

Una de las mejores terapias contra el cáncer: La Inmunoterapia

Susana Infantes
Departamento de ciclo Celular IRBLLLEIDA
Lérida

Fecha de recepción: 5 de septiembre
Fecha de aceptación: 10 de octubre

RESUMEN: La Inmuno-oncología es una modalidad de tratamiento que incluye inmunoterapias que aprovechan el sistema inmune del paciente para luchar contra el cáncer. En estos momentos hay un mayor conocimiento de las interacciones complejas entre el Sistema Inmune y las células tumorales, donde se han identificado moléculas clave que gobiernan estas interacciones. Los tratamientos tradicionales del cáncer, como la radioterapia, la quimioterapia y cirugía, están diseñados para actuar directamente contra los tumores mediante la inhibición de su crecimiento y en última instancia conducen a su destrucción. Las inmunoterapias conllevan unos mecanismos de acción complementarios que pueden ser combinadas con estos tratamientos tradicionales. La inmunoterapia es un tratamiento en evolución basado en el papel que tiene el sistema inmune en la erradicación del cáncer. Este artículo presenta una revisión sobre los tratamientos en inmunoterapia contra diversas dianas con gran potencial terapéutico para tratar procesos oncológicos. Las inmunoterapias tienen el potencial de ser un arma poderosa contra el cáncer.

ABSTRACT: Immuno-oncology is a modality of treatment that includes immunotherapies that take advantage of the patient's immune system to fight against cancer. At present there is a greater awareness of the complex interactions between the Immune System and tumor cells, where key molecules have been identified that control these interactions. Traditional cancer treatments, such as radiation therapy, chemotherapy and surgery, are designed to take actions against directly tumors by inhibiting their growth and ultimately leading to their destruction. Immunotherapies entail complementary mechanisms of action that can be combined with these traditional treatments. Immunotherapy is an evolving treatment based on the role of the immune system in eradication of the cancer. This article presents a review on the treatments in immunotherapy against diverse targets with great therapeutic potential to treat oncological processes. Immunotherapies have the potential to be a powerful weapon against cancer.

PALABRAS CLAVE: Dianas terapéuticas, inmunoterapias, inmuno-oncología, cáncer, quimioterapia

KEY WORDS: Therapeutic targets, immunotherapies, immune-oncology, cancer, chemotherapy

SUMARIO. I. Introducción II. Presentación e antígenos III. Inmunoterapias IV. Objetivo, rutas de inhibición y activación en células T V. Vacunas contra el cáncer VI. Terapia celular adoptiva VII. Viroterapia contra el cáncer VIII. Discusión IX. Bibliografía.

Introducción

El cáncer es una enfermedad provocada por una serie de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. El papel del sistema inmunológico en la patogénesis del cáncer ha sido validado por numerosos estudios preclínicos y ensayos clínicos. Los avances recientes en terapias que implican al sistema inmunológico han demostrado que mejoran la supervivencia del paciente y han llevado a la aprobación de diversos agentes inmunoterapéuticos para tratar diferentes tipos de tumores. Consecuentemente, es apropiado que los médicos clínicos ahonden en el conocimiento del sistema inmunológico y el papel que desempeña en la terapia del cáncer.

El presente artículo presenta con una visión general, como el sistema inmunológico desempeña un papel importante en la lucha contra el cáncer. Describe varias clases de técnicas inmunoterapéuticas, tales como citoquinas, inhibidores de punto de control, vacunas terapéuticas y viroterapia, que están siendo investigados y utilizados en la práctica.

Hace más de 100 años, Paul Ehrlich fue de los primeros en postular que el sistema inmune interviene en el reconocimiento y la erradicación de las células tumorales; ahora es bien conocido que las células tumorales pueden evadir la destrucción inmune y promover su crecimiento¹.

Cuando las células inmunes infiltran tumores, la supervivencia general del paciente puede mejorarse. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes que se someten a un trasplante de órganos y reciben medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo tienen un mayor riesgo, que van desde el doble a > 20 veces, el desarrollo de una amplia variedad de cánceres^{2,3}. Aproximadamente el 40% de los pacientes con SIDA desarrollan cáncer durante su vida⁴. Sin embargo, la Infiltración de células T dentro de los tumores se asocia con una mejora de la supervivencia general en pacientes con diversos tipos de cáncer^{5,6}. La sugerencia de que la respuesta inflamatoria puede estar correlacionada con la liberación de citoquinas y la posible supresión de Treg (por ejemplo, la supresión de células que frenan la activación del sistema inmune y previenen la autorreactividad) continúa explorándose.

