



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Facultade de Ciencias

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Inmunoterapia en cáncer de ovario: estrategias y últimos avances

Inmunoterapia no cancro de ovario: estratexias e últimos avances

Immunotherapy in ovarian cancer: strategies and latest advances

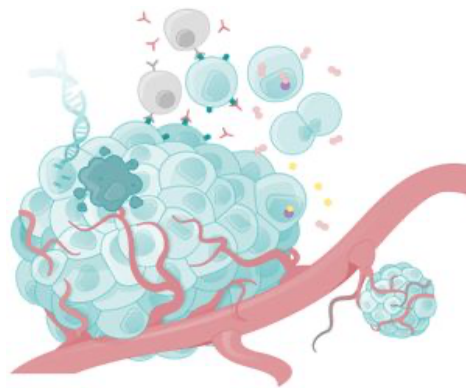


Ilustración por Lucy Reading-Ikkanda/Fuente: CANCERRESEARCHUK.ORG

Andrea Miño Regueiro

Curso: 2019-2020. Convocatoria: Julio

Director Académico: Ángel José Vizoso Vázquez

ÍNDICE

Resumen/Resumo/Summary

Palabras clave

1. Introducción y antecedentes	3
2. Objetivos	5
3. Material y métodos	6
4. Resultados y discusión	6
4.1 Terapia con citocinas	6
4.2 Tratamiento con anticuerpos monoclonales	8
4.3 Inhibidores de los puntos de control inmunitarios	11
4.4 Vacunas terapéuticas	15
4.5 Inmunoterapia adoptiva	19
4.6 Perspectivas futuras de la inmunoterapia	22
5. Conclusiones	25
6. Bibliografía	27

Resumen

La continua búsqueda de terapias que mejoren los tratamientos convencionales de las enfermedades neoplásicas, junto con el mejor conocimiento del sistema inmunitario, ha llevado en los últimos años al desarrollo de la inmunoterapia. Gracias a su capacidad de intensificar la acción del sistema inmunitario contra las células tumorales, actualmente es utilizada como tratamiento contra el cáncer, incluido el cáncer de ovario. El cáncer de ovario es el sexto tipo de tumor más frecuente entre las mujeres y cada año se diagnostican en España más de 3.600 casos nuevos. Para las mujeres que han sido diagnosticadas en las primeras etapas de la enfermedad, el pronóstico es bastante optimista. Pero con frecuencia el cáncer de ovario puede manifestarse con síntomas inespecíficos, muy difíciles de identificar, provocando que el diagnóstico se haga en fases avanzadas de la enfermedad, lo que limita las opciones de tratamiento. Actualmente el principal tratamiento para el cáncer de ovario es la cirugía y la quimioterapia, pero los efectos adversos, la resistencia al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad reflejan la gran necesidad de nuevas alternativas. Y, ahora, ¿qué es lo que está por venir en el tratamiento del cáncer de ovario?, en esta revisión se describen diferentes tipos de mecanismos utilizados en inmunoterapia que han demostrado ser beneficiosos en los distintos escenarios del cáncer de ovario avanzado.

Palabras clave: Inmunoterapia, cáncer de ovario, puntos de control inmunitario, anticuerpos monoclonales, tecnología CAR-T.

Resumo

A continua procura de terapias que melloren os tratamentos convencionais das enfermidades neoplásicas, xunto co mellor coñecemento do sistema inmunitario, levou nos últimos anos ao desenvolvemento da inmunoterapia. Grazas á súa capacidade de intensificar a acción do sistema inmunitario contra as células tumorales, actualmente é utilizada como tratamento contra o cancro, incluído o cancro de ovario. O cancro de ovario é o sexto tipo de tumor máis frecuente entre as mulleres e cada ano diagnóstícanse en España máis de 3.600 casos novos. Para as mulleres que foron diagnosticadas nas primeiras etapas da enfermidade, o prognóstico é bastante optimista. Pero con frecuencia o cancro de ovario pode manifestarse con síntomas inespecíficos, moi difíciles de identificar, provocando que o diagnóstico se faga en fases avanzadas da enfermidade, o que limita as opcións de tratamento. Actualmente o principal tratamento para o cancro de ovario é a cirurxía e a quimioterapia, pero os efectos adversos, a resistencia ao tratamento e a recorrencia da enfermidade reflicten a gran necesidade de novas alternativas. E, agora, que é o que está por vir no tratamento do cancro de ovario?, nesta revisión descríbense diferentes tipos de mecanismos utilizados en inmunoterapia que demostraron ser beneficiosos nos distintos escenarios do cancro de ovario avanzado.

Palabras chave: Inmunoterapia, cancro de ovario, puntos de control inmunitario, anticorpos monoclonales, tecnoloxía CAR-T.

Abstract

The continuous search for therapies that improve conventional treatments of neoplastic diseases along with the best knowledge of the immune system, has led in recent years to the development of immunotherapy. Thanks to its ability to intensify the action of the immune system against tumor cells, it is currently used as a treatment against cancer, including ovarian cancer. Ovarian cancer is the sixth most common tumor among women and are diagnosed each year in Spain more than 3,600 new cases. For women who have been diagnosed in the early stages of the disease, the prognosis is quite optimistic. But ovarian cancer can often manifest with nonspecific symptoms, which are very difficult to identify, causing the diagnosis is made in advanced stages of the disease, limiting treatment options. Currently the main treatment for ovarian cancer is surgery and chemotherapy, but the adverse effects, resistance to treatment and recurrence of the disease reflect the great need for new alternatives. And now, what is to come in the treatment of ovarian cancer? In this review, different types of mechanisms used in immunotherapy that have been shown to be beneficial in the different stages of advanced ovarian cancer are described.

Key words: Immunotherapy, ovarian cancer, immune checkpoints, monoclonal antibodies, CAR-T technology.

1. Introducción y antecedentes

La primera relación del sistema inmunitario con el cáncer surgió en el siglo XIX cuando Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen describieron una asociación epidemiológica entre el estado inmunitario y el cáncer, al observar regresiones espontáneas en tumores junto con el desarrollo de una infección superficial en la piel causada por *Streptococcus pyogenes* (Oiseth & Aziz, 2017). Posteriormente, William Colley se dio cuenta de la importancia de una respuesta inmunitaria frente al cáncer, al observar mejoría en pacientes con cáncer tratados con extractos inactivados de *S. pyogenes* y *Serratia marcescens*. Estos poseían propiedades estimuladoras del sistema inmunitario y favorecían la respuesta a varios tipos de cáncer (Decker *et al.*, 2017). El uso de bacterias como tratamiento se descubrió en 1976 cuando Morales *et al.* establecieron la efectividad del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) como tratamiento en el cáncer superficial de vejiga. Sin embargo, en años posteriores como consecuencia de falta de rigor científico y reproducibilidad adquirieron mayor popularidad la radioterapia y quimioterapia (Oiseth & Aziz, 2017).

Ya en el siglo XX, la inmunoterapia volvió adquirir importancia con la llegada de nuevas tecnologías y descubrimientos que permitieron volver a considerarla como una nueva estrategia frente al cáncer. En estos años fueron decisivos los estudios sobre los puntos de control inmunitarios, que son los encargados de garantizar que una respuesta inmune no se active constantemente una vez que los antígenos extraños o tumorales hayan estimulado una respuesta (Sharma, Hu-Lieskovan, Wargo & Ribas, 2017). El Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4) y la proteína de Muerte celular Programada 1 (PD-1) son los ejemplos más representativos actualmente de proteínas que ejercen como puntos de control inmunitarios en células T. Ambas ejercen su función biológica en distintos sitios y momentos del cuerpo durante la vida útil de las células T (Fife & Bluestone, 2008). A finales de la década de 1980, James Allison y colaboradores descubrieron que CTLA-4 reduce la actividad citotóxica de las células T, evitando que puedan producir ataques inmunes completos. Al obtener estos resultados se cuestionó la posibilidad de si el hecho de bloquear la molécula CTLA-4 liberaría al sistema inmunitario para destruir el cáncer (Couzin-Frankel, 2013). El reconocimiento del CTLA-4 como un regulador negativo de la activación de las células T dio origen a la idea de que bloquear sus acciones podría desencadenar una respuesta terapéutica de las células T contra el cáncer (Grosso & Jure-Kunkel, 2013) (Fig. 1).

A partir de estas ideas se desarrolló el anticuerpo anti-CTLA-4 (ipilimumab), que fue el primer anticuerpo inmunomodulador en mostrar actividad y ser aprobado para el tratamiento del cáncer, primero en el melanoma metastásico y más recientemente en el cáncer de pulmón no microcítico. El nivolumab y el pembrolizumab, que inhiben la interacción entre PD-1 y su ligando, también han sido aprobados para el melanoma metastásico y tienen actividad en el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de células renales (Barbee, Ogunniyi, Horvat & Dang, 2015). Estas inmunoterapias actúan eliminando un bloqueo o punto de control en la activación de las células T. Hoy en día se están investigando otras terapias inmunomoduladoras, incluidas

vacunas terapéuticas contra el cáncer y virus oncolíticos (The Lancet Oncology, 2015).

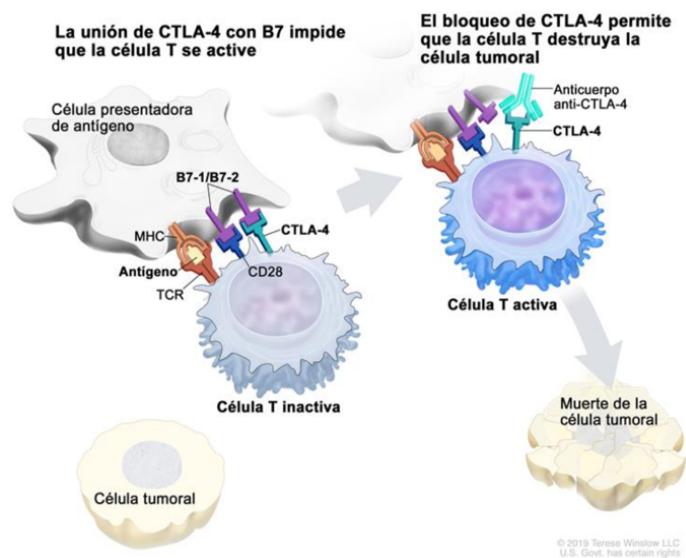


Figura 1. Efecto de los anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 ("Diccionario de cáncer", s.f.)

En las últimas décadas, se ha producido un aumento en el número de ensayos clínicos de inmunoterapia para mejorar la respuesta inmune antitumoral. Existen suficientes evidencias que indican que los cánceres de ovario son de hecho tumores inmunogénicos y excelentes candidatos para la inmunoterapia. El cáncer epitelial de ovario (COE) es la causa más común de muerte ginecológica asociada al cáncer entre las mujeres (Zsiros, Tanyi, Balint & Kandalajt, 2014). Las técnicas de inmunoterapia actuales para el tratamiento del cáncer de ovario incluyen vacunas terapéuticas, citocinas, inmunomoduladores, inhibidores de puntos de control inmunitarios o la transferencia adoptiva de células T. En el caso de las vacunas terapéuticas pueden usarse en la inducción de la respuesta inmune dirigida contra el tumor de los pacientes mediante la introducción de antígenos tumorales. Los otros enfoques, como los inhibidores de punto de control inmunitario y terapia celular adoptiva con células T, están diseñados para aumentar la inmunidad contra el cáncer (De Felice *et al.*, 2015).

