



UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Facultade de Ciencias

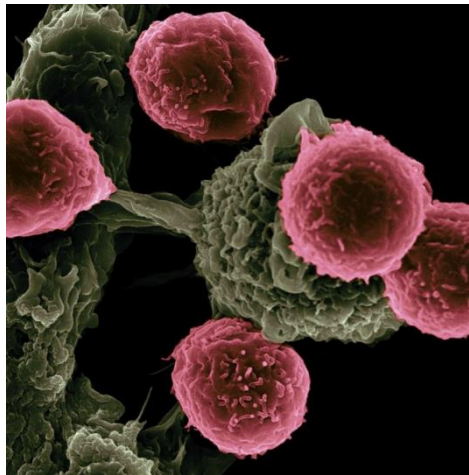
# Grao en Bioloxía

## Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Revisión bibliográfica: Inmunoterapia en tratamentos oncológicos**

**Revisión bibliográfica: Inmunoterapia en tratamentos oncológicos**

**Literature review: Immunotherapy in cancer treatments**



Fuente de la imagen: <https://www.cancer.gov>

**Irene Rodríguez Tacón**

**Junio, 2021**

*Director: Antonio Manuel Castro Castro*

# CONTENIDO

<b>RESUMEN/RESUMO/ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>7</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>4.1. VACUNAS.....</b>	<b>8</b>
4.1.1. VACUNAS DE PREVENCIÓN .....	8
4.1.2. VACUNAS TRATAMIENTO .....	8
4.1.2.1. Vacunas de células tumorales.....	8
4.1.2.2. Vacunas basadas en células dendríticas.....	9
4.1.2.3. Vacunas de antígenos asociados a tumores .....	10
4.1.2.4. Vacunas de virus oncolíticos .....	11
<b>4.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES .....</b>	<b>12</b>
<b>4.3. TERAPIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T .....</b>	<b>14</b>
<b>4.4. INMUNOMODULADORES .....</b>	<b>14</b>
4.4.1. CITOCINAS.....	15
4.4.2. BACILO DE CLAMETTE-GUÉRIN .....	16
4.4.3. MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES.....	17
<b>4.5. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO.....</b>	<b>18</b>
4.5.1. CTLA-4.....	18
4.5.2. PD-1/PD-L1 .....	19
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>20</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>23</b>

## RESUMEN

El cáncer es una enfermedad que provoca un elevado número de muertes a nivel mundial. Actualmente, se aplican tratamientos como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia para tratar el cáncer, y en muchas ocasiones en combinación con las nuevas estrategias dirigidas, entre ellas, la inmunoterapia. Esta nueva forma de tratar muchos de los distintos tipos de cáncer se caracteriza por activar el sistema inmune para que sea este el que destruya las células cancerosas, en lugar de atacarlas directamente como es el caso de las terapias convencionales, lo que aumenta su efectividad y especificidad. Aunque no está exenta de provocar ciertos efectos secundarios, la inmunoterapia trata de ajustar los tratamientos a los diferentes tipos de tumores y sus consecuencias en el organismo, dando comienzo a una nueva era en la cura contra el cáncer.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer, tumor, células cancerosas, sistema inmunitario, inmunoterapia, vacuna.

## RESUMO

O cancro é unha enfermidade que causa un alto número de mortes en todo o mundo. Actualmente, tratamentos como a cirurxía, a quimioterapia e a radioterapia úsanse para tratar o cancro, e moitas veces en combinación coas novas estratexias específicas, entre elas, a inmunoterapia. Este novo xeito de tratar moitos dos diferentes tipos de cancro caracterízase por activar o sistema inmunitario de xeito que é o que destrúe as células cancerosas, no canto de atacalas directamente como é o caso das terapias convencionais, o que aumenta a súa eficacia e especificidade. Aínda que non está exenta de provocar certos efectos secundarios, a inmunoterapia trata de axustar os tratamentos aos diferentes tipos de tumores e ás súas consecuencias no corpo, dando inicio a unha nova era na cura contra o cancro.

**PALABRAS CRAVE:** cancro, tumor, células cancerosas, sistema inmunitario, inmunoterapia, vacina.

## ABSTRACT

Cancer is a disease that causes a high number of deaths worldwide. Currently, treatments such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy are used to treat cancer, and often in combination with new targeted strategies, including immunotherapy. This new way of treating many of the different types of cancer is characterized by activating the immune system so that it is this one that destroys cancer cells, instead of attacking them directly as is the case with conventional therapies, which increases their effectiveness and specificity. Although it is not exempt from causing certain side effects, immunotherapy tries to adjust the treatments to the

different types of tumors and their consequences in the body, ushering in a new era in the cure against cancer.

**KEYWORDS:** cancer, tumor, cancer cells, immune system, immunotherapy, vaccine.

# 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grupo de enfermedades que afecta a gran parte de la población mundial, constituyendo una de las principales causas de mortalidad. La preocupación suscitada por su incidencia ha llevado a muchos países a desarrollar planes de lucha contra el cáncer, centrándose en aspectos tales como la prevención, detección temprana y tratamiento de esta enfermedad [1]. Así, entre 2013 y 2017 los índices generales de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos disminuyeron en mujeres, hombres, niños, adolescentes y adultos jóvenes. Pese a que estos valores son esperanzadores, todavía queda mucho camino por recorrer en el estudio e investigación de nuevos tipos de cáncer y sus respectivos tratamientos.

La unidad básica de un organismo, la célula, se origina por un proceso de división celular en el cual una célula madre se divide para dar lugar a las células hijas. Generalmente, este proceso ocurre cuando el propio cuerpo las necesita, es decir, cuando las células “viejas” han de ser reemplazadas por unas nuevas como consecuencia de algún tipo de daño o debido a su longevidad. Sin embargo esto no ocurre siempre así, pudiendo generarse células nuevas sin necesidad, y permaneciendo a su vez las más antiguas [2]. Este crecimiento descontrolado de células innecesarias o adicionales, provocado por un cambio genético, puede dar lugar a masas celulares o tumores. Estos pueden ser benignos, si el tumor sigue dividiéndose y aumentando en tamaño pero permanece en el lugar de origen, o bien malignos (cancerosos) si continua creciendo y tiene la capacidad de diseminarse hacia otras partes del cuerpo.

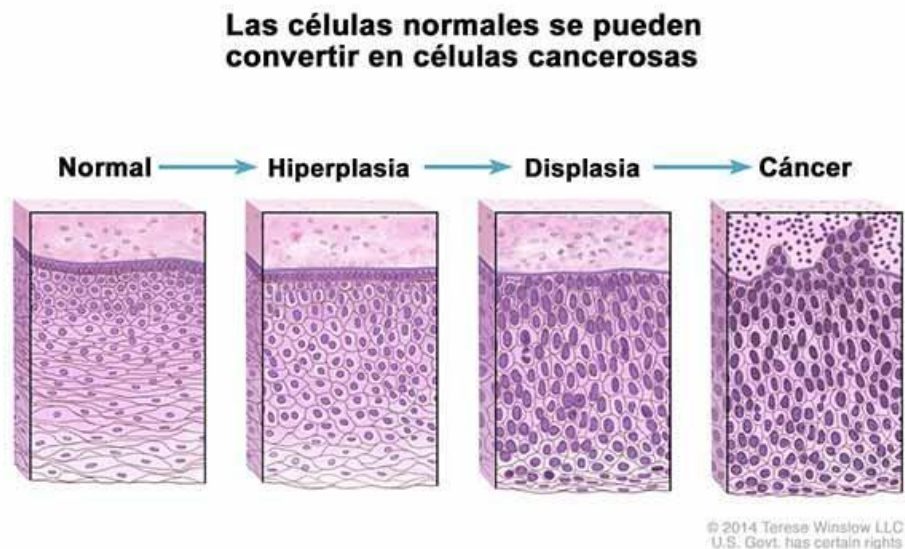
Para conocer mejor la enfermedad y los distintos tipos de tratamientos, es necesario tener información y comprender el microambiente del tumor (células, vasos sanguíneos, y otras moléculas que sustentan al tumor). Los primeros estudios del cáncer pusieron de manifiesto que el tejido canceroso estaba formado por células transformadas diferentes a las células normales del cuerpo. Este proceso de transformación es conocido como carcinogénesis, caracterizado por la aparición de una serie de cambios genéticos (mutaciones) que le permiten a la célula dividirse indefinidamente e incluso evadir la acción del sistema inmune. Gracias al Proyecto del Genoma Humano, se descubrieron los genes causantes de la enfermedad; en células normales se denominan protooncogenes, responsables del crecimiento de las células sanas, y una vez mutados (dominantemente) se apodaron como oncogenes. Además, existen otros genes relacionados con la proliferación masiva de células, los llamados genes supresores de tumores, que necesitan dos mutaciones para permitir el crecimiento descontrolado. Las mutaciones pueden afectar a diversos tipos de genes de células normales, como por ejemplo los responsables de reparar el ADN, volviéndose las células susceptibles a agentes dañinos para el material genético de forma que se vuelvan cancerosas [3].