Las células cancerosas requieren un suministro continuo de nuevo DNA. Las células cancerosas también se caracterizan por una regulación redox disfuncional. Por lo que teóricamente, en las cancerosas, la producción de especies reactivas de oxígeno, como consecuencia de las condiciones de estrés bajo las cuales se desarrollan, daña más frecuentemente al DNA y a los desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP) libres que en las normales. Pero las células cancerosas pueden soportar tales daños debido a la proteína MTH1.

Los primeros datos clínicos en pacientes con melanoma se trataron con dos inhibidores de puntos de control inmunes, ipilimumab y nivolumab, pero la experiencia clínica ha demostrado que la combinación de un agente inmuno-oncológico con una terapia ya existente, es importante para determinar la dosis óptima. Se utilizaron también inmunoterapias con cierto éxito en algunos tipos de cáncer, por ejemplo el interferón, (IFN)

y la interleucina-2, (IL-2) en el melanoma metastásico y en células renales de carcinoma metastásico (RCC); sin embargo, su uso ha sido limitado debido a la falta de especificidad y la toxicidad grave^{7,8}.

El sistema inmune del huésped tiene una respuesta natural al cáncer. El equilibrio ente el sistema inmune y las células tumorales puede cambiar a favor del tumor, dando lugar a un crecimiento descontrolado de las células tumorales. La respuesta inmunitaria a las células tumorales implica tanto los componentes adaptativos como los innatos del sistema inmune, (Fig.1).

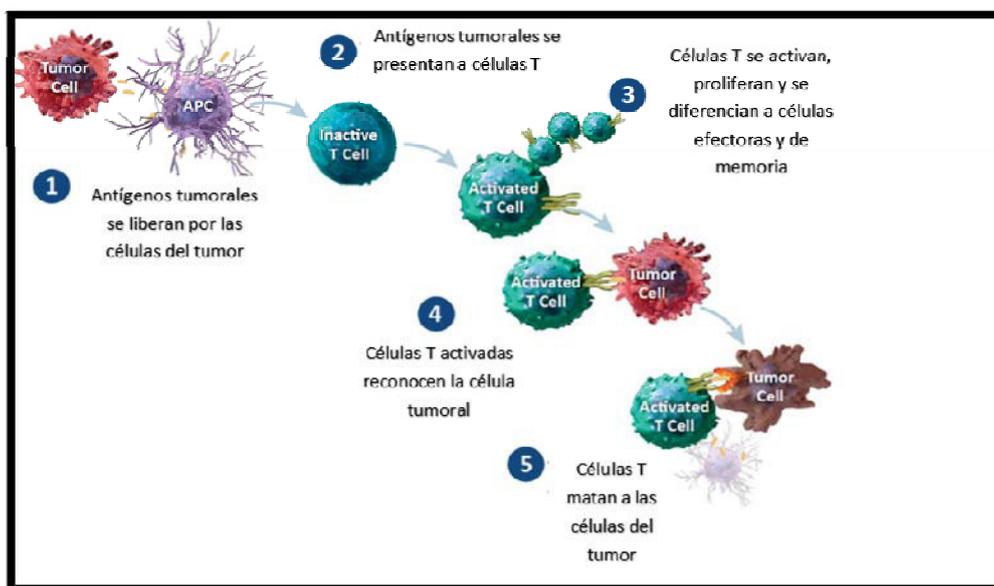
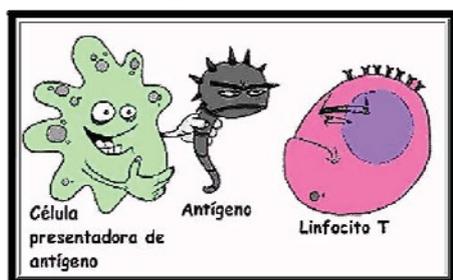


Figura 1. La respuesta inmune antitumoral adaptativa está mediada por componentes celulares y humorales, con los linfocitos T citotóxicos, CTLs (células CD41 y CD81T).