No obstante, la inmunoterapia también puede causar efectos secundarios, muchos de los cuales se producen cuando el sistema inmunitario, que se ha sobreestimulado para actuar contra el cáncer, daña también a células y tejidos sanos del cuerpo. Algunos efectos secundarios son comunes a todos los tipos de inmunoterapia. Por ejemplo, puede producir reacciones en la piel, que incluyen: dolor, hinchazón, enrojecimiento, picazón o erupción ("Side Effects of Immunotherapy", 2019).

El desafío futuro para la inmunoterapia contra el cáncer de ovario sería emplear combinaciones inmunomoduladoras que puedan inducir una inmunidad antitumoral eficiente y así lograr una supervivencia prolongada del paciente. El otro gran desafío es el desarrollo de tecnologías de fabricación que sean menos costosas y no requieran una infraestructura muy compleja y poder ser así accesibles para todo el mundo (Zsiros, Tanyi, Balint & Kandalajt, 2014).

2. Objetivos

- Conocer cronológicamente el desarrollo de la inmunoterapia en el cáncer y como es su estado actual.
- Comprender las diferentes técnicas de inmunoterapia.
- Concretar cuales son las técnicas más empleadas para el cáncer de ovario.
- Evaluar los posibles efectos adversos de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer como pueden ser las enfermedades autoinmunes.
- Estudiar el futuro de la inmunoterapia y el uso de tratamientos más seguros y con menos efectos adversos.

3. Material y métodos

Para la elaboración de la revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando diferentes artículos científicos obtenidos a partir de distintas bases de datos, entre ellas Pubmed, Medline, NCBI (Centro Nacional para la Información Biotecnológica), Scielo, Scopus, WoS (Web of Science) o Google Scholar. Estas fuentes han proporcionado información útil y fiable para la realización del trabajo gracias al acceso a artículos, informes científicos y material de interés respecto al tema en estudio. Las referencias bibliográficas citadas en dichos artículos han permitido obtener más información y acceder a otros artículos relacionados. Se comenzó con filtrado por artículos de revisión recientes para tener una visión general y actualizada de la temática utilizando palabras claves tales como: “Cáncer”, “Inmunoterapia” y “Cáncer de ovario”, así como búsquedas en inglés con el término “*Cancer immunotherapy*” u “*Ovarian cancer*”.

Por último, se concretó una búsqueda más específica sobre los diferentes apartados de los que consta la revisión, a través de las siguientes palabras clave, tanto en inglés como en castellano: anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*), citocinas (*cytokines*), puntos de control inmunitarios (*immune checkpoints*), terapia adoptiva (*adoptive immunotherapies*), vacunas terapéuticas (*therapeutic cancer vaccines*), etc. Los documentos seleccionados y revisados se pueden encontrar en el apartado de bibliografía.

4. Resultados y discusión

4.1 Terapia con citocinas

Las citocinas son polipéptidos o glucoproteínas con un peso molecular generalmente inferior a 30 kDa que proporcionan señales de crecimiento, diferenciación y procesos inflamatorios o antiinflamatorios a diferentes tipos de células (Berraondo *et al.*, 2018). Estas proteínas secretadas con propiedades

inmunomoduladoras pueden administrarse sistémicamente para activar la inmunidad antitumoral (Dougan & Dranoff, 2009). Normalmente su rango de actuación se limita a un microambiente muy localizado como factores autocrinos o paracrinos en el sitio de una sinapsis inmunológica debido a su vida media limitada en circulación (Waldmann, 2003). Como una excepción a la regla general, las citocinas como la interleucina (IL)-7 o los factores de crecimiento hematopoyético se producen de manera continua homeostática (Berraondo *et al.*, 2018).

Las células diana de las citocinas expresan receptores de alta afinidad en su membrana celular. Después de la unión a las citocinas, los receptores activan vías de señalización intracelular que se traduce finalmente en alteraciones de moléculas efectoras y modificaciones en la transcripción génica. De este modo, las citocinas modifican la proliferación y diferenciación e inducen o modifican funciones celulares particulares (Berraondo *et al.*, 2018). Además del receptor de alta afinidad, existen receptores de baja afinidad y receptores de afinidad intermedia. Los receptores de baja y alta afinidad se expresan en los linfocitos activados, mientras que los receptores de afinidad intermedia se encuentran en los linfocitos en reposo, particularmente en las células NK (Leonard, 2003).

Se puede destacar la existencia de varios agentes aprobados para su uso clínico en inmunoterapia como tratamiento para el cáncer de ovario. En primer lugar, las interleucinas activadoras de células T como IL-2 que promueve su crecimiento y activación (Coukos, Tanyi & Kandalaft, 2016). La IL-2 se considera una citocina clave para promover la expansión de las células NK y de los linfocitos T. Por lo tanto, se usa ampliamente en terapias de transferencia adoptiva tanto para la expansión de linfocitos en cultivo como para aumentar la persistencia de células transferidas en pacientes con cáncer. La IL-2 es reconocida por tres tipos de complejos receptores (Fig. 2) expresados en linfocitos T y células NK (Berraondo *et al.*, 2018).

También se ha visto que los interferones, originalmente identificados como proteínas antivirales, bloquean la proliferación de células T malignas. El interferón α (IFN- α) intraperitoneal demostró una eficacia modesta en pacientes con cáncer de ovario (Coukos, Tanyi & Kandalaft, 2016). Se ha demostrado que los resultados más prometedores se hallan en el uso de un tratamiento intraperitoneal con interferón- γ (IFN- γ) como terapia de segunda línea del cáncer de ovario, ya que se ha observado que la supervivencia a los 3 años mejoró del 38% en los controles al 51% en el grupo de tratamiento (Windbichler *et al.*, 2000).

De forma paralela, se están empleando también otras terapias combinadas que incorporan el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), favoreciendo así una mejor presentación de los antígenos del tumor a los linfocitos T (Martín-Aragón & Bermejo-Bescós, 2011). En este tipo de tratamiento, entre los efectos adversos más comunes observados, destacan la supresión de la médula ósea, hipersensibilidad a carboplatino y una fatiga acusada (Liu *et al.*, 2010).

Las citocinas han demostrado actividad antitumoral terapéutica en modelos murinos y en el tratamiento clínico de cánceres humanos seleccionados. Además, IFN- α e IL-2 han sido aprobados para el tratamiento de tumores malignos seleccionados. Sin embargo, las citocinas no han cumplido su

promesa inicial de convertirse en factores dominantes en la inmunoterapia contra el cáncer, ya que todavía no se conoce bien el papel de las citocinas específicas en el desarrollo, diagnóstico y pronóstico del cáncer de ovario. Sin embargo, se están desarrollando muchas estrategias novedosas para mejorar la actividad de las citocinas, teniendo en cuenta la comprensión de los mecanismos reguladores que controlan la respuesta inmune y que se han validado en modelos animales (Conlon, Miljkovic & Waldmann, 2019).

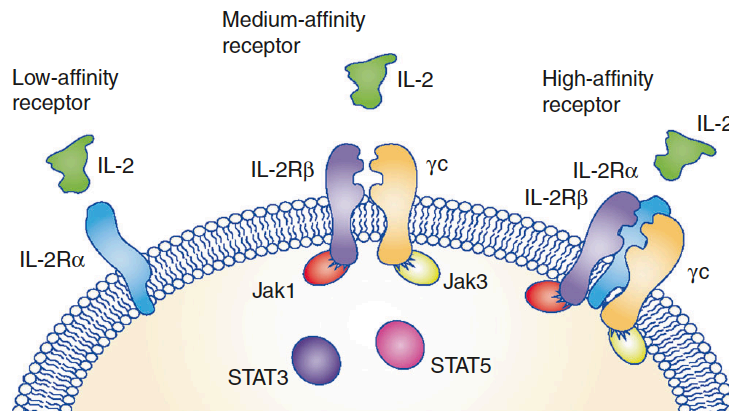


Figura 2. Receptores de IL-2. El receptor de baja afinidad sin señalización, el receptor de afinidad media y finalmente, el receptor de IL-2 de alta afinidad. La unión del ligando a los receptores de afinidad media y alta afinidad conduce a la fosforilación de JAK1 y JAK3 y al reclutamiento y posterior fosforilación del transductor de señal y activador de la transcripción-3 (STAT3) y STAT5, y los cambios transcripcionales subsiguientes (Berraondo *et al.*, 2018).

4.2 Tratamiento con anticuerpos monoclonales

En 1975, Köhler y Milstein desarrollaron los primeros anticuerpos monoclonales (mAbs), frente a un antígeno determinado, empleando una técnica específica con hibridomas. Desde entonces estos anticuerpos han sufrido un importante progreso permitiendo el desarrollo de esta técnica (Waldmann, 2003).

Los anticuerpos o las inmunoglobulinas son un grupo de glucoproteínas presentes en el suero y el tejido de todos los mamíferos. Son producidos por los linfocitos B en respuesta a una acción patógena y desencadenan la reacción del sistema inmunitario contra este patógeno (“Introduction to Immunoglobulins”, 2020). La inmunoglobulina se compone de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas unidas entre sí por enlaces disulfuro. Una molécula de inmunoglobulina G (IgG) consta de dos dominios Fab, que contienen el sitio de unión al antígeno, y un dominio Fc, que es responsable de la activación del sistema inmune. Además, se han producido fragmentos de anticuerpos más pequeños para lograr un aclaramiento sanguíneo más rápido. Estos fragmentos se obtienen mediante la degradación proteolítica de IgG con pepsina (Fig. 3) (Charles A Janeway, Travers, Walport & Shlomchik, 2020).

Los efectos antitumorales inducidos por el suministro de anticuerpos monoclonales son generados por diferentes mecanismos. En primer lugar, al producirse la unión del receptor Fc a los anticuerpos monoclonales, se desencadena una respuesta de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) que resulta en la lisis de las células diana. Además, la activación del sistema de complemento podría inducir así una citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) de las células tumorales (Shuptrine, Surana & Weiner, 2012).