Las células cancerosas, a pesar de diferir entre los distintos tipos de cáncer, tienen características comunes (tabla 1) [3, 4].

**Tabla 1.** Características comunes en las células cancerosas [3, 4].

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
<b>Independencia de señales de crecimiento</b>	Las células normales son reguladas mediante señalización celular (para controlar la división, el número celular), mientras que las células cancerosas pueden tener mutaciones en estas vías.
<b>Insensibilidad a estímulos que bloquean el crecimiento</b>	Las células cancerosas pueden evadir la regulación negativa de la división celular y de esta forma proliferar de forma descontrolada.
<b>Evasión de la apoptosis</b>	Las células del tumor son capaces de evitar la apoptosis mediante diversos mecanismos, como la disminución de las caspasas, responsables de la muerte celular.
<b>Invasión</b>	Se pierden los contactos entre células.
<b>Metástasis</b>	Las células cancerosas migran a otras partes del cuerpo (diferentes al lugar de origen) a través de la sangre, para formar nuevos tumores.
<b>Replicación inmortal</b>	Las células cancerosas pueden sobrepasar el límite de divisiones celulares o límite de Hayflick.
<b>Angiogénesis</b>	Formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor, estimulando así su crecimiento.
<b>Cambios en el metabolismo energético</b>	Las células cancerosas continúan la obtención de energía mediante glicólisis a pesar de tener oxígeno disponible (en vez de utilizar la oxidación aeróbica mitocondrial).
<b>Evasión del sistema inmunitario</b>	Las células cancerosas son capaces de suprimir la acción del sistema inmune mediante células supresoras pudiendo escaparse de la destrucción celular y continuar creciendo.
<b>Inestabilidad genética</b>	Las células cancerosas pueden tener fallos en vías como la reparación del ADN, que dan lugar a mutaciones típicas de estas células.

En el proceso de transformación de las células normales del cuerpo a células cancerosas se distinguen dos etapas, la hiperplasia y la displasia (figura 1). En la hiperplasia se produce un aumento del número de células de un órgano o tejido que pueden acumularse y continuar proliferando, presentando estas un aspecto normal al microscopio. Sin embargo, en la etapa de displasia (etapa más alarmante), también aumenta el número de estas células adicionales, pero tienen un aspecto al microscopio anormal. En ambos estados se puede desarrollar o no cáncer, pero por lo general cuanto más anormal sea el estado celular, más probabilidades hay [2].



**Figura 1.** Proceso de conversión de células normales en células cancerosas [2].

Existen distintos tipos de cáncer en función del lugar de origen: carcinomas, sarcomas, leucemias y linfomas. Los carcinomas son el tipo más frecuente de cáncer. Se producen en los tejidos que envuelven a los órganos internos y suelen dar lugar a tumores sólidos (cáncer de próstata, de mama, de pulmón y colorrectal). Los sarcomas se producen en los tejidos que unen y soportan el cuerpo, esto puede ocurrir en la grasa, los tendones, articulaciones, vasos sanguíneos y linfáticos, músculos, nervios, cartílagos y huesos. Las leucemias se producen por un crecimiento descontrolado de células sanguíneas. Se distinguen cuatro tipos: leucemia linfocítica aguda o crónica, y la leucemia mielítica aguda o crónica. Los linfomas se dan en el sistema linfático, y existen dos tipos, el linfoma de Hodking y el linfoma de no Hodking. [5].

Cada tipo de cáncer tiene sus características específicas que hacen que se trate de forma distinta en función del tipo de tumor, considerándose a veces enfermedades distintas. Los tipos de cáncer que actualmente causan un elevado número de muertes a nivel mundial son el cáncer de pulmón, hígado, colorrectal, estómago y el de mama [6].

Entre los distintos tipos de tratamientos que existen para combatir el cáncer se encuentran la cirugía, la terapia dirigida, las hormonas, y por último la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. La cirugía consiste en extirpar la zona del cuerpo que está siendo afectada, en ocasiones el órgano entero, lo que suele ocurrir en el caso de los carcinomas. En el caso de las leucemias, donde no hay una masa celular como tal para extraer, es más frecuente el uso de medicamentos dirigidos al crecimiento de las células cancerosas o simplemente para combatirlos. Estos pueden ser administrados de forma intravenosa o bien por vía oral. Es muy frecuente la combinación de distintos tratamientos para tratar un mismo tipo de cáncer, por ejemplo, la radioterapia puede combinarse con cirugía o quimioterapia [7].

A diferencia de otros tratamientos, la inmunoterapia no tiene por finalidad destruir las células del tumor, si no activar el sistema inmune para que sea este el que se encargue de su eliminación [8]. El sistema inmune es el encargado de responder y combatir infecciones y otras enfermedades, sin embargo, las células cancerígenas han desarrollado mecanismos para evadir el sistema inmune. Gracias a los estudios sobre cómo interacciona un tumor con el huésped, se han desarrollado nuevas vías para ayudar al sistema inmunitario a combatir esta enfermedad, para tratar de encontrar la mejor respuesta en la regresión tumoral en un porcentaje elevado de pacientes, y disminuir sus efectos secundarios (autoinmunidad, erupciones cutáneas, o inflamación de órganos) [2]. Todo parece indicar que la inmunoterapia y sus diferentes estrategias jugarán un papel muy importante en el tratamiento del cáncer.

## 2. OBJETIVOS

Para el año 2030 se prevé que el número de casos nuevos de pacientes con cáncer aumente alrededor de 23,6 millones (a nivel mundial). Actualmente, existen terapias dirigidas a muchos tipos de cánceres, pero todavía queda por descubrir la forma de combatir algunos cánceres, como es el caso del cáncer de hígado, páncreas y variantes del cáncer de encéfalo [2].

Aunque los tratamientos existentes han sido probados por su efectividad, también es necesario solucionar los efectos secundarios para mejorar la calidad de vida, como la autoinmunidad, efecto adverso de la inmunoterapia, en la que en ocasiones el sistema inmune identifica los tejidos propios de un organismo como ajenos, y los ataca. Por lo tanto, la investigación en el cáncer no solo trata de buscar nuevas vías para nuevos



tratamientos, si no de disminuir sus consecuencias dañinas para el individuo afectado [8].