Abreviaturas: APC, célula presentadora de antígeno; CTL, linfocitos T citotóxicos.

Presentación e antígenos

El sistema inmune de nuestro cuerpo produce anticuerpos como forma de defensa cuando detecta algo extraño llamado antígeno. Cuando un anticuerpo reconoce un antígeno se une

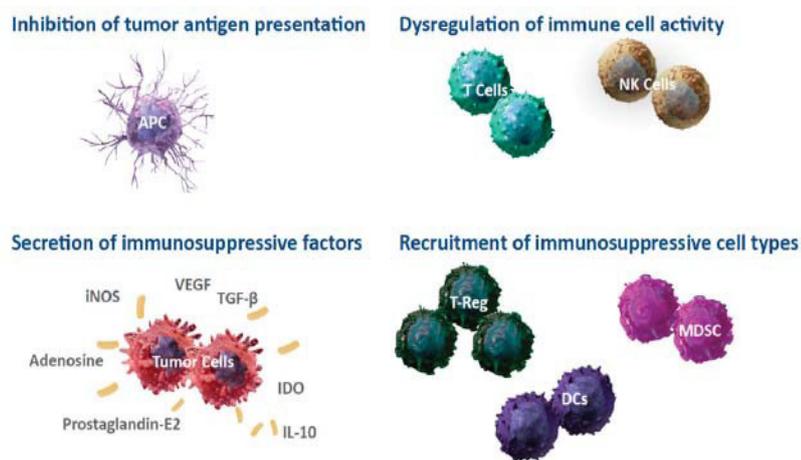


a él para que sea atacado por células del sistema inmune. Los antígenos son procesados y presentados a las células del sistema inmune. Esta presentación está mediada por las moléculas de MHC de clase I y II, compuestas por un complejo proteico que se encuentra en la superficie de las llamadas células presentadora de antígeno (APCs), (Fig.2).

Figura 2. APC presenta antígeno a los Linfocitos T.

Abreviatura: APC, célula presentadora de antígeno.

Existen varios tipos y subtipos de moléculas MHC-I en humano, HLA-A, HLA-B y HLA-C (HLA son las siglas de Human Leukocyte Antigen o Antígeno leucocitario humano, equivalente a las moléculas MHC vertebrados). Cada individuo tiene su propio conjunto de alelos HLA responsable de que sea imposible una compatibilidad perfecta entre los tejidos del donante y receptor, provocando rechazo en los trasplantes de órganos. Las moléculas de MHC-I presentan péptidos en su superficie que van a ser reconocidos por los linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y los péptidos presentados por las moléculas de MHC-II van a ser



reconocidos por los linfocitos T cooperadores CD4+.

Figura 3. Mecanismos utilizados por las células tumorales para evadir y suprimir el sistema inmune.

Abreviaturas: APC, célula presentadora de antígeno; CTL, linfocitos T citotóxicos; DC, célula dendrítica; iNOS, óxido nítrico inducible; IDO, indolamina 2,3-dioxigenasa; NK, natural killer; MDSC, célula supresora derivada de mieloide.

Otro tipo de células inmunes son las Natural killer (NK), las cuales tienen un papel importante en la respuesta inmune antitumoral⁹⁻¹². Las células tumorales pueden utilizar múltiples mecanismos para escapar del reconocimiento y eliminación por el sistema inmunológico (Fig. 3).

Uno de estos mecanismos que interrumpen la presentación de antígenos es la baja regulación de moléculas de MHC-I o la desactivación de la maquinaria de procesamiento antigénico