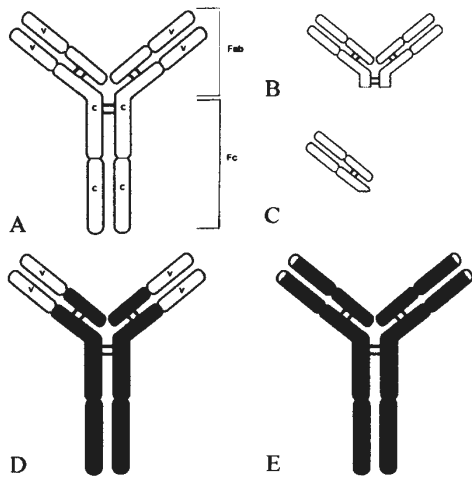


Figura 3. Estructuras de anticuerpos monoclonales utilizadas principalmente en inmunoterapia. (A) IgG entera (murina). V regiones variables, C regiones constantes. (B) F (ab')₂ fragmento. (C) F (ab') fragmento. (D) IgG quimérica, las regiones constantes del mAb murino han sido reemplazadas por sus análogos humanos (negro). (E) IgG humanizada (90-95% humano) (Massuger, Boerman, Thomas, Sweep & Oei, 2008).

Algunos anticuerpos monoclonales inducen apoptosis, mientras que otros pueden actuar como bloqueadores de los receptores del factor de crecimiento en las células cancerosas y/o pueden sensibilizar las células cancerosas, por ejemplo, para tratamientos con quimioterapia y radioterapia. Asimismo, los anticuerpos monoclonales pueden actuar como agentes antiangiogénicos, como el bevacizumab que bloquea los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, por lo tanto, inhibe la angiogénesis (Iannello & Ahmad, 2005).

Cuatro anticuerpos monoclonales (trastuzumab, cetuximab, panitumumab y bevacizumab) han sido aprobados para el tratamiento de tumores sólidos (Dougan & Dranoff, 2009).

- *Trastuzumab*: fue el segundo anticuerpo monoclonal aprobado y usado como tratamiento contra el cáncer, tanto solo como combinado con paclitaxel, para el tratamiento del cáncer de mama, positivo en HER-2/*neu* (Hudis, 2007). HER-2/*neu*, también conocido como c-erbB-2, HER-2, receptor 2 del EGF humano y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, es una proteína que participa en el desarrollo normal de las células. Algunos tipos de células cancerosas, como las del cáncer de mama, ovario, vejiga, páncreas y estomago, producen cantidades anormales de dicha proteína ("Diccionario de cáncer", s.f.). La sobreexpresión de HER-2 proporciona a las células tumorales una ventaja selectiva y una mejor utilización de los factores de crecimiento. Existen varios métodos para identificar el estado de HER-2, incluyendo la inmunohistoquímica (IHC), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

(ELISA) e hibridación fluorescente in situ (FISH) (Frederick, Straughn, Alvarez & Buchsbaum, 2009). Este anticuerpo monoclonal muestra un efecto sobre múltiples mecanismos de acción, como la modificación del microambiente tumoral, estimulación de una respuesta inmune celular por activación de las células efectoras y un incremento del efecto apoptótico (Delord *et al.*, 2005).

- *Cetuximab* y *panitumumab*: son potentes inhibidores de la señalización de EGFR, actuando tanto para bloquear las interacciones con el factor de crecimiento epidérmico como para prevenir los cambios conformacionales en el receptor que se requieren para la dimerización y la señalización (Dogan & Dranoff, 2009). El receptor del factor de crecimiento epidérmico 1 (EGFR1) es un receptor transmembrana. Cuando EGFR1 forma un dímero funcional por unión de factores de crecimiento específicos, las enzimas tirosina quinasas se activan para inhibir la autofosforilación, lo que conduce a una cascada de eventos intracelulares, resultando finalmente en un aumento de la proliferación celular. La sobreexpresión de EGFR se ha observado en numerosos cánceres, incluidos el cáncer de ovario, cabeza y cuello, colorrectal y de pulmón de células no pequeñas (Frederick, Straughn, Alvarez & Buchsbaum, 2009). Cetuximab es un anticuerpo quimérico humano-ratón que se une al dominio extracelular del EGFR, lo que impide la unión del ligando. Como resultado, el cetuximab mejora la apoptosis e interfiere con la proliferación de células cancerosas y la angiogénesis (Zandi, Larsen, Andersen, Stockhausen & Poulsen, 2007). Panitumumab es otro anticuerpo anti-EGFR que presenta una ventaja con respecto a otros anticuerpos; es un mAb completamente humano por lo que no tiene potencial antigénico y así no es detectado por el anticuerpo anti-murino humano (HAMA). Esto significa que se puede administrar sin medicación previa y que permite administraciones repetidas con un riesgo ausente de respuestas alérgicas (Carteni, Fiorentino, Vecchione, Chiurazzi & Battista, 2007). Ambos anticuerpos se pueden combinar con quimioterapia y esto resalta una realidad preclínica importante en la inmunoterapia: la quimioterapia y la inmunoterapia pueden actuar sinérgicamente para mejorar la inmunidad antitumoral y los resultados terapéuticos. En el futuro, la incorporación estratégica de las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia mejorará significativamente los resultados de supervivencia en cáncer de ovario (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017).
- *Bevacizumab*: una de las áreas más prometedoras de la investigación del cáncer se ha centrado en la angiogénesis tumoral. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos, necesaria para el crecimiento del cáncer y la metástasis. Los vasos sanguíneos alimentan al tumor en crecimiento con sustancias necesarias para su supervivencia, como oxígeno, nutrientes, factores de crecimiento y hormonas (Frumovitz & Sood, 2007). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un mediador clave de la angiogénesis y se ha demostrado que regula la vascularización de los tumores. La terapia con anticuerpos anti-VEGF ha demostrado su eficacia en múltiples subtipos de cáncer, incluido el cáncer colorrectal metastásico, el glioblastoma, el cáncer de pulmón de

células no pequeñas y los cánceres renales (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017). Bevacizumab es el único anticuerpo monoclonal con actividad anticancerígena que no se dirige directamente a las células malignas. En su lugar, este mAb se une a VEGF e inhibe la angiogénesis ralentizando el suministro de nutrientes y oxígeno a los tumores, inhibiendo el crecimiento sin comprometer gravemente la función normal del tejido (Dougan & Dranoff, 2009). El bevacizumab es administrado junto con quimioterapia citotóxica, ya que los efectos terapéuticos de este anticuerpo en monoterapia son mínimos (Frederick, Straughn, Alvarez & Buchsbaum, 2009).

La terapia con anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento del cáncer y seguirá siendo una modalidad de tratamiento importante para esta enfermedad en las próximas décadas. Las combinaciones racionales de anticuerpos dirigidos contra tumores con otros fármacos ofrecen la mejor esperanza de maximizar el beneficio clínico de los anticuerpos (Shuptrine, Surana & Weiner, 2012).

4.3 Inhibidores de los puntos de control inmunitarios

Para garantizar que una respuesta inmune no se prolongue en exceso y sea perjudicial una vez se haya estimulado una respuesta, se activan una serie de mecanismos de bloqueo o "puntos de control". Estos puntos de control están representados principalmente por la unión del receptor de células T (TCR) a los ligandos de las células en el microambiente que les rodea, formando sinapsis inmunológicas que luego regulan las funciones de las células T, que se especializan en linfocitos T CD4⁺ (que responden segregando citosinas) y CD8⁺ (que desde ese momento reconocen y atacan las células tumorales) (Oiseth & Aziz, 2017). Al controlar la intensidad y la duración de la respuesta inmune, la señalización del punto de control inmunitario previene el daño colateral del propio tejido. Sin embargo, durante la formación inicial de un tumor, las células cancerosas expresan proteínas que activan las rutas de los puntos de control inmunitarios e inducen la supresión inmunitaria, debilitando el sistema inmunitario e impidiendo así su eliminación. El bloqueo de los puntos de control liberaría al sistema inmunitario, lo que le proporciona un gran potencial como tratamiento contra el cáncer (Chester, Dorigo, Berek & Kohrt, 2015).

Cuando el TCR de una célula T se une con su ligando específico (como por ejemplo, en una célula tumoral), la señalización de TCR puede modificarse mediante vías de señalización conjunta (llamadas puntos de control inmunitarios) que mejoran o suprimen la señal (Sharma, Hu-Lieskovan, Wargo & Ribas, 2017). Los ejemplos más destacados de proteínas que ejercen como puntos de control inmunitarios en células T son: en primer lugar, la señalización a través de la muerte celular programada 1 (PD-1) y uno de sus ligandos (PD-L1; la vía PD-1 / PD-L1) y, en segundo lugar, la señalización a través de CTLA-4 y sus ligandos B7-1 o B7-2 (la ruta CTLA-4/B7) (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017). Varios ensayos clínicos con bloqueadores de los puntos de control inmunitarios, como el anticuerpo anti-CTLA-4, el anticuerpo anti-PD-1 y/o el anticuerpo anti-PD L1, han mostrado efectos antitumorales muy importantes en pacientes con algunos tumores sólidos (Fig. 4), incluido el cáncer de ovario (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016).

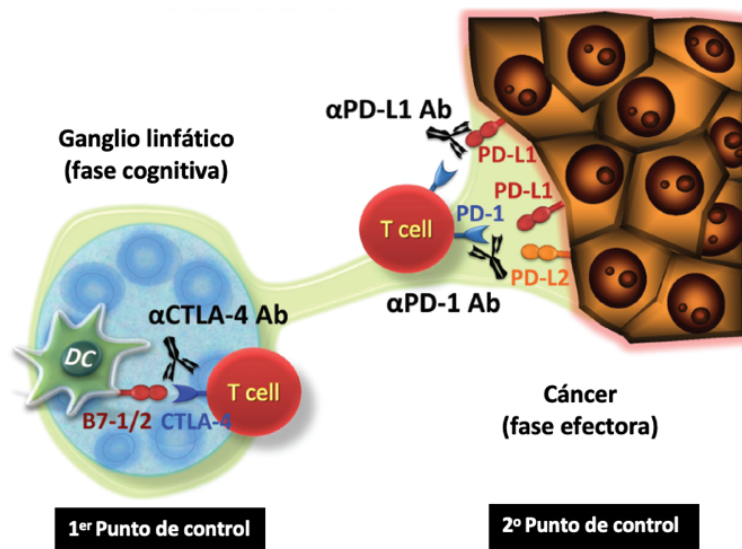


Figura 4. Ejemplos de inhibidores del punto de control inmunitario. El anticuerpo anti-CTLA-4 (α CTLA-4 Ab) bloquea la unión de CTLA-4 con B7-1 o B7-2 e inhibe el reconocimiento de células T específicas de antígeno en los ganglios linfáticos (fase cognitiva). Los inhibidores de PD-1, es decir, el anticuerpo anti-PD-1 (α PD-1 Ab) y el anticuerpo anti-PD-L1 (α PD-L1 Ab) bloquean la señalización a través de PD-1 y los ligandos PD-1 (PD-L1 y PD-L2) e impiden la activación de células T específicas de antígeno dentro del microambiente tumoral (fase efectora). (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016).