La terapia molecular dirigida y la inmunoterapia han revolucionado la investigación contra el cáncer. La terapia dirigida bloquea moléculas específicas responsables del crecimiento del cáncer, a diferencia de los tratamientos convencionales de radioterapia y quimioterapia, que se dirigen directamente a destruir las células del tumor. La inmunoterapia, también actúa de forma distinta estimulando el sistema inmune de forma global para que éste sea el encargado de destruir esas células malignas [2].

El objetivo último del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los tratamientos oncológicos que hacen uso de la inmunoterapia. Así, se analizarán las estrategias más importantes desarrolladas para tal fin, su modo de acción y su efectividad frente a los distintos tipos de cáncer, revisándose asimismo su situación actual.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión ha sido realizada desde octubre de 2020 a febrero de 2021 empleando fuentes bibliográficas procedentes de bases de datos como PubMed Central y otras del National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scielo, o WoS (Web of Science), motores de búsqueda como Google Scholar, y páginas web de información actual sobre el cáncer como la del Instituto Nacional del Cáncer (NIH) y la de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Para la selección y posterior revisión de los artículos a utilizar, se tuvieron en cuenta aspectos tales como: definición de tumor y de su microambiente, distintos tipos de cáncer, tratamientos existentes contra el cáncer, y ejemplos de tratamientos inmunoterapéuticos. Asimismo, se ha utilizado como filtro el año de publicación, ya que es importante que los avances sean los últimos en la investigación de un tratamiento. En una primera búsqueda, se utilizaron palabras clave como “cáncer”, “tumor”, “células cancerosas”, y para una búsqueda más concreta se utilizaron las palabras: “sistema inmune”, “inmunoterapia” y “vacuna”.

Asimismo, los artículos e informes científicos consultados, a su vez, han servido para acceder a artículos relacionados que aparecen en las referencias bibliográficas de cada uno de ellos. Por otro lado, las imágenes que se encuentran en algunos de los apartados de este trabajo han sido obtenidas de los mismos artículos utilizados para la revisión, recogándose estos en el apartado “Referencias bibliográficas”.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el siguiente apartado se exponen en detalle los distintos tipos de tratamientos oncológicos mediante estrategias inmunoterapéuticas, haciendo referencia a diferentes aspectos dentro de cada uno de ellos como su definición, modo de acción, forma de administración, su efectividad y su aplicación en la actualidad.

### 4.1. VACUNAS

Las vacunas son preparados cuyo principal objetivo es producir inmunidad frente a una determinada enfermedad infecciosa mediante la estimulación de la producción de anticuerpos, y están compuestas bien por microorganismos atenuados, o bien por partes de estos como pueden ser sus antígenos [6]. Las vacunas se administran a través de inyecciones, aunque en ocasiones puede realizarse por vía nasal u oral. Pueden ser divididas en dos grupos en función del momento de administración, las vacunas de prevención y las vacunas tratamiento.

#### 4.1.1. VACUNAS DE PREVENCIÓN

Actualmente existen dos vacunas de prevención del cáncer, Gardasil® y Cervarix®. Estas protegen al organismo frente a una posible infección por el virus del papiloma humano (HPV), que engloba a más de 200 tipos de virus relacionados de los cuales aproximadamente 12 tipos causan cáncer [2].

#### 4.1.2. VACUNAS TRATAMIENTO

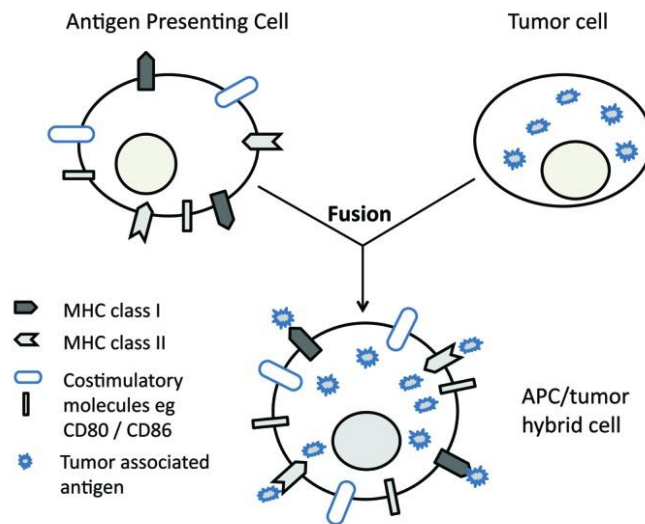
Por otro lado, las vacunas tratamiento, también llamadas vacunas terapéuticas, son dirigidas hacia las personas que ya tienen cáncer, y su objetivo ya no es prevenir, si no eliminar las células cancerosas. Existen cuatro formas de obtener estas vacunas: las vacunas que contienen células tumorales (obtenidas del tumor del paciente), vacunas que contienen células del sistema inmune como son las células dendríticas, vacunas formadas por los antígenos asociados al tumor de la persona afectada, y vacunas de virus oncolíticos [2].

##### 4.1.2.1. Vacunas de células tumorales

Las células tumorales que expresan antígenos en su superficie no provocan una respuesta inmune efectiva para combatirlo, en ocasiones, hasta son capaces de evadirlo. Las células presentadoras de antígenos (APC) se encargan de presentar moléculas de antígeno en el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo 1 (MHC-I) y de tipo 2 (MHC-II) para que las células del sistema inmunitario las reconozcan, sean estimuladas y efectúen la respuesta. Este nuevo mecanismo se basa en fusionar *in vitro* las APC con células del tumor (figura 2) dando lugar a células que expresen

antígenos asociados al tumor (TAA) derivados del paciente para desencadenar la respuesta inmune específica del tumor [9].

Se obtuvieron respuestas inmunológicas en ratas con células hepáticas, combatiendo el tumor e impidiendo que este siga desarrollándose, y en menor medida en ensayos clínicos con humanos que, a pesar de ser tolerados y eficaces, todavía quedan algunos puntos por resolver y mejorar en un futuro que garanticen una mayor eficacia en la lucha contra esta enfermedad [9].



**Figura 2.** Representación de la fusión de células presentadoras de antígenos con células tumorales para dar lugar a una célula híbrida que expresa los antígenos asociados al tumor del paciente [9].

#### 4.1.2.2. Vacunas basadas en células dendríticas

Las vacunas antitumorales basadas en células dendríticas es otra de las alternativas de la inmunoterapia. Las células dendríticas son células de origen hematopoyético, apareciendo en distintos tejidos y órganos como la piel. Presentan en su superficie un antígeno ante las células del sistema inmune, estimulando su respuesta y participando así en la regresión del cáncer [2]. Esta técnica se basa en la diferenciación *in vitro* de células dendríticas progenitoras, la activación junto con la asociación del antígeno *ex vivo*, y la posterior inyección al paciente de nuevo [10]. La administración de células

dendríticas para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino, riñón, melanoma, próstata, ovario, y otros tumores sólidos pediátricos, dio lugar a respuestas inmunes mucho más eficaces. Existe una vacuna para tratar el cáncer de próstata llamada Sipuleucel-T, aprobada en 2010, que se aplica a pacientes con pocos o ningún síntoma, en los que las células cancerosas se dividen y migran hacia otras partes del cuerpo, y en los que otros tratamientos no muestran regresión de los tumores. Aunque en Estados Unidos de Norteamérica ya ha sido aprobada su comercialización por la FDA (Food and Drug Administration, Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América), todavía es una técnica experimental debido a su elevado coste y que sigue en estudio.