Inmunoterapias

La necesidad de estrechar lazos entre la investigación básica y clínica ha dado lugar a la investigación traslacional. Ni los estudios realizados en el laboratorio y en el quirófano reflejan el estado real de los pacientes para poder predecir la eficacia de un nuevo tratamiento. En la industria farmacéutica, se refiere al traslado de los conocimientos de la investigación básica a la búsqueda de nuevos fármacos que curen enfermedades, mediante estudios en animales y humanos. En este contexto surge el concepto de medicina traslacional que tiene como objetivo facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas. Esta medicina traslacional se dirige a amortizar en beneficio económico y médico el esfuerzo empleado en la investigación básica. El objetivo es aplicar el conocimiento de los procesos celulares, moleculares, fisiológicos, químicos o genéticos a la búsqueda de terapias y técnicas de prevención o diagnóstico, que se resume en la expresión “from bench to bed-side” (de la bancada de laboratorio a la cabecera del enfermo). El traslado de los conocimientos de la investigación básica exige una continua interacción, un intercambio de recursos, cuya finalidad es conseguir que los descubrimientos en investigación reviertan en beneficio para los pacientes. Evaluando los nuevos agentes inmunoterapéuticos, los esfuerzos de la investigación traslacional se han dirigido a tratar de entender por qué algunos pacientes responden a la inmunoterapia y otros no lo hacen.

Un aspecto a tener en cuenta en algunos tumores se basa en el microambiente tumoral. Entender el microambiente del tumor puede ofrecer oportunidades para seleccionar la inmunoterapia más adecuada para cada paciente. Los tumores con un microambiente inflamado por las células T contienen más células de este tipo y, por lo tanto, pueden ser más propensos a responder a la inmunoterapia. Otra consideración es la mutación, la heterogeneidad del tumor. Los datos han mostrado que las mutaciones varían mucho entre los diferentes tipos de tumores, melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga tienen una tasa de mutación muy alta; mientras que las tasas de mutación son bajas en el cáncer de tiroides y leucemia mieloide aguda.

Objetivo, rutas de inhibición y activación en células T

La respuesta de las células T se regula a través de un complejo equilibrio entre las señales “checkpoint” inhibitorias y de activación.

Podemos distinguir entre mecanismos que incluyen la activación de las vías de inhibición de las células T (puntos de control), tales como el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), la PD-1, proteína de la muerte programada 1 y el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3); como mecanismos de inhibición de las vías de activación de células T (CD137, OX-40, CD40, GITR, HVEM); y / o la supresión de la actividad de las células NK (Fig. 4)

Las dianas clave de las vías de inhibición del control de la inmunidad incluyen el CTLA - 4, PD - 1, y LAG - 3.

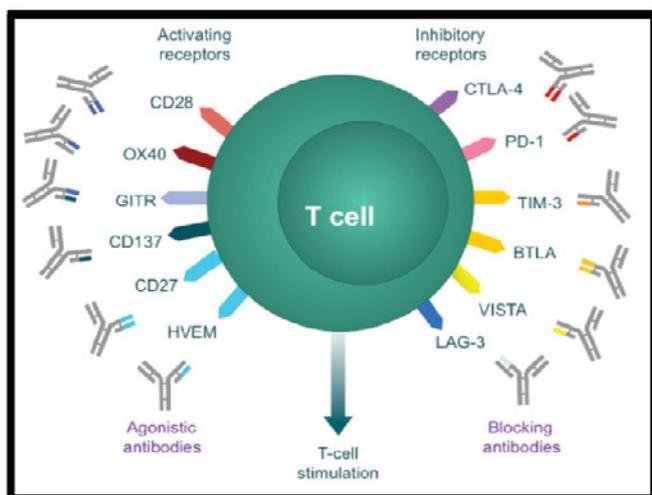


Figura 4. Puntos de control y la activación de receptores de las células son diana para la inmunoterapia.

Ipilimumab (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 (bloquea el CTLA-4) completamente humanizado producido en células de ovario de hámster chino (CHO), mediante la tecnología de ADN recombinante¹³. CTLA-4, expresado en la membrana de los linfocitos T se une a B7 de la célula tumoral impidiendo la estimulación necesaria para generar y mantener la activación de las células T

(Figura 5). Bloqueando B7 y CTLA-4, la células T puede destruir la célula tumoral. En 2011, la FDA aprobó el uso de ipilimumab para el tratamiento del melanoma. A diferencia de lo que ocurre con la quimioterapia tradicional, la inmunoterapia con ipilimumab produce un incremento inicial de la carga tumoral, seguido de una lenta y continua reducción de la

misma. Esta respuesta dificulta su aplicación en pacientes con una elevada carga tumoral.