En primer lugar, el Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4) juega un papel vital en la activación de células T. La activación se desencadena a través del reconocimiento de antígeno por el receptor de células T (TCR), pero la señalización co-estimuladora o co-inhibitoria es la que dicta la magnitud de la respuesta resultante. La molécula de superficie celular CD28 y sus ligandos B7-1 y B7-2 son la fuente principal de señalización co-estimuladora, pero no inducen exclusivamente señales de activación ya que también son los ligandos de CTLA-4, que compite directamente con CD28 por unirse a ellos. La unión de CTLA-4 produce el fin de la activación de las células T y la detención del ciclo celular. Al limitar o revertir la activación de las células T, CTLA-4 sirve como un importante punto de control inmune que ayuda a contener las respuestas inmunes (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017). El bloqueo de CTLA-4 tiene un potencial directo de activación de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) y los linfocitos T cooperadores (CD4⁺), que conducen a la eliminación del tumor. Ipilimumab y tremelimumab son dos anticuerpos específicos para CTLA-4, que han sido desarrollados como tratamientos clínicos (Coukos, Tanyi & Kandalaft, 2016).

- *Ipilimumab*: es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, aprobado en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico. Tras su aplicación se produjo una mejoría en la supervivencia general. También se ha demostrado que ipilimumab es eficaz en el cáncer de pulmón de células

no pequeñas (CPNM). Pero este tratamiento produce una serie de efectos adversos como: anomalías enzimáticas de la función hepática, anomalías hematológicas, fatiga, alopecia, náuseas, neuropatía periférica, erupción cutánea, prurito y diarrea (Bogani *et al.*, 2020). En un estudio en fase II de monoterapia con ipilimumab en cáncer de ovario recurrente sensible al platino, 40 pacientes fueron tratadas con ipilimumab cada 3 semanas (fase de inducción) seguido de 12 semanas hasta la progresión o un alto grado de toxicidad. De los 40 que comenzaron el estudio, 38 (95%) no completaron la fase de inducción debido a la progresión de la enfermedad, la toxicidad del fármaco o la muerte. Veinte pacientes (50%) experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento. La tasa de respuesta objetiva fue del 10,3% (Gaillard, Secord & Monk, 2016).

- *Tremelimumab*: es otro anticuerpo inhibidor de CTLA-4, se ha estudiado como tratamiento para el melanoma en un estudio en fase III, pero no ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia. También en un ensayo en fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM), tremelimumab no fue superior en términos de supervivencia que la quimioterapia (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016). Actualmente, hay un estudio en fase I en curso para evaluar la combinación de tremelimumab y un inhibidor de PD-1 para pacientes con cáncer de ovario o cuello uterino (Bogani *et al.*, 2020).

En segundo lugar, la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) representan una prometedora vía de control inmunitario que puede ser dirigida para revertir la inmunosupresión mediada por tumores (Terme *et al.*, 2011). PD-1 es un receptor de la superficie celular que modula la actividad de las células T efectoras. La interacción de PD-1 con su ligando da como resultado la inhibición de la señalización de células T y la producción de citocinas, así como una disminución en el número de células T efectoras y el aumento de susceptibilidad a la apoptosis. Los anticuerpos dirigidos a PD-1 o PD-L1 provocan la anulación de la señal negativa, restaurando así la función de las células T (Gaillard, Secord & Monk, 2016). Algunos ejemplos de estos anticuerpos son (Fig. 5):

- *Nivolumab*: es una inmunoglobulina G4 totalmente humana que se une a PD-1, inhibiendo el acoplamiento con su ligando, lo que permite mejorar la actividad antitumoral de las células T (Topalian *et al.*, 2012). En un estudio de veinte pacientes con cáncer de ovario resistente al platino fueron tratados con nivolumab. Las tasas de respuesta fueron del 15%, similares a las observadas con quimioterapia, pero en algunos pacientes se produjo una respuesta duradera al tratamiento, muy atípica en esta enfermedad, lo que causa un gran entusiasmo (Hamanishi *et al.*, 2015).
- *Pembrolizumab*: es también una inmunoglobulina G4 humanizada contra PD-1 y con propiedades antitumorales similares al nivolumab para varios tumores sólidos, incluidos el melanoma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016). En un estudio realizado sobre veintiséis pacientes con cáncer de ovario recurrente, se les administró una monoterapia con pembrolizumab. La tasa de respuesta fue del 11,5% y solo 1 de los pacientes (3,8%) se produjo un

efecto secundario de grado 3, que fue un aumento en los niveles de transaminasas (Varga *et al.*, 2017).

- **Avelumab:** es una inmunoglobulina G1 anti-PD-L1 completamente humanizada y tiene un receptor Fc para la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Bajo el programa de ensayos clínicos JAVELIN, un amplio programa internacional de ensayos clínicos que explora el uso de la inhibición de PD-L1 con avelumab para tratar tumores sólidos metastásicos y localmente avanzados, se realizó un estudio para investigar la tolerabilidad, seguridad y eficacia de este agente en 75 pacientes con cáncer de ovario recurrente previamente tratado (Halama *et al.*, 2011). Este tratamiento presenta una tasa de respuesta del 10.7%, pero como dato negativo un 69.3% de los pacientes sufrieron efectos secundarios derivados del tratamiento, por ejemplo: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, constipación o hipotiroidismo (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016).

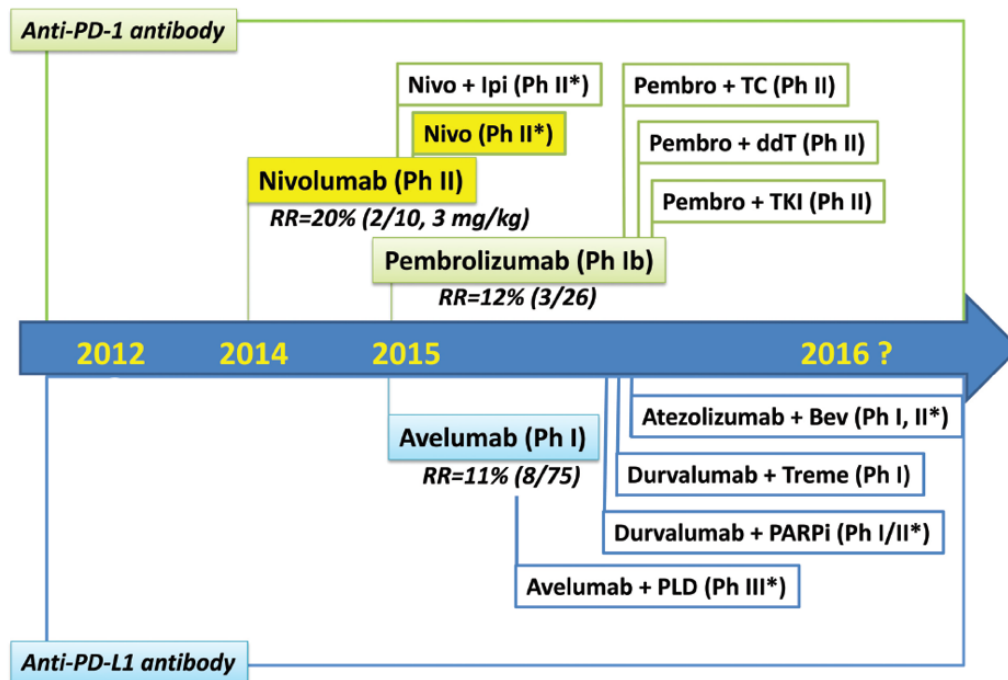


Figura 5. Evolución de los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como tratamiento contra el cáncer de ovario (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016).

Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para terapias combinadas de inhibidores de PD-1 con quimioterapias, fármacos moleculares dirigidos para tumores sólidos, radioterapia focal y otras inmunoterapias contra el cáncer, como vacunas específicas. En particular, una combinación de nivolumab e ipilimumab para el tratamiento del melanoma aumentó la supervivencia en comparación con cualquier agente solo y ahora se están investigando terapias de combinación similares en el cáncer de ovario (Hamanishi, Mandai & Konishi, 2016).

4.4 Vacunas terapéuticas

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer se han investigado desde la década de 1920 y son la estrategia inmunoterapéutica más estudiada como tratamiento para el cáncer de ovario. A diferencia de la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía, una respuesta inmune inducida por una vacuna podría establecer la memoria inmunológica, que puede persistir durante largos períodos de tiempo incluso después de que se haya eliminado un tumor. A pesar de que las vacunas han demostrado una eficacia limitada en pacientes con enfermedad avanzada, algunos resultados son prometedores y proporcionan la base para una mayor optimización (Coukos, Tanyi & Kandalaft, 2016).

Estas vacunas están destinadas a inducir inmunidad mediada por células, de modo que las células inmunitarias se activan para identificar y eliminar las células malignas (Ojalvo, Nichols, Jelovac & Emens, 2015). En el cáncer de ovario, hay varias moléculas de antígenos asociados a tumores (AAT) que se encuentran en la superficie o dentro de las células y que potencialmente pueden servir como objetivos para el reconocimiento y la respuesta inmune; estos son, por ejemplo, MUC-1, proteína p53, HER-2 o NY-ESO-1 (Cortez, Tudrej, Kujawa & Lisowska, 2017). Para este propósito, las vacunas contra el cáncer se pueden clasificar en diferentes categorías, de acuerdo con el método de elección para administrar los AAT seleccionados: vacunas basadas en células, vacunas peptídicas/proteicas, genéticas y epigenéticas probadas contra diferentes tumores, que se administran solas o en combinación con diferentes adyuvantes, como las citocinas u otros factores estimulantes (Guo *et al.*, 2013).

En primer lugar, las vacunas basadas en células pueden usar células dendríticas (CD), que juegan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune. Son las principales células presentadoras antigénicas, por su capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a linfocitos T y generar respuestas inmunes específicas. Las vacunas CD, son las terapias celulares utilizadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos porque han demostrado un buen perfil de seguridad, ya que rara vez muestra toxicidad como efecto secundario no deseado (Draube *et al.*, 2011). Las células dendríticas pueden administrarse solas después de la terapia citotóxica (ya sea quimio o radioterapia, que aumentan la disponibilidad de antígeno *in vivo*), o alternativamente pueden incorporarse *ex vivo* con diferentes antígenos, como péptidos, proteínas o material genético del antígeno, antes de administrarlas al paciente (Chiang, Coukos & Kandalaft, 2015).