#### 4.1.2.3. Vacunas de antígenos asociados a tumores

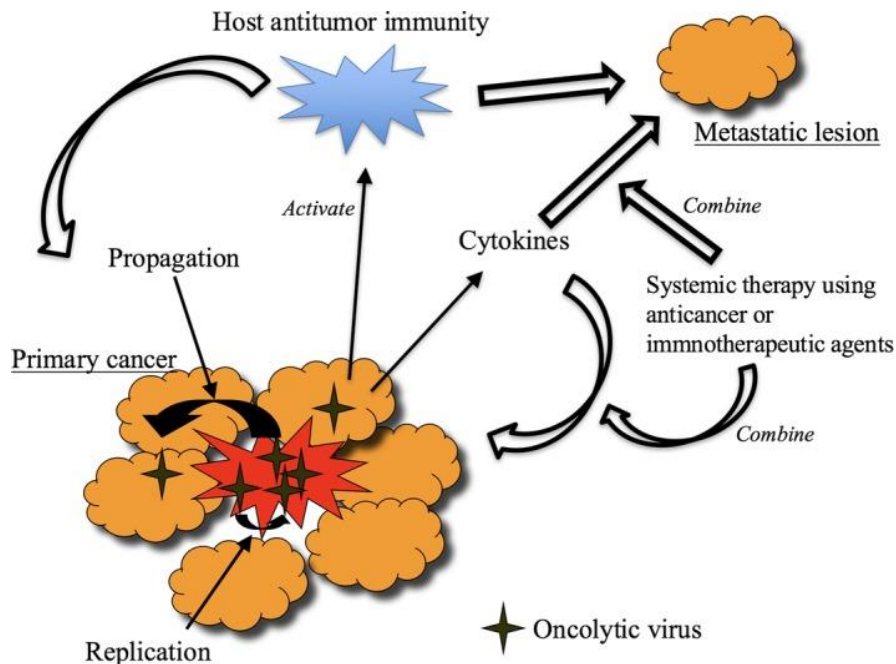
Las vacunas elaboradas con antígenos asociados a tumores todavía se encuentran en una fase experimental. Han sido un claro ejemplo de avance en la última década por su especificidad, seguridad, y respuesta de larga duración. Sin embargo, uno de los mayores desafíos está en identificar antígenos que solo se expresen en el tumor, y no afecten al resto de células normales, además de conocer mejor el microambiente del tumor para poder avanzar [11]. Las vacunas terapéuticas antitumorales se basan en antígenos asociados a moléculas del MHC en células presentadoras (APC), que estimulan las células del sistema inmune (células T) para provocar el ataque de las células cancerosas y acabar con la enfermedad. Existen dos tipos de antígenos tumorales, los antígenos asociados a tumores (TAA) y los específicos de tumores (TSA). Mientras que en los TAA se produce una autoinmunidad sobre el resto de tejidos normales no invadidos por células dañadas, los TSA superan este obstáculo puesto que solo se expresan en los tumores, estando ausentes en el resto de células normales del cuerpo [11]. El uso de antígenos como uno de los mayores éxitos en la inmunoterapia todavía necesita muchos intentos a nivel experimental combinados con otras terapias como los inhibidores de puntos de control y avances tecnológicos, para encontrar los antígenos tumorales óptimos para cada tipo de cáncer y obtener mejoras en el diagnóstico clínico de pacientes [12].

Por ello, la identificación de antígenos se convirtió en una prioridad, resultando ser la mutagénesis y la inmunogenicidad procesos altamente relacionados. Así fue como surgieron los neoantígenos, que son péptidos que provienen de proteínas mutantes, por lo que son específicos de cada tipo de cáncer, y se encuentran en secuencias de genes diferentes. Han demostrado ser necesarios para poder conseguir vacunas más específicas. Al provenir de mutaciones específicas de un determinado tumor se expresan como un péptido mutante en la superficie del MHC de la célula cancerosa y de esa forma los receptores de células T (TCRs) pueden reconocerlo y desencadenar la respuesta inmune [12]. De este modo, los linfocitos T podrán reconocer y destruir cualquier célula cancerosa que exprese ese neoantígeno, pero todavía se necesitan más estudios para que esta terapia sea lo más efectiva posible.

#### 4.1.2.4. Vacunas de virus oncolíticos

Los virus oncolíticos son virus naturales, o genéticamente modificados, que destruyen las células cancerosas sin provocar daños en las células normales, y es considerada por algunos investigadores como un tipo de vacuna tratamiento. El principal obstáculo para este tipo de terapia consiste en obtener virus que se multipliquen en el tejido canceroso pero no en el normal (replicación específica). Esto se consiguió mediante mutaciones y nuevas técnicas de ingeniería genética. La primera estrategia inmunoterapéutica empleando virus oncolíticos en Estados Unidos (aprobado por la FDA en octubre de 2015) y en Europa ha sido mediante un virus del herpes simple tipo 1 denominado T-vec (talimogene laherparepvec) [13]. La modificación genética de este virus resultó ser beneficiosa, basada en dos deleciones en los genes  $\gamma$ 34.5 y  $\alpha$ 47. La deleción del primer gen es responsable de la replicación específica del cáncer y atenuación de la patogenicidad, y la deleción del segundo gen está relacionada con la respuesta inmune antitumoral (figura 3). En el lugar del gen  $\gamma$ 34.5 fue insertado uno nuevo, el cual codifica para el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF).

El mecanismo del uso de las vacunas de virus oncolíticos consiste en la generación de células T de memoria al exponer antígenos propios del tejido diana, de esta forma se controlan los efectos antitumorales globales y se matan las células del tumor [14]. T-vec es una vacuna que está siendo usada para tratar el cáncer de piel tipo melanoma avanzado [7]. Los virus naturales (sin ningún tipo de variación genética) no fueron considerados eficaces por su falta de control de la patogenicidad, sin embargo, estos fueron revisados con la llegada de los virus modificados genéticamente. Reolysin es un dsRNA que se replica en las células transformadas pero no en las normales.



**Figura 3.** Mecanismo de acción de un virus oncolítico. El virus se replica y actúa sobre grupos de células tumorales lejanas mediante la activación del sistema inmune. La combinación con otras técnicas inmunoterapéuticas (como los inhibidores de punto de control) también es otra forma de mejorar la respuesta antitumoral [13].

Ensayos clínicos han revelado que la administración del tratamiento del virus de forma rápida y en altas dosis la primera semana de tratamiento evita el efecto contrario de crecimiento del tumor, puesto que de esta forma se consigue que no aumente el número de anticuerpos neutralizantes del virus. A su vez, se probó también su posible combinación con otras terapias como los inhibidores de punto de control inmunitario [13]. Modificar los virus a nivel genético y combinarlos con otros métodos antitumorales puede convertirse en una nueva estrategia en la lucha contra distintos tipos de cáncer.

#### 4.2. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos son proteínas que forman parte del sistema inmune y se encargan de reconocer sustancias extrañas para el organismo (microorganismos y sus toxinas, etc.) y neutralizarlas. En el caso de que una misma sustancia (antígeno) vuelva a atacar al organismo, los anticuerpos que permanecieron en la sangre de un encuentro previo protegen ahora al organismo de esos antígenos [14]. Los anticuerpos policlonales se producen a partir de varias células inmunes distintas, teniendo afinidad por un mismo antígeno y epítopos diferentes. Por el contrario, los anticuerpos monoclonales (mAb)

son producidos mediante células inmunes clones de una célula parental, contra un solo epítipo (la región que es reconocida por el sistema inmune).

Los mAb son creados en el laboratorio con el fin de que se unan a algún receptor de la célula tumoral o a algún factor de crecimiento. En ocasiones también sirven para marcar células cancerosas de forma que puedan ser fácilmente reconocidas y destruidas por el sistema inmune. Los primeros mAbs utilizados como terapia contra el cáncer fueron anticuerpos de ratón, producidos por la técnica del hibridoma mediante la fusión de células del bazo de rata, en la cual se han introducido antígenos específicos, con líneas celulares de mieloma de ratón. Sin embargo, los anticuerpos de ratón (anticuerpos murinos) fueron sustituidos poco después por anticuerpos quiméricos (combinación parte ratón parte humano), humanizados (formados a partir de pequeños fragmentos de proteínas de ratón en combinación con proteínas de humanos) y humanos (proteínas totalmente de humanos). Los nombres de los tratamientos que utilizan anticuerpos murinos acaban en la terminación -omab, los quiméricos en -ximab, los humanizados en -zumab y los humanos en -umab [2].

