherapy: an update. *Rev Med Chil* [Internet]. 2020 [Consultado 2023 jun 23];148(7):970–82 doi: doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970
42. Adamik J, Butterfield LH. What's next for cancer vaccines. *Sci Transl Med* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 mayo 23]; 14(670) doi: doi.org/10.1126/scitranslmed.abo4632
43. Machado-Alba JE. Los medicamentos de origen biotecnológico, el futuro comienza ahora. *An Real Acad Farm* [Internet]. 2019 [Consultado 2023 may 23];80, No 1:49–90. Disponible en: http://www.anales.ranf.com/2014/vol1/06_1462.htm
44. Daver NG. Inmunoterapia [Internet]. 2020 [Consultado 2023may26] Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_SP_Immunotherapy2020.pdf
45. Carpena JG, Palazón JC, Blanes M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2022 [Consultado 2023 may 25]; 113(4):376–87 doi: doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.005
46. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* [Internet]. 2020 [Consultado 2023 may 25]; 367(6477) doi: doi.org/10.1126/science.aax0182
47. Kono K. Current status of cancer immunotherapy. *J Stem Cells Regen Med* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 may 25];10(1):8–13 doi: doi.org/10.46582/jsrm.1001003
48. Saint-Jean M, Knol A-C, Volteau C, Quéreux G, Peuvrel L, Brocard A, et al. Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in advanced melanoma patients *J Immunol Res* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 may 27]; 2018:1–10 doi: doi.org/10.1155/2018/3530148
49. Bommarreddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2018 [Consultado 2023 may 27];18(8):498–513 doi: doi.org/10.1038/s41577-018-0014-6
50. Wu K, Lyu F, Wu S-Y, Sharma S, Deshpande RP, Tyagi A, et al. Engineering an active immunotherapy for personalized cancer treatment and prevention of recurrence. *Sci Adv* [Internet]. 2022[Consultado 2023 jun 08];9(17) doi: doi.org/10.1126/sciadv.ade0625