Un ejemplo de vacuna CD *in vivo* para el tratamiento de cáncer de ovario es la administración de una vacuna basada en la proteína de fusión MSLN-Hsp70. La proteína MSLN-Hsp70 combina un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) para unirse a la mesotelina (MSLN), un antígeno sobreexpresado en tumores pancreáticos y de ovario, y una proteína de choque térmico de *Mycobacterium tuberculosis* (Hsp70). En este sistema, las CDs son activadas por la Hsp70 y debido a que la proteína de fusión localiza su activación en las células que expresan MSLN, reconocen inmediatamente el antígeno tumoral (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017). En el caso de las vacunas de células dendríticas *ex vivo* para el cáncer de ovario, la mucina-1 (MUC-1) se ha convertido en un prometedor AAT, ya que esta proteína transmembrana glucosilada se encuentra sobreexpresada en numerosos tipos de cáncer incluido el colorrectal, de páncreas y de ovario. Además, muchas vacunas MUC-1 están

en desarrollo, siendo CVac una fuerte candidata como tratamiento de cáncer de ovario (Gray *et al.*, 2016). CVac es una terapia de células dendríticas autólogas que induce una respuesta inmune contra un antígeno tumoral ampliamente expresado, la mucina 1 (MUC-1) y estimula el propio sistema inmunitario del paciente para atacar y destruir tumores que expresan MUC-1. Si los ensayos clínicos confirman el beneficio, CVac puede ofrecer una nueva opción de tratamiento para pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial en estadio III o IV después de la primera o segunda remisión que tienen un mal pronóstico con las terapias actuales ("Cancer vaccine MUC-1 (CVac) for stage III or IV epithelial ovarian cancer - first or second remission after surgery and/or chemotherapy", 2016).

En segundo lugar, las vacunas basadas en péptidos/proteínas generalmente se basan en antígenos asociados a tumores definidos y se administran junto con un adyuvante, como GM-CSF (Martin Lluesma, Wolfer, Harari & Kandalaf, 2016) (citocina que ayuda a producir más glóbulos blancos, en particular granulocitos, macrófagos y células que se convierten en plaquetas para mejorar su absorción por las células dendríticas endógenas) ("Diccionario de cáncer", s.f.). Los adyuvantes eficaces actúan a través de múltiples mecanismos, como la generación de depósitos de antígenos o la activación de las células presentadoras de antígenos a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) (Rincon-Silva, Jimenez-Vergara & Rincon-Silva, 2020). Estos receptores son un elemento clave en el sistema innato y se expresan fundamentalmente en células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas y los macrófagos, aunque también se encuentran en otras células que pertenecen, o no, al sistema inmunitario (Suresh & Mosser, 2013). Las vacunas y los adyuvantes utilizados en varios estudios pueden ser patógenos atenuados (por ejemplo: toxinas de Coley) o adyuvantes que son mezclas de paredes bacterianas y aceite mineral, como los Adyuvantes Completo e Incompleto de Freund (Rincon-Silva, Jimenez-Vergara & Rincon-Silva, 2020). Las vacunas peptídicas se dirigen a los AAT, incluidos HER-2/*neu*, NY-ESO-1 o p53, que se expresan en las células de cáncer de ovario. Este tipo de vacunas, generalmente se toleran bien, se producen fácilmente, son rentables y se ha demostrado que generan respuestas inmunes sostenidas (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017). Hay dos subtipos de vacunas de péptidos bajo investigación en cáncer de ovario: las vacunas de péptidos cortos pretenden inducir respuestas en los linfocitos T cooperadores o citotóxicos mediante la unión de epítomos específicos para el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) I o II, respectivamente. Por otro lado, las vacunas de péptidos largos, a diferencia de las vacunas de péptidos cortos, no son restrictivas para MHC y pueden contener epítomos que inducen respuestas en los linfocitos. Sin embargo, estas vacunas generalmente han sido menos rigurosamente investigadas en pacientes con cáncer de ovario (Mantia-Smaldone, Corr & Chu, 2012).

Las vacunas genéticas (basadas en ADN, ARN o virus) pueden usarse para inducir la expresión *in vivo* de los AAT seleccionados en células somáticas o células dendríticas que se infiltran en el músculo o la piel. Las vacunas genéticas presentan la ventaja del fácil reconocimiento de múltiples antígenos y la activación de varios tipos de inmunidad, en combinación con una fabricación más barata y estandarizada (Auriscchio & Ciliberto, 2012). En el cáncer de

ovario, hasta ahora se han probado dos vacunas virales. Un grupo de investigación se ha centrado en el antígeno NY-ESO-1. En un estudio de fase II que incluyó a 22 pacientes con cáncer de ovario avanzado que expresa NY-ESO-1 con alto riesgo de recurrencia, mostró resultados alentadores, ya que se observó una mejora en la supervivencia de 48 meses (Odunsi *et al.*, 2012). Una segunda vacuna genética probada en cáncer de ovario (PANVAC) es una vacuna en la que la expresión de los dos AAT, CEA y MUC-1 hace que la vacuna PANVAC sea aplicable en terapias para una amplia variedad de carcinomas humanos. Sin embargo, los resultados clínicos de un ensayo en Fase I que incluyó a 25 pacientes con cánceres metastásicos que expresan CEA o MUC-1, que tenían enfermedad progresiva después de la quimioterapia estándar (tres de ellas con cáncer de ovario) mostraron evidencia limitada de actividad clínica (Martin Lluesma, Wolfer, Harari & Kandalaf, 2016).

Recientemente, varios estudios muestran que los mecanismos epigenéticos impulsan cambios fenotípicos en las células inmunes y cancerosas durante sus interacciones. La epigenética examina las modificaciones químicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) de una célula que altera la expresión génica y, por lo tanto, las propiedades y el comportamiento de las células, sin cambiar su secuencia de ADN. Estas modificaciones incluyen la metilación del ADN, modificaciones de histonas y mecanismos asociados al ácido ribonucleico (ARN) que median las alteraciones en la accesibilidad de la cromatina en las regiones reguladoras que determinan el destino celular (Kartikasari *et al.*, 2019). La glicosilación es la modificación de proteínas post-traduccionales más diversa, desempeñando un papel clave en una amplia gama de procesos biológicos. Se ha demostrado que la regulación epigenética de las glicosiltransferasas en las células cancerosas da como resultado la creación de nuevas estructuras de glicano. Se ha propuesto que la glicosilación alterada es uno de los mecanismos utilizados por las células cancerosas para evadir la respuesta inmune del huésped, ya que la presentación celular de los antígenos puede ser un potente modulador de las células T. Se propusieron estrategias de vacunación antiglicano contra tumores y posteriormente se han desarrollado, principalmente contra MUC-1. En el cáncer de ovario, se han probado dos vacunas antiglicano: una contra Lewis y la vacuna Theratope® (Martin Lluesma, Wolfer, Harari & Kandalaf, 2016).

A medida que evolucionan las vacunas terapéuticas contra el cáncer y se establece un conocimiento adicional de su modo de acción, se desarrollarán estrategias de tratamiento personalizadas más efectivas. Las terapias combinadas para el cáncer que usan vacunas con inhibidores epigenéticos y/o inhibidores de puntos de control también serán más ampliamente utilizadas. Si bien las características epigenéticas de las células son únicas entre los individuos, los perfiles epigenéticos específicos de las células cancerosas, así como de las células inmunes, pueden aprovecharse como biomarcadores para la detección temprana de tumores y también para guiar la selección de una terapia dirigida (Kartikasari *et al.*, 2019).

4.5 Inmunoterapia adoptiva

La terapia celular adoptiva (ACT) utiliza linfocitos antitumorales autólogos o alogénicos para inducir la regresión del cáncer. Para este tratamiento, los

linfocitos de sangre periférica (PBL) se aíslan mediante aféresis (técnica mediante la cual se separan los componentes de la sangre), luego se seleccionan los linfocitos específicos del tumor a tratar y se expanden *in vitro*, para ser posteriormente reintroducidos en el paciente (Fig. 6). Alternativamente, los PBL pueden modificarse genéticamente para mejorar su actividad antitumoral como es el caso de la terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell* o receptor de antígeno quimérico de células T) (Cortez, Tudrej, Kujawa & Lisowska, 2017), la cual se describirá con mayor profundidad en líneas posteriores. La inmunoterapia adoptiva se basa en diferentes tipos de células: células independientes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (por ejemplo, células asesinas activadas por linfocinas (LAK), células *Natural Killer* (NK) y células asesinas inducidas por citocinas (CIK)) o células dependientes del MHC (linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)) (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019).

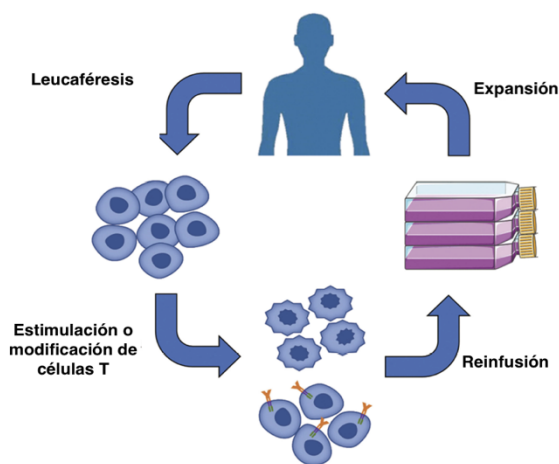


Figura 6. Esquema de inmunoterapia celular adoptiva (ACT): después de obtener células inmunes del paciente, se aíslan mediante aféresis. Las células T se activan después de la estimulación o modificación genética. Finalmente, las células inmunes efectivas se expanden y luego se reintroducen en el paciente (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019).

En la década de los 80 la atención se centró en las células LAK, generadas por incubación de linfocitos no purificados, de una muestra obtenida de sangre periférica, bazo o conducto torácico con IL-2 recombinante (rIL-2) durante 3 o 4 días. En estos cultivos la IL-2 es capaz de inducir proliferación en células previamente activadas por antígenos. Las células así generadas son capaces de lisar *in vitro* una gran variedad de células tumorales tanto autólogas como alogénicas, sin lisar células normales. La mayoría de estas células LAK se originan a partir de células NK y, por tanto, carecen de receptores de células T, por lo que la lisis de células tumorales es independiente del MHC (Inogés *et al.*, 2004). Rosenberg *et al.* sugirieron que las células LAK y la inmunoterapia adoptiva de IL-2 tienen efectos terapéuticos sobre los tumores metastásicos para los cuales muchos tratamientos tradicionales son ineficaces. Aunque el número de pacientes clínicos en este estudio fue limitado, los mismos autores también habían mostrado resultados terapéuticos prometedores en sus experimentos previos *in vivo* en ratones. Sin embargo, también mencionaron que la dosis alta de IL-2 promueve la secreción de citocinas tóxicas por las células T auxiliares, lo que es perjudicial para los pacientes (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019).

En el caso de las células NK, estas están involucradas en la inmunidad innata y la vigilancia tumoral. Representan alrededor del 10% de los linfocitos

circulantes y ejercen su actividad a través de mecanismos independientes de MHC. Las células NK se pueden dividir en la población CD56^{hi}CD16⁻, que se caracteriza por una baja citotoxicidad, pero pueden producir grandes cantidades de citocinas, y la población CD56^{lo}CD16⁺ que median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADDC) (Mittica *et al.*, 2016). Un avance en las terapias contra el cáncer basadas en células NK, es la transferencia adoptiva de células NK. Dado que estas células son independientes del MHC, es factible y seguro transferirlas a través de barreras alogénicas. Esto abre la posibilidad de transferir líneas celulares NK o células NK expandidas *ex vivo* de donantes externos. Se están realizando esfuerzos para crear líneas celulares que puedan permitir la focalización directa del cáncer de ovario (Nersesian, Glazebrook, Toulany, Grantham & Boudreau, 2019). Recientemente se descubrió que la frecuencia de las células NK en la ascitis en el momento del diagnóstico está relacionada con una mejor supervivencia general en pacientes con cáncer de ovario. Sin embargo, la mayor parte del apoyo proviene de estudios *in vitro* que muestran la susceptibilidad del cáncer de ovario a la muerte mediada por células NK, y la microscopía confocal de imágenes *in vivo* demuestra que las células NK se infiltran y eliminan eficazmente las células de cáncer de ovario en esferoides tumorales 3D (Hoogstad-van Evert *et al.*, 2020).