Los tratamientos basados en mAbs como estrategia inmunoterapéutica están siendo muy utilizados en la práctica clínica. Se trata de una forma de inmunoterapia pasiva ya que el organismo no necesita activarse; recibe la inmunidad desde el exterior administrando los anticuerpos que reconozcan sustancias asociadas al tumor [8]. Los principales tipos de cáncer tratados de esta forma son el de mama, colon y los linfomas. La eficacia de estas proteínas se basa en tres mecanismos: la unión de anticuerpos inhibe los receptores relacionados con la activación de rutas como división celular y angiogénesis en tejidos cancerígenos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en la cual los anticuerpos se unen a antígenos asociados a tumores (TAA), y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) por la activación de este [15]. En la tabla 2 se muestran algunos ejemplos de los mAbs aprobados por la FDA como agentes anticancerígenos por año.

**Tabla 2.** Anticuerpos aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer según año de aprobación [15, 16].

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>TIPO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>APROBACIÓN POR LA FDA</b>
Rituxumab	Quimérico	CD20	1997
Alemtuzumab	Humanizado	CD52	2001
Bevacizumab	Humanizado	VEGF	2004
Cetuximab	Quimérico	EGFR	2004
Ipilimumab	Humano	CTLA-4	2011
Pertuzumab	Humanizado	HER-2	2012
Nivolumab	Humano	PD-1	2014
Azetolizumab	Humanizado	PD-L1	2016
Monalizumab	Humanizado	CD94/NKG2A	2019
Urelumab	Humano	CD134	2020

### 4.3. TERAPIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T

Es un tipo de tratamiento que se centra en la capacidad de las células T para combatir el cáncer, basado en la extracción de células tumorales de un paciente para su posterior modificación y selección de las más efectivas, que mejor destruyan células cancerosas y que se encuentren en fase de división activa, para volverlas a introducir en el paciente afectado [2]. Se trata de crear una especificidad en las células T, de forma que puedan reconocer antígenos específicos de tumores (TSA), realizándose mediante manipulación genética *ex vivo*. Esto fue lo que se consiguió mediante el aislamiento de linfocitos infiltrantes de tumores (TILs), células del sistema inmune que reconocen y destruyen células tumorales, y que tras su crecimiento y selección son readministrados obteniendo significativas respuestas [17]. Sin embargo, entre otras limitaciones, los TILs son difíciles de extraer de ciertos tumores, lo que conllevó a la búsqueda de nuevas estrategias. Se manipularon células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), de forma que estas podrían expresar o bien un receptor de células T (TCR) o bien un receptor de antígeno quimérico (CAR), siendo este último de más especificidad tumoral. El único inconveniente es que el uso de TCR está limitado por el MHC ya que responden a antígenos intracelulares asociados a tumores presentados por el MHC, lo que restringe su uso a un grupo reducido de pacientes con un MHC específico, y lo cual no supone un problema para los CAR, que únicamente necesitan la expresión del antígeno tumoral en la superficie de la célula para reconocer al antígeno y provocar la activación de células T [18].

Se han obtenido resultados positivos en pacientes con tumores hematológicos, pero los ensayos clínicos en tumores sólidos no han sido del todo alentadores. A pesar de las evidencias de su efectividad, hay muchos otros problemas a plantear, como la ausencia de TAA únicos, la dificultad en el tráfico de las células T con CAR en el microambiente tumoral y la resistencia a esta terapia. Estos tratamientos presentan el impedimento de tener cierta toxicidad en tejidos no tumorales, que todavía están por superar [17].

### 4.4. INMUNOMODULADORES

Son sustancias que se usan en la inmunoterapia para intensificar y mejorar de forma general o específica la respuesta inmunitaria de un organismo contra el cáncer [2]. En la inmunomodulación del cáncer el sistema inmunológico del huésped es activado de forma adaptativa e innata, lo que va a determinar el destino del tumor en tres fases: eliminación, equilibrio y escape. En la primera fase, las células del tumor son destruidas por los componentes del sistema inmunitario, en la segunda se encuentran las células que han sobrevivido a la fase previa de destrucción y donde pueden ser editadas, y por último en la fase de escape el tumor comienza a crecer gradualmente hasta conseguir un microambiente tumoral inmunosupresor [19]. Existen distintos tipos de inmunomoduladores, entre ellos destacan las citocinas, el bacilo de Calmette-Guérin y los medicamentos inmunomoduladores.



#### 4.4.1. CITOCINAS

Son pequeñas proteínas que destacan por su papel en los procesos de señalización celular, posibilitando la comunicación entre células y tejidos incluso cuando estos se encuentran a gran distancia, y entre ellas células del sistema inmune, de forma que actúan como mediadores de la respuesta inmunitaria. Son producidas por la gran mayoría de las células del cuerpo humano, incluidas las células tumorales, lo que supone una nueva estrategia para poder manipular el microambiente del tumor y que sus células sean directamente afectadas y destruidas. Actualmente se encuentran en estudio una gran variedad de citocinas, siendo las más importantes los interferones (IFN) y las interleucinas (IL).

El interferón es un tipo de citocina que se produce de forma natural en el cuerpo por parte de glóbulos blancos y otras células, o bien artificialmente en el laboratorio. Existen muchos tipos distintos pero los que han mostrado una mayor eficacia en inmunoterapia son los interferones de tipo I (incluyen el IFN- $\alpha$  y el IFN- $\beta$ ). Los IFN de tipo I provocan la expresión del MHC-I en las células del tumor, inducen la maduración de células del sistema inmune, concretamente las dendríticas, activan células T efectoras, células NK y macrófagos, y, por último, desencadenan la apoptosis de células tumorales. A pesar de inhibir la actividad tumoral, el interferón como componente único no es del todo eficiente, pues requiere su combinación con otros métodos de terapia antitumoral, como puede ser el IFN- $\alpha$ -2b, que ha sido aprobado por la FDA para tratamiento adyuvante del melanoma [17].

Las interleucinas son otro tipo distinto de citocina. Están relacionadas también con la activación de células del sistema inmunitario para combatir el cáncer, y hay más de una docena diferentes (IL-2, IL-15, IL-21, IL-7, ...), siendo IL-2 la más importante en la inmunomodulación. La IL-2 actúa como factor de crecimiento en las células provocando la proliferación y elevada toxicidad en las células NK, la diferenciación de células B y T, y, en ocasiones, puede ayudar a que los glóbulos blancos (células B y T) produzcan sustancias contra las células cancerosas [2]. Se observó una significativa reducción tumoral en pacientes con melanoma y carcinoma de células renales mediante tratamiento con IL-2, pero al igual que ocurre con el interferón, todavía se encuentran en desarrollo clínico para su posible combinación con otras estrategias inmunoterapéuticas como los inhibidores de puntos de control inmunológico e incluso con interferones y quimioterapia para reducir muchos de sus efectos secundarios [17].