En 1991 las células CIK fueron descubiertas por Schmidt-Wolf *et al.* Son células T CD8⁺ heterogéneas producidas por linfocitos de sangre periférica humana (PBL) e inducidas por la adición de anticuerpos anti-CD3, interferón- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2) *ex vivo*. Las células CIK pueden caracterizarse por la presencia del fenotipo CD3⁺CD56⁺, que es el principal responsable de la actividad antitumoral de las células CIK y el fenotipo CD3⁺CD56⁻, que es más similar a los linfocitos T convencionales. Varios estudios han confirmado la viabilidad, la efectividad y la seguridad de las CIK para el tratamiento de tumores malignos (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019). Se han publicado varios estudios que analizan su eficacia en el tratamiento de tumores sólidos, incluido el cáncer de ovario. En un estudio en fase II se probó el papel de las células CIK después del tratamiento de primera línea en el cáncer de ovario epitelial avanzado. Noventa y dos pacientes fueron sometidos a cirugía citorrreductora seguida de 6–8 ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel y 1 mes después, la mitad de los pacientes recibieron infusiones mensuales de células CIK autólogas y el resto de los pacientes no recibió tratamiento. En los pacientes tratados con terapia CIK, se observó un aumento en la supervivencia libre de progresión (37,7 frente a 22,2 meses), mientras que las diferencias de supervivencia general no alcanzaron significación estadística (Fan, Reader & Roque, 2018).

También se ha establecido la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) como un factor positivo en una serie de cánceres que incluyen, entre otros, melanoma y cáncer de colon. Los beneficios de supervivencia de los TILs en el cáncer de ovario se han documentado desde 1991, pero la mayoría de los estudios importantes se han realizado en los últimos años (Santoiemma & Powell, 2015). Los TILs son una población heterogénea de linfocitos, que consiste principalmente en células T y células asesinas naturales (NK), que migran hacia el tumor y están potencialmente presentes en cualquier tumor sólido (Met, Jensen, Chamberlain, Donia & Svane, 2018). Coukos y

colaboradores realizaron análisis en 186 muestras de cáncer de ovario en estadio avanzado y descubrieron que el 55% de las pacientes con TILs intraepiteliales detectables tenían una supervivencia a 5 años del 38% en comparación con solo el 4.5% en pacientes sin TILs (Santoiemma & Powell, 2015). Recientemente, Owens *et al.* descubrieron un método efectivo para aislar y expandir TIL de cáncer de ovario. Sorprendentemente, los TIL expandidos conservan la capacidad de reconocer células tumorales autólogas *in vitro*. Sin embargo, a pesar de estos buenos resultados, persisten problemas que limitan su desarrollo. Por ejemplo, el efecto antitumoral de los TIL está limitado por el hecho de que contienen solo un pequeño número de células T reactivas al tumor. Además, se requiere de un gran aporte económico para el aislamiento y la expansión de TIL específicos de tumor y la reinfusión en el paciente limita su aplicación clínica (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019).

El campo de la inmunoterapia adoptiva del cáncer es un área de investigación relativamente nueva y en rápida expansión. Aunque se ha demostrado que las técnicas de inmunoterapia median respuestas completas y duraderas en algunos pacientes con cánceres específicos, todavía hay muchos pacientes que no obtienen ningún beneficio de estas terapias. No obstante, hay muchos proyectos prometedores de investigación en curso, como por ejemplo la modificación genética de células T, podría incrementar el abanico de pacientes que se vean beneficiados de esta modalidad de tratamiento y aumentar la viabilidad de la terapia celular adoptiva como tratamiento de atención estándar para todos los tipos de cáncer (Met, Jensen, Chamberlain, Donia & Svane, 2018).

4.6 Perspectivas futuras de la inmunoterapia

A pesar de los avances de la última década, los éxitos hasta la fecha no muestran completamente el potencial que tiene la inmunoterapia. Dos tipos de inmunoterapia, de los que ya he hablado en apartados anteriores, han surgido como particularmente efectivos: la terapia con anticuerpos monoclonales (mAb) y la terapia celular adoptiva (ACT) (Khalil, Smith, Brentjens & Wolchok, 2016). En este apartado, se presenta el progreso clínico actual en ambas modalidades y se describe la relevancia terapéutica potencial de las terapias combinadas.

En primer lugar, los nuevos objetivos para el bloqueo de puntos de control. La investigación se dirige a los reguladores negativos recientemente descubiertos de la activación de las células T, incluidos el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), la inmunoglobulina 3 de las células T (TIM-3) y el inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), como fármacos adyuvantes contra el cáncer (Waldman, Fritz & Lenardo, 2020).

- **LAG-3:** sorprendentemente, el punto de control inmunitario inhibitorio LAG-3 tiene un potencial considerable. LAG-3 suprime la activación de las células T y la secreción de citocinas, asegurando así la homeostasis inmune, además muestra una notable sinergia con PD-1 para inhibir las respuestas inmunes. El desarrollo de una inmunoterapia utilizando LAG-3 está actualmente en fase de ensayos clínicos, y la inmunoterapia combinada de anti-LAG-3 y anti-PD-1 ha demostrado una buena eficacia en la lucha contra la resistencia a PD-1 (Long *et al.*, 2018). En pacientes con cáncer de ovario, también se ha observado la co-expresión de LAG-

3 y PD-1 en células T CD8⁺ específicas de antígeno, y el co-bloqueo promovió la proliferación de células T y facilitó la liberación de citocinas. En consecuencia, la combinación de anticuerpos LAG-3 y PD-1 ha entrado en ensayos clínicos como posible tratamiento de tumores sólidos (Zhai *et al.*, 2020).

- *TIM-3*: es un receptor de punto de control inmunitario recientemente identificado, está regulado en células NK, células T, T_{regs} y células tumorales en una variedad de cánceres. La mayor evidencia sugiere que la expresión de TIM-3 en las células tumorales puede promover la tumorigénesis, proliferación e invasión directamente o al suprimir la inmunidad (Yu *et al.*, 2016). En el caso de cáncer de ovario, los niveles de expresión de TIM-3 eran significativamente elevados en células T CD4⁺ y CD8⁺ en la sangre periférica de pacientes con esta patología en comparación con los de controles sanos, y aquellas pacientes con una elevada expresión de TIM-3 tenía una correlación directa con estadíos más avanzados y un grado tumoral más alto que aquellas con niveles bajos de expresión en este mismo gen. También existe una relación entre la alta expresión de TIM-3 en T_{regs} infiltrantes de tumores con un mayor tamaño de tumor y un pronóstico desfavorable. Por lo tanto, TIM-3 puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer de ovario epitelial y podría ser un objetivo terapéutico potencial para esta enfermedad (Wu *et al.*, 2020).
- *TIGIT*: es un receptor co-inhibidor que limita la inmunidad antitumoral dependiente de células T y NK, por lo que se puede considerar un importante punto de control inmunitario. También se conoce que la señalización TIGIT se encuentra vinculada a la expresión de IL-10, haciendo que se active y mantenga la homeostasis de los tejidos. TIGIT se expresa en células T_{reg}, células NK y células T activadas, además también se une a dos ligandos que se expresan en células presentadoras de antígeno y células tumorales. Los estudios preclínicos indicaron que el bloqueo de TIGIT puede proteger contra varios tipos de cáncer, para lo que se han desarrollado anticuerpos monoclonales (mAbs) que bloquean la actividad inhibitoria del TIGIT (Harjunpää & Guilleroy, 2019). Se realizó un estudio con un anticuerpo anti-ratón TIGIT, en el que se comprobó que la inhibición de señalización TIGIT mejora la supervivencia en ratones con cáncer de ovario (Chen, Xu, Chen & Shan, 2020).

Si bien la inmunoterapia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) es un tratamiento prometedor para el cáncer de ovario, el método de aislamiento y expansión de TIL es laborioso y exitoso en sólo un subconjunto de pacientes, lo que limita su capacidad terapéutica y su aplicación clínica. Para mejorar el potencial terapéutico, los linfocitos de sangre periférica modificados genéticamente que exhiben especificidad de antígeno tumoral han recibido cada vez más atención (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019). La terapia celular CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell* o receptor de antígeno quimérico de células T) es un método de tratamiento en el que las células T del paciente se modifican en el laboratorio para atacar las células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente y en el laboratorio se les incorpora un gen que codifica para un receptor de células T híbrido capaz de reconocer y unirse

a un marcador específico de células tumorales en ese mismo paciente ("Diccionario de cáncer", s.f.). El diseño de la estructura de las células CAR-T se ha actualizado constantemente, a lo largo de cuatro generaciones, produciendo células CAR-T que sobreviven más tiempo in vivo y tienen una mayor capacidad antitumoral (Fig. 7) (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019). En la actualidad son numerosos los ejemplos de estudios que utilizan la tecnología CAR-T y que han sido exitosos como tratamiento en cáncer de ovario, entre los que destacan aquellos dirigidos contra MUC16, el receptor de folato- α (FR α), mesotelina y HER-2 (Yan, Hu & Tang, 2019).

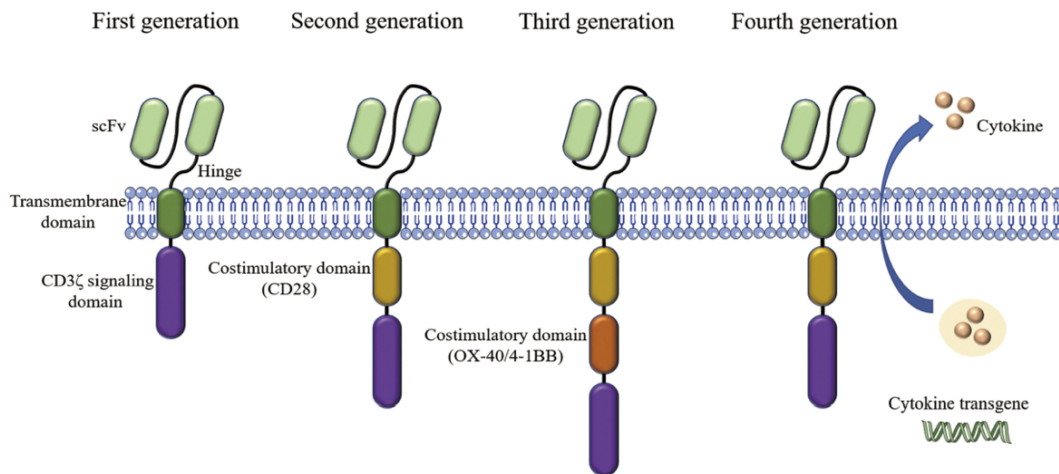


Figura 7. Cuatro generaciones de CAR: la primera generación contiene un fragmento de cadena única de región variable (scFv) y dominio de señalización CD3 ζ . Las moléculas coestimuladoras como CD28 se agregan en la segunda generación. Los CAR de tercera generación incluyen más dominios de señalización. La cuarta generación se caracteriza por la adición de transgenes de citoquinas como IL-12 e IL-15 (Yang, Yin, Yue & Wang, 2019).

Tras el éxito clínico de la monoterapia con bloqueo de puntos de control inmunitarios, las terapias combinadas que combinan agentes con distintos mecanismos de acción han aumentado el éxito del tratamiento en varios tipos de cáncer. Por ejemplo, la terapia de combinación de ipilimumab y nivolumab confirió un beneficio de supervivencia significativo en pacientes con melanoma metastásico y carcinoma avanzado de células renales, lo que llevó a su aprobación. La sinergia de las terapias anti-CTLA4 y anti-PD1 no es sorprendente porque CTLA-4 y PD-1 regulan la inmunidad antitumoral de manera complementaria (Waldman, Fritz & Lenardo, 2020). Como tratamiento para el cáncer de ovario, Liu *et al.* presentó en 2018 unos resultados preliminares alentadores del ensayo en fase II que evalúa la combinación de nivolumab y bevacizumab anti-PD-1 en 38 pacientes con cáncer de ovario, 18 de los cuáles presentaban resistencia a compuestos platinados. El tratamiento combinatorio muestra una tasa de respuesta del 28.9% con un aumento de la supervivencia de 8.1 meses y sin efectos secundarios inesperados (Bogani *et al.*, 2020). En un futuro cercano, es de esperar que el número de estudios de inmunoterapia combinada dirigidos a pacientes con cáncer de ovario aumentará considerablemente. No obstante, estas estrategias requieren de extrema precaución, puesto que con los tratamientos combinados cabe la

posibilidad de superposición de toxicidades y un riesgo elevado de secuelas debido a la desinhibición del sistema inmune. Además, existe la necesidad de optimizar el momento de administración, ya que, en algunas situaciones, la administración secuencial puede resultar más ventajosa que la administración simultánea. Si se pueden controlar las toxicidades relacionadas con el sistema inmunitario y se puede determinar la dosis ideal, la inmunoterapia combinatoria puede mejorar drásticamente los resultados clínicos de las pacientes con cáncer de ovario (Krishnan, Berek & Dorigo, 2017).

5. Conclusiones

En las últimas dos décadas se ha venido demostrando la capacidad de la inmunoterapia para incentivar o mejorar la capacidad del sistema inmunitario en combatir el cáncer al estimular los componentes antitumorales del sistema inmunitario o al bloquear las señales producidas por las células tumorales que inhiben la respuesta antitumoral efectiva. En esta revisión se han tratado diferentes estrategias inmunoterapéuticas como tratamiento para el cáncer de ovario entre las que podemos destacar: el uso de anticuerpos contra moléculas co-estimuladoras o co-inhibidoras, así como las vacunas terapéuticas y las estrategias de terapia celular adoptiva basadas en linfocitos y células dendríticas. Actualmente, su utilización junto con tratamientos convencionales, como la quimioterapia y radioterapia, ha dado lugar al inicio de una nueva era en el tratamiento del cáncer con resultados muy prometedores. Como dijo James Allison, ganador del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2018, en reconocimiento a sus innovadoras contribuciones que ayudaron a impulsar el campo de la inmunoterapia contra el cáncer:

“Creo que ahora estamos aprendiendo las reglas y cerca de lograr que la inmunoterapia, al menos forme parte de una terapia combinada contra casi cualquier tipo de cáncer”.

5. Conclusión

Nas dúas últimas décadas demostrouse a capacidade da inmunoterapia para combater o cancro ao estimular os compoñentes antitumorais do sistema inmunitario ou ao bloquear os sinais producidos polas células tumorales que inhiben a resposta antitumoral efectiva. Nesta revisión tratáronse diferentes estratexias inmunoterapéuticas como tratamento para o cancro de ovario entre as que podemos destacar: o uso de anticorpos contra moléculas co-estimuladoras ou co-inhibidoras, así como as vacinas terapéuticas e as estratexias de terapia celular adoptiva baseadas en infocitos e células dendríticas. Actualmente, a súa utilización xunto con tratamentos convencionais, como a quimioterapia e radioterapia, deu lugar ao comezo dunha nova era no tratamento do cancro con resultados moi prometedores. Como dixo James Allison, gañador do Premio Nobel de Fisioloxía ou Medicina 2018, en recoñecemento ás súas innovadoras contribucións que axudaron a impulsar o campo da inmunoterapia contra o cancro:

“Creo que agora estamos a aprender as regras e preto de lograr que a inmunoterapia, polo menos forme parte dunha terapia combinada contra case calquera tipo de cancro”

5. Conclusions

In the last two decades, the capacity of immunotherapy to activate or enhance the ability of the immune system to fight cancer by stimulating the anti-tumor components of the immune system or by blocking the signals produced by tumor cells that inhibit the effective anti-tumor response has been demonstrated. In this review, different immunotherapeutic strategies have been treated as a treatment for ovarian cancer, among which we can highlight: the use of antibodies against co-stimulatory or co-inhibitory molecules, as well as therapeutic vaccines and adoptive cell therapy strategies based on lymphocytes and dendritic cells. Currently, its use with conventional treatments such as chemotherapy and radiotherapy, has led to the beginning of a new era in the treatment of cancer with very promising results. As James Allison, winner of the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018, in recognition of his innovative contributions that helped propel the field of cancer immunotherapy, said:

"I think we are now learning the rules and close to making immunotherapy at least part of a combination therapy against almost any type of cancer"

6. Bibliografía

- Aurisicchio, L., & Ciliberto, G. (2012). Genetic cancer vaccines: current status and perspectives. *Expert Opinion On Biological Therapy*, 12(8), 1043-1058. doi: 10.1517/14712598.2012.689279
- Barbee, M., Ogunniyi, A., Horvat, T., & Dang, T. (2015). Current Status and Future Directions of the Immune Checkpoint Inhibitors Ipilimumab, Pembrolizumab, and Nivolumab in Oncology. *Annals Of Pharmacotherapy*, 49(8), 907-937. doi: 10.1177/1060028015586218
- Berraondo, P., Sanmamed, M., Ochoa, M., Etxeberria, I., Aznar, M., & Pérez-Gracia, J. *et al.* (2018). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal Of Cancer*, 120(1), 6-15. doi: 10.1038/s41416-018-0328-y
- Bogani, G., Lopez, S., Mantiero, M., Ducceschi, M., Bosio, S., & Ruisi, S. *et al.* (2020). Immunotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.681
- Cancer vaccine MUC-1 (CVac) for stage III or IV epithelial ovarian cancer - first or second remission after surgery and/or chemotherapy (2016). Recuperado 18 de julio de 2020, de <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Cancer-vaccine-MUC-1-for-ovarian-cancer-Oct16.pdf>
- Carteni, G., Fiorentino, R., Vecchione, L., Chiurazzi, B., & Battista, C. (2007). Panitumumab a novel drug in cancer treatment. *Annals Of Oncology*, 18, vi16-vi21. doi: 10.1093/annonc/mdm218
- Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2020). The structure of a typical antibody molecule. Recuperado 2 de julio de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27144/>

- Chen, F., Xu, Y., Chen, Y., & Shan, S. (2020). TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Medicine*, 9(10), 3584-3591. doi: 10.1002/cam4.2976
- Chester, C., Dorigo, O., Berek, J., & Kohrt, H. (2015). Immunotherapeutic approaches to ovarian cancer treatment. *Journal For Immunotherapy Of Cancer*, 3(1). doi: 10.1186/s40425-015-0051-7
- Chiang, C., Coukos, G., & Kandalaf, L. (2015). Whole Tumor Antigen Vaccines: Where Are We?. *Vaccines*, 3(2), 344-372. doi: 10.3390/vaccines3020344
- Conlon, K., Miljkovic, M., & Waldmann, T. (2019). Cytokines in the Treatment of Cancer. *Journal Of Interferon & Cytokine Research*, 39(1), 6-21. doi: 10.1089/jir.2018.0019
- Cortez, A., Tudrej, P., Kujawa, K., & Lisowska, K. (2017). Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, 81(1), 17-38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8
- Coukos, G., Tanyi, J., & Kandalaf, L. (2016). Opportunities in immunotherapy of ovarian cancer. *Annals Of Oncology*, 27, i11-i15. doi: 10.1093/annonc/mdw084
- Couzin-Frankel, J. (2013). Cancer Immunotherapy. *Science*, 342(6165), 1432-1433. doi: 10.1126/science.342.6165.1432
- De Felice, F., Marchetti, C., Palaia, I., Musio, D., Muzii, L., Tombolini, V., & Panici, P. (2015). Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors. *Journal Of Immunology Research*, 2015, 1-7. doi: 10.1155/2015/191832
- Decker, W., da Silva, R., Sanabria, M., Angelo, L., Guimarães, F., & Burt, B. *et al.* (2017). Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Frontiers In Immunology*, 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00829
- Delord, J., Allal, C., Canal, M., Mery, E., Rochaix, P., & Hennebelle, I. *et al.* (2005). Selective inhibition of HER2 inhibits AKT signal transduction and prolongs disease-free survival in a micrometastasis model of ovarian carcinoma. *Annals Of Oncology*, 16(12), 1889-1897. doi: 10.1093/annonc/mdi405
- Diccionario de cáncer. (s.f.). Recuperado 02 de julio de 2020, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/her2-neu>
- Diccionario de cáncer. (s.f.). Recuperado 02 de junio de 2020, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ctla-4>
- Diccionario de cáncer. (s.f.) Recuperado 17 de julio de 2020, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/gm-csf>
- Diccionario de cáncer. (s.f.) Recuperado 19 de julio de 2020, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-de-celulas-t-con-car>
- Dougan, M., & Dranoff, G. (2009). Immune Therapy for Cancer. *Annual Review Of Immunology*, 27(1), 83-117. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132544
- Draube, A., Klein-González, N., Rademacher, S., Brillant, C., Hellmich, M., & von Bergwelt-Baildon, M. (2011). Dendritic-Cell Based Tumor Vaccination In Prostate And Renal Cell Cancer: Systematic Review And Post-Hoc Analysis. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation*, 16(2), S254. doi: 10.1371/journal.pone.0018801
- Fan, C., Reader, J., & Roque, D. (2018). Review of Immune Therapies Targeting Ovarian Cancer. *Current Treatment Options In Oncology*, 19(12). doi: 10.1007/s11864-018-0584-3
- Fife, B., & Bluestone, J. (2008). Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunological Reviews*, 224(1), 166-182. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x
- Frederick, P., Straughn, J., Alvarez, R., & Buchsbaum, D. (2009). Preclinical studies and clinical utilization of monoclonal antibodies in

epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 113(3), 384-390. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.01.008