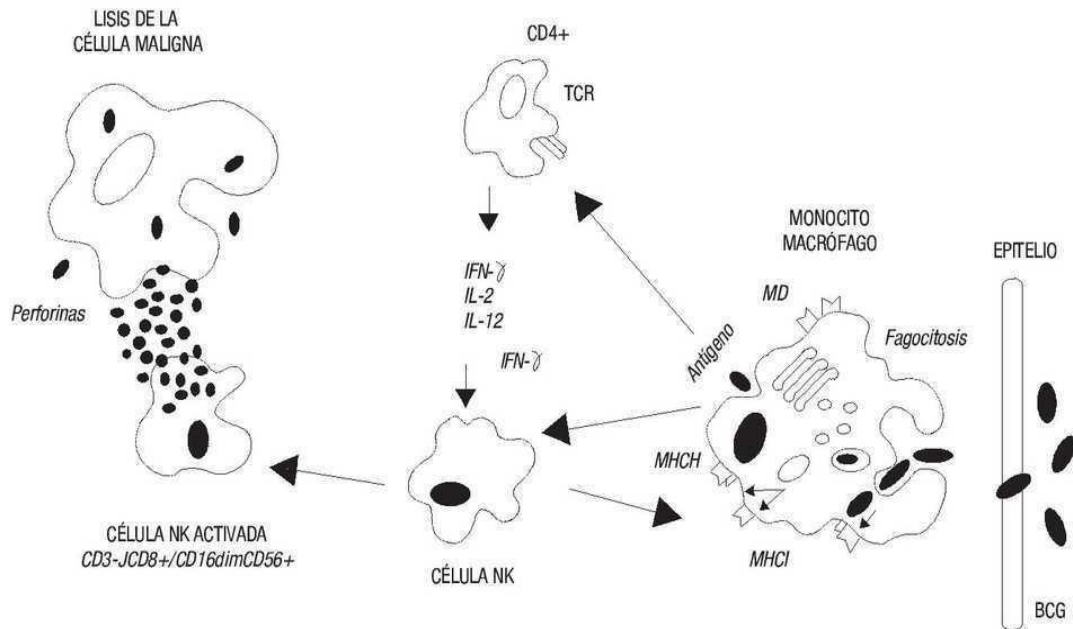
Asimismo, los factores de crecimiento hematopoyéticos también son citocinas utilizados como inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer. Con su uso se pretende disminuir los efectos secundarios del cáncer estimulando la producción de células de la sangre cuya presencia disminuye durante otros tratamientos más agresivos como la quimioterapia. Así, la eritropoyetina aumenta la producción de glóbulos rojos, la interleucina 11 (IL-11) aumenta la de plaquetas, y el GM-CSF o factor

estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos produce un aumento de glóbulos blancos, cuyo papel es muy importante en la respuesta inmunitaria contra el cáncer [2].

#### 4.4.2. BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN

Se basa en el uso de la forma debilitada de esta bacteria, que es la responsable de la tuberculosis. Es un método inmunoterapéutico antitumoral, empleado en el tratamiento del cáncer de vejiga para provocar la respuesta inmune y destruir las células afectadas por la enfermedad [2]. El cáncer de vejiga es el segundo tipo de cáncer más usual del tracto urinario y constituye una de las primeras diez causas tumorales en los seres humanos. Los tumores se comportan de forma distinta, y en función del grado de progresión existen distintos tipos: el carcinoma superficial de vejiga puede ocurrir *in situ* (Tis), como tumor confinado al epitelio (Ta), o como un tumor que ocupa la lámina propia (T1). Estos tumores evolucionan de forma poco estable y todavía no se ha especificado con claridad cuál sería el tratamiento más apropiado. El nombre científico real del bacilo es *Mycobacterium bovis* y su nombre actual proviene de Albert Calmette y Camille Guérin quienes trabajaron con la bacteria para que perdiera su virulencia y crear con ello la vacuna de BCG en 1908, y con la ayuda de otros investigadores finalmente se llegó a la conclusión de que la administración de BCG en células tumorales provocaba una notable reducción en el crecimiento del tumor. En 1990, la FDA aprobó su uso para tratar el cáncer de vejiga. Una vez se instala el BCG en la vejiga mediante un catéter, el bacilo atenuado provoca una reacción inmunitaria local mediante la producción de citocinas y glóbulos blancos (figura 4) [20].

La inmunoterapia con BCG ha sido relacionada con complicaciones sistémicas (reactividad cruzada antígeno propio-bacteriano) y locales (que afectan al sistema urinario). Todavía no está claro cuánto tiempo permanece la acción del sistema inmune provocado por el BCG, pero sí existen evidencias de que ésta disminuye con el paso del tiempo sobre todo en un rango de tres a seis meses, por lo que todavía sería necesario establecer la reiteración y la dosis correcta del tratamiento, que varía en función del estado del tumor, y superar su toxicidad [21].



**Figura 4.** Mecanismo de acción antitumoral del bacilo de Calmette-Guérin. Una vez se instala el BCG en la vejiga mediante un catéter, el bacilo atenuado se fija al urotelio, donde los monocitos/macrófagos y granulocitos mediante fagocitosis, provocan la activación de la producción de citocinas como interferones (IFN), interleucinas (IL-2, IL-12) y antígenos de membrana presentados por el MHC, lo que desencadena la activación de células del sistema inmune (células efectoras y colaboradoras) [20].

#### 4.4.3. MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES

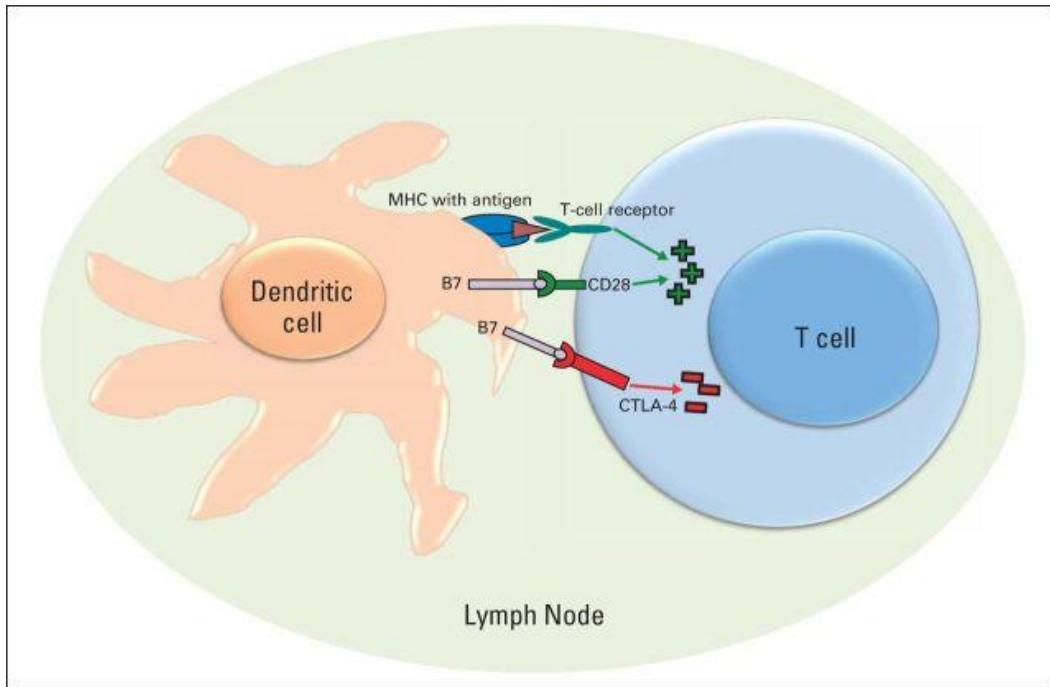
Son fármacos antitumorales que actúan de muchas maneras para activar el sistema inmune. La talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida son ejemplos de inmunomoduladores que provocan la producción de interleucinas de tipo 2 (IL-2), entre otras citocinas, y la inhibición de la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos para el crecimiento del tumor) [2]. La talidomida fue aprobada en 1998 por la FDA en Estados Unidos para su comercialización, por sus propiedades inmunológicas al estimular la producción de células T y varios tipos de citocinas. El imiquimod es otro medicamento que además de estimular la producción de citocinas en las células, induce a otros componentes de la respuesta inmune innata como células NK y macrófagos. Es administrado en forma de crema, que en ocasiones provoca reacciones alérgicas. Suele tener como diana el mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), entre otros tipos de cáncer, y en la mayoría de ellos se han obtenido resultados prometedores que no descartan la posible combinación con otros métodos para aumentar su eficacia [7, 22].