- Frumovitz, M., & Sood, A. (2007). Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway as a therapeutic target in gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology*, 104(3), 768-778. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.062
- Gaillard, S., Secord, A., & Monk, B. (2016). The role of immune checkpoint inhibition in the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Research And Practice*, 3(1). doi: 10.1186/s40661-016-0033-6
- Gray, H., Benigno, B., Berek, J., Chang, J., Mason, J., & Mileskin, L. *et al.* (2016). Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *Journal For Immunotherapy Of Cancer*, 4(1). doi: 10.1186/s40425-016-0137-x
- Grosso, J. F., & Jure-Kunkel, M. N. (2013). CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. *Cancer immunity*, 13, 5.
- Guo, C., Manjili, M. H., Subjeck, J. R., Sarkar, D., Fisher, P. B., & Wang, X. Y. (2013). Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Advances in cancer research*, 119, 421–475. doi: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1
- Halama, N., Michel, S., Kloor, M., Zoernig, I., Benner, A., & Spille, A. *et al.* (2011). Localization and Density of Immune Cells in the Invasive Margin of Human Colorectal Cancer Liver Metastases Are Prognostic for Response to Chemotherapy. *Cancer Research*, 71(17), 5670-5677. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0268
- Hamanishi, J., Mandai, M., & Konishi, I. (2016). Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *International Immunology*, 28(7), 339-348. doi: 10.1093/intimm/dxw020
- Hamanishi, J., Mandai, M., Ikeda, T., Minami, M., Kawaguchi, A., & Murayama, T. *et al.* (2015). Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 33(34), 4015-4022. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3397
- Harjunpää, H., & Guilleroy, C. (2019). TIGIT as an emerging immune checkpoint. *Clinical & Experimental Immunology*, 200(2), 108-119. doi: 10.1111/cei.13407
- Hoogstad-van Evert, J., Bekkers, R., Ottevanger, N., Jansen, J., Massuger, L., & Dolstra, H. (2020). Harnessing natural killer cells for the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 157(3), 810-816. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.020
- Hudis, C. (2007). Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal Of Medicine*, 357(1), 39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186
- Iannello, A., & Ahmad, A. (2005). Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer And Metastasis Reviews*, 24(4), 487-499. doi: 10.1007/s10555-005-6192-2
- Inogés, S., Rodríguez Calvillo, M., López Díaz de Cerio, A., Zabalegui, N., Melero, I., & Sánchez Ibarrola, A. *et al.* (2004). Inmunoterapia activa en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Recuperado 17 de julio de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000100006
- Immunotherapy Side Effects. (2019, 24 septiembre). Recuperado 03 de junio de 2020, de <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/side-effects>
- Introduction to Immunoglobulins. Recuperado 2 de julio de 2020, de <https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/introduction-immunoglobulins.html>
- Jammal, M., Martins-Filho, A., Silveira, T., Murta, E., & Nomelini, R. (2016). Cytokines and Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 10, CMO.S38333. doi: 10.4137/CMO.S38333

- Kartikasari, A., Prakash, M., Cox, M., Wilson, K., Boer, J., Cauchi, J., & Plebanski, M. (2019). Therapeutic Cancer Vaccines—T Cell Responses and Epigenetic Modulation. *Frontiers In Immunology*, 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.03109
- Khalil, D., Smith, E., Brentjens, R., & Wolchok, J. (2016). The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(5), 273-290. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.25.
- Krishnan, V., Berek, J., & Dorigo, O. (2017). Immunotherapy in ovarian cancer. *Current Problems In Cancer*, 41(1), 48-63. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2016.11.003
- Leonard, W. (2003). Fundamental Immunology. Recuperado 13 de julio de 2020, de [http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/FundamentalImmunology/ramiCOMMAND=applyStylesheet\(interface.xsl,pau@CH023S0307.pub\)&p_userid=pau.html](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/FundamentalImmunology/ramiCOMMAND=applyStylesheet(interface.xsl,pau@CH023S0307.pub)&p_userid=pau.html)
- Liu, B., Nash, J., Runowicz, C., Swede, H., Stevens, R., & Li, Z. (2010). Ovarian cancer immunotherapy: opportunities, progresses and challenges. *Journal Of Hematology & Oncology*, 3(1). doi: 10.1186/1756-8722-3-7
- Long, L., Zhang, X., Chen, F., Pan, Q., Phiphatwatchara, P., Zeng, Y., & Chen, H. (2018). The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes & cancer*, 9(5-6), 176–189. doi: 10.18632/genesandcancer.180
- Mantia-Smaldone, G., Corr, B., & Chu, C. (2012). Immunotherapy in ovarian cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8(9), 1179-1191. doi: 10.4161/hv.20738
- Martín-Aragón, S., & Bermejo-Bescós, P. (2011, septiembre). Inmunoterapia y tratamiento oncológico. Una estrategia prometedora. Recuperado 18 de junio de 2020, de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inmunoterapia-tratamiento-oncologico-una-estrategia-X0212047X1127661X>
- Martin Lluesma, S., Wolfer, A., Harari, A., & Kandalaf, L. (2016). Cancer Vaccines in Ovarian Cancer: How Can We Improve. *Biomedicines*, 4(2), 10. doi: 10.3390/biomedicines4020010
- Massuger, L., Boerman, O., Thomas, C., Sweep, F., & Oei, A. (2008). The use of monoclonal antibodies for the treatment of epithelial ovarian cancer (review). *International Journal Of Oncology*, 32, 1145-1157. doi: 10.3892/ijo.32.6.1145
- Met, Ö., Jensen, K., Chamberlain, C., Donia, M., & Svane, I. (2018). Principles of adoptive T cell therapy in cancer. *Seminars In Immunopathology*, 41(1), 49-58. doi: 10.1007/s00281-018-0703-z
- Mittica, G., Capellero, S., Genta, S., Cagnazzo, C., Aglietta, M., Sangiolo, D., & Valabrega, G. (2016). Adoptive immunotherapy against ovarian cancer. *Journal Of Ovarian Research*, 9(1). doi: 10.1186/s13048-016-0236-9
- Nersesian, S., Glazebrook, H., Toulany, J., Grantham, S., & Boudreau, J. (2019). Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Frontiers In Immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01782
- Odunsi, K., Matsuzaki, J., Karbach, J., Neumann, A., Mhawech-Fauceglia, P., & Miller, A. *et al.* (2012). Efficacy of vaccination with recombinant vaccinia and fowlpox vectors expressing NY-ESO-1 antigen in ovarian cancer and melanoma patients. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 109(15), 5797-5802. doi: 10.1073/pnas.1117208109
- Oiseth, S., & Aziz, M. (2017). Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *Journal Of Cancer Metastasis And Treatment*, 3(10), 250. doi: 10.20517/2394-4722.2017.41
- Ojalvo, L. S., Nichols, P. E., Jelovac, D., & Emens, L. A. (2015). Emerging immunotherapies in ovarian cancer. *Discovery Medicine*, 20(109), 97-109.
- Rincon-Silva, N., Jimenez-Vergara, E., & Rincon-Silva, J. (2020). Recuperado 14 de julio de 2020, de <http://scielo.sld.cu/pdf/ind/v32n1/2224-5421-ind-32-01-20.pdf>

- Santoiemma, P., & Powell, D. (2015). Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 16(6), 807-820. doi: 10.1080/15384047.2015.1040960
- Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J., & Ribas, A. (2017). Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*, 168(4), 707-723. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017
- Shuptrine, C., Surana, R., & Weiner, L. (2012). Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Seminars In Cancer Biology*, 22(1), 3-13. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.009
- Suresh, R., & Mosser, D. (2013). Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Advances In Physiology Education*, 37(4), 284-291. doi: 10.1152/advan.00058.2013
- Terme, M., Ullrich, E., Aymeric, L., Meinhardt, K., Desbois, M., & Delahaye, N. *et al.* (2011). IL-18 Induces PD-1-Dependent Immunosuppression in Cancer. *Cancer Research*, 71(16), 5393-5399. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0993
- The Lancet Oncology. (2015). Cancer immunotherapy: enthusiasm and reality aligning at last. *The Lancet Oncology*, 16(5), 475.
- Topalian, S., Hodi, F., Brahmer, J., Gettinger, S., Smith, D., & McDermott, D. *et al.* (2012). Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal Of Medicine*, 366(26), 2443-2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690
- Varga, A., Piha-Paul, S., Ott, P., Mehnert, J., Berton-Rigaud, D., & Morosky, A. *et al.* (2017). Pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1-positive (PD-L1+) advanced ovarian cancer: Updated analysis of KEYNOTE-028. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), 5513-5513. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.017
- Waldman, A., Fritz, J., & Lenardo, M. (2020). A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology*. doi: 10.1038/s41577-020-0306-5
- Waldmann, T. (2003). Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine*, 9(3), 269-277. doi: 10.1038/nm0303-269
- Wu, J., Zhao, J., Zhang, H., Zuo, W., Li, Y., & Kang, S. (2020). Genetic variants and expression of the TIM-3 gene are associated with clinical prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.012
- Yan, W., Hu, H., & Tang, B. (2019). Advances Of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy In Ovarian Cancer. *OncoTargets and therapy*, 12, 8015–8022. doi: 10.2147/OTT.S203550
- Yang, S., Yin, X., Yue, Y., & Wang, S. (2019). Application Of Adoptive Immunotherapy In Ovarian Cancer. *OncoTargets and therapy*, 12, 7975–7991. doi: 10.2147/OTT.S221773
- Yu, M., Lu, B., Liu, Y., Me, Y., Wang, L., & Zhang, P. (2016). Tim-3 is upregulated in human colorectal carcinoma and associated with tumor progression. *Molecular Medicine Reports*, 15(2), 689-695. doi: 10.3892/mmr.2016.6065
- Zandi, R., Larsen, A., Andersen, P., Stockhausen, M., & Poulsen, H. (2007). Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. *Cellular Signalling*, 19(10), 2013-2023. doi: 10.1016/j.cellsig.2007.06.023
- Zhai, W., Zhou, X., Wang, H., Li, W., Chen, G., & Sui, X. *et al.* (2020). A novel cyclic peptide targeting LAG-3 for cancer immunotherapy by activating antigen-specific CD8+ T cell responses. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(6), 1047-1060. doi: 10.1016/j.apsb.2020.01.005
- Zsiros, E., Tanyi, J., Balint, K., & Kandalaft, L. (2014). Immunotherapy for ovarian cancer: recent advances and perspectives. *Current Opinion In Oncology*, 26(5), 492-500. doi: 10.1097/CCO.0000000000000111