## 4.5. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

El papel de los puntos de control inmunitario se basa en evitar que la respuesta inmune destruya en gran medida las células saludables del organismo. Esto ocurre cuando las proteínas de linfocitos o células T (proteínas de punto de control) se unen a otras proteínas de otra célula (que pueden ser las células cancerosas) de forma que se reprimen las células T. Los inhibidores de los puntos de control son fármacos que tratan de inhibir la unión de las proteínas de control con otras proteínas para evitar el apagado de las células T y que estas puedan destruir células del tumor. Están siendo desarrollados para tratar distintos tipos de cáncer (seno, colon, hígado, pulmón, estómago, recto, etc.) [2]. Existen numerosas vías de puntos de control, pero las dos más importantes, y que han revelado las respuestas de regresión de la enfermedad más efectivas mediante su impedimento, son el CTLA-4 y el eje PD-1/PD-L1.

### 4.5.1. CTLA-4

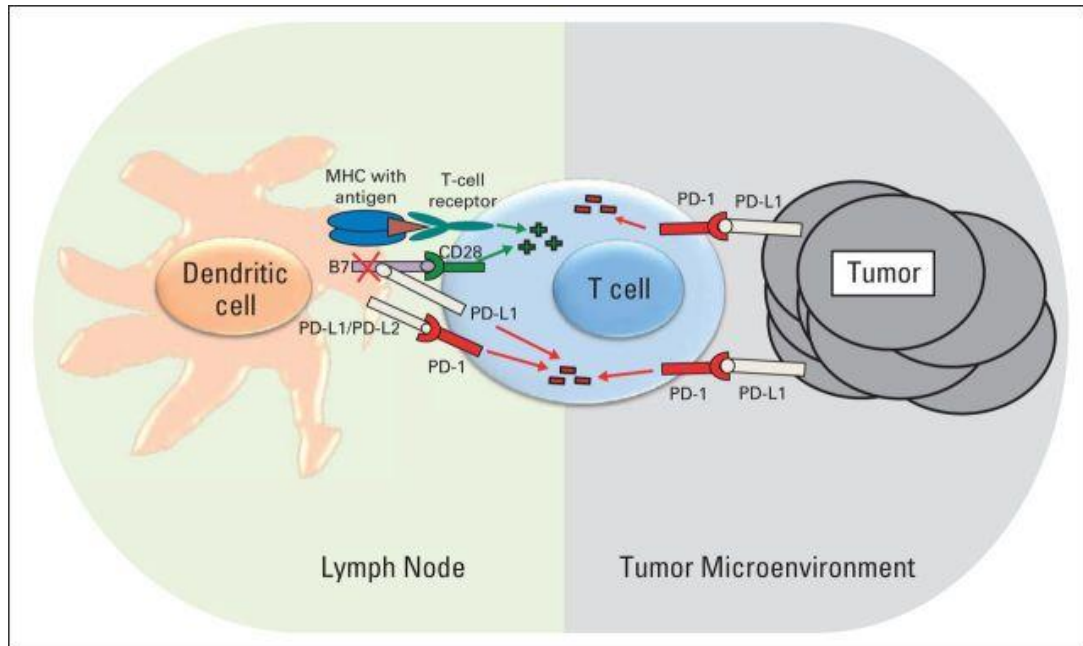
El CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) es un receptor proteico situado en la membrana de los linfocitos T, actuando como su regulador negativo. Compite con CD28 (receptor coestimulador de células T) por los mismos ligandos (figura 5), pero es el CTLA-4 más afín a ellos, de esta forma inactiva los linfocitos T [17]. En investigación clínica se ha probado el uso de anticuerpos para bloquear esta vía. Ipilimumab está aprobado actualmente por la FDA para tratar pacientes con melanoma [23, 24].



**Figura 5.** Mecanismo de acción de CTLA-4. En la activación de células T, estas requieren la presentación del antígeno por el MHC, además de la unión del CD28 de los linfocitos con receptores de células dendríticas presentadoras de antígenos como el B7. El CTLA-4 migra a la membrana de las células T para regular negativamente su función [25].

#### 4.5.2. PD-1/PD-L1

La proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) es un receptor que se expresa en muchas células del sistema inmune como los linfocitos T, y se puede unir a dos ligandos PD-L1 y PD-L2 (figura 6). PD-L2 tiene mayor afinidad por PD-1 pero se expresa menos que PD-L1, y ambos están relacionados con la disminución de los daños provocados por la respuesta inmune, evitándose así la destrucción de células propias (incluidas las del tumor) [17]. La FDA aprobó el uso de anticuerpos para bloquear la acción de PD-1 para tratar el melanoma avanzado (pembrolizumab, nivolumab), cáncer de pulmón (pembrolizumab y nivolumab) y cáncer de riñón (nivolumab) [23, 26].



**Figura 6.** Mecanismo de acción de PD-1. PD-1 se expresa en las células T activadas. Por un lado, sus ligandos PD-L1 y PD-L2 pueden presentarse por células dendríticas presentadoras de antígenos de forma que regulan negativamente la función de los linfocitos T (mediante B7 y PD-L1). Por otro lado, esto también ocurre en el microambiente tumoral, que expresa el ligando PD-L1 el cual se unirá a la proteína PD-1 receptora en las células T y así inactivarla [25].

Existen otras vías de puntos de control inmunológico, tales como LAG-3, CD137, OX-40, o CD40, que han demostrado actividad antitumoral en numerosos tipos de tumores sólidos. Todavía se encuentran en fase de investigación clínica con muchos puntos a resolver y nuevas dianas por descubrir, puesto que los pacientes en los que resultó efectiva su inhibición con el uso de anticuerpos es reducida. Asimismo, pueden causar efectos secundarios en función de la evolución del tumor o del tipo de cáncer, siendo una posibilidad la combinación de fármacos para ambas rutas (anti-PD-1 y anti-CTLA-4), y con otras estrategias como la vacunación o la radio y quimioterapia [24].

## 5. CONCLUSIONES

El cáncer es un conjunto de enfermedades que constituye una de las principales causas de mortalidad mundial, siendo de los más importantes en salud pública. Se estima que sus cifras sigan aumentando en las próximas décadas. Para un tratamiento efectivo, es necesario conocer mejor la enfermedad y sus causas, lo que podría ser posible estudiando la biología de la célula cancerosa y su comportamiento; los cambios genéticos producidos en el desarrollo del cáncer; la respuesta de los tumores

al tratamiento, la interacción del tumor con el hospedador y los procesos de progresión (metástasis), entre otros.

El microambiente tumoral también es un factor importante para el estudio del cáncer, ya que permite obtener información sobre las moléculas que rodean al tumor, y de esta forma dianas (como células o proteínas) para diagnosticar y dirigir el tratamiento del cáncer. El descubrimiento de moléculas expresadas específicamente por las células tumorales como es el caso de los antígenos específicos de tumores (TSA), se convirtieron en otra de las dianas clave para diagnosticar un tumor en el paciente y utilizarlas en la terapia dirigida (entre las que se encuentra la inmunoterapia), frecuentemente en combinación con estrategias como la radioterapia y la quimioterapia, que son cada vez más frecuentes y que demuestran gran efectividad para combatir el tumor.

Las distintas estrategias inmunoterapéuticas desarrolladas han mostrado una gran efectividad contra determinados tipos de cáncer. Una de las ventajas más importantes de esta terapia es la memoria del sistema inmune, ya que hace posible que continúe reconociendo el tumor como algo “extraño”, de forma que se prolongue la acción del tratamiento y aumente la probabilidad de superar la enfermedad.

Sin embargo, todavía se necesita un mayor esfuerzo en investigación para mejorar la respuesta a los distintos tratamientos, conocer mejor cómo interacciona el sistema inmune con las células cancerosas para encontrar la dosis más efectiva, evitar la evasión del sistema inmune por parte del tumor y atacarlo suprimiendo sus efectos secundarios.

## 5. CONCLUSIONES

O cancro é un grupo de enfermidades que constitúe unha das principais causas de mortalidade a nivel mundial, sendo unha das máis importantes na saúde pública. Espérase que o seu número siga aumentando nas próximas décadas. Para un tratamento eficaz, é necesario comprender mellor a enfermidade e as súas causas, que poderían ser posibles estudando a bioloxía da célula cancerosa e o seu comportamento; os cambios xenéticos producidos no desenvolvemento do cancro; a resposta dos tumores ao tratamento, a interacción do tumor co hóspede e os procesos de progresión (metástase), entre outros.

O microambiente tumoral tamén é un factor importante para o estudo do cancro, xa que permite obter información sobre as moléculas que rodean o tumor e, polo tanto, obxectivos (como células ou proteínas) para diagnosticar e dirixir o tratamento do cancro. O descubrimento de moléculas expresadas especificamente por células tumorales, como os antíxenos específicos do tumor (TSA), converteuse noutro dos

obxectivos clave para diagnosticar un tumor no paciente e usalos na terapia dirixida (entre os que se atopa a inmunoterapia), frecuentemente en combinación con estratexias como a radioterapia e a quimioterapia, que son cada vez máis frecuentes e que mostran unha gran efectividade na loita contra o tumor.

As diferentes estratexias inmunoterapéuticas desenvolvidas demostraron unha gran efectividade contra certos tipos de cancro. Unha das vantaxes máis importantes desta terapia é a memoria do sistema inmunitario, xa que fai posible que poida seguir recoñecendo o tumor como algo "estraño", de tal xeito que a acción do tratamento se prolonga e a probabilidade de superar a enfermidade aumenta.

Non obstante, aínda é necesario un maior esforzo de investigación para mellorar a resposta aos diferentes tratamentos, para comprender mellor como o sistema inmune interactúa coas células cancerosas para atopar a dose máis efectiva, para evitar a evasión do sistema inmunitario polo tumor e para atacar suprimindo os seus efectos secundarios.

## 5. CONCLUSIONS

Cancer is a group of diseases that constitutes one of the main causes of mortality worldwide, being one of the most important in public health. Their numbers are expected to continue to rise in the coming decades. For effective treatment, it is necessary to better understand the disease and its causes, which could be possible by studying the biology of the cancer cell and its behavior; the genetic changes produced in the development of cancer; the response of tumors to treatment, the interaction of the tumor with the host and the processes of progression (metastasis), among others.

The tumor microenvironment is also an important factor for the study of cancer, since it allows obtaining information about the molecules that surround the tumor, and thus targets (such as cells or proteins) to diagnose and direct the treatment of cancer. The discovery of molecules specifically expressed by tumor cells, such as tumor-specific antigens (TSA), became another of the key targets for diagnosing a tumor in the patient and using them in targeted therapy (among which are finds immunotherapy), frequently in combination with strategies such as radiotherapy and chemotherapy, which are becoming more and more frequent and which are highly effective in combating the tumor.

The different immunotherapeutic strategies developed have shown great effectiveness against certain types of cancer. One of the most important advantages of this therapy is the memory of the immune system, since it makes it possible for it to continue to recognize the tumor as something "strange", in such a way that the action of the treatment is prolonged and the probability of overcoming the disease increases.



However, a greater research effort is still needed to improve the response to the different treatments, to better understand how the immune system interacts with cancer cells to find the most effective dose, to avoid the evasion of the immune system by the tumor and to attack it. suppressing its side effects.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Bethesda, MD]: National Cancer Institute (US); 2016. Informe anual a la nación: índices de mortalidad por cáncer continúan en descenso; [consultado 23 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/comunicados-de-prensa/2020/reporte-anual-nacion-2020>

[2] Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [Bethesda, MD]: National Cancer Institute (US); 2016. Acerca de este sitio web; [consultado 23 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/acerca-sitio>

[3] Sánchez, C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(4):553–562. doi:10.1016/S0716-8640(13)70659-X

[4] Clark JW, Longo DL. Biología de la célula cancerosa. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Principios de medicina interna.* 19ª ed. México, D.F.: McGraw Hill; 2015:483

[5] American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.Net | Oncologist-approved cancer information from the American Society of Clinical Oncology [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2016 [consultado 22 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net>

[6] Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [consultado 23 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>

[7] American Cancer Society [Internet]. Atlanta: ACS; 2021 [consultado 25 enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org>

[8] Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2021 [consultado 27 enero 2021]. Disponible en: <https://seom.org>

[9] Browning MJ. Antigen presenting cell/tumor cell fusion vaccines for cancer immunotherapy. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9(7):1545–1548. doi:10.4161/hv.24235

- [10] Rizzo M, Alaniz L, Mazzolini G. Vacunas terapéuticas antitumorales basadas en células dendríticas. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(5):307–314. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11336/45103>
- [11] Buonaguro L, Tagliamonte M. Selecting target antigens for cancer vaccine development. *Vaccines*. 2020;8(4):615. doi:10.3390/vaccines8040615
- [12] Sun C, Xu S. Advances in personalized neoantigen vaccines for cancer immunotherapy. *Biosci Trends*. 2020;14(5):349–353. doi:10.5582/bst.2020.03267
- [13] Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci*. 2016;107(10):1373–1379. doi:10.1111/cas.13027
- [14] National Human Genome Research Institute [Internet]. Bethesda: NHGRI; [consultado 8 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov>
- [15] Kimiz-Gebologlu I, Gulce-Iz S, Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep*. 2018;45(6):2935–2940. doi:10.1007/s11033-018-4427-x
- [16] Pelletier JPR, Mukhtar F. Passive monoclonal and polyclonal antibody therapies. En: Maitta RW, editor. *Immunologic concepts in transfusion medicine*. [Amsterdam]: Elsevier; 2020:251–348. doi:10.1016/B978-0-323-67509-3.00016-0
- [17] Drake CG. Basic overview of current immunotherapy approaches in urologic malignancy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2006;24(5):413–418. doi:10.1016/j.urolonc.2005.08.013
- [18] Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):175–196. doi:10.1038/s41573-018-0006-z
- [19] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases: elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16–25. doi:10.1016/j.coi.2014.01.004
- [20] Manzanilla-García HA, Maldonado-Ávila M, Aguilar-Barradas J, Lira-Dale A. Inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. *Rev Mex Urol*. 2009;69(6):307–313. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-inmunoterapia-con-el-bacilo-calmette-guerin-X2007408509482177>
- [21] Asín MAPJ, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, Juan RS, et al. *Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature*. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):236–254. doi:10.1097/MD.0000000000000119
- [22] García-Hernández M, Guerrero-Ramírez G, Castro-Corona M de los, Medina-De la Garza C. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. *Med Univ*. 2009;11(45):247–259. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/id/eprint/8507>

[23] Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3335-3337. doi:10.1172/JCI83871

[24] Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy.* 2016;8(7):821–837. doi:10.2217/imt-2016-0002

[25] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358

[26] Callahan MK, Wolchok JD. At the Bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2013;94(1):41–53. doi:10.1189/jlb.1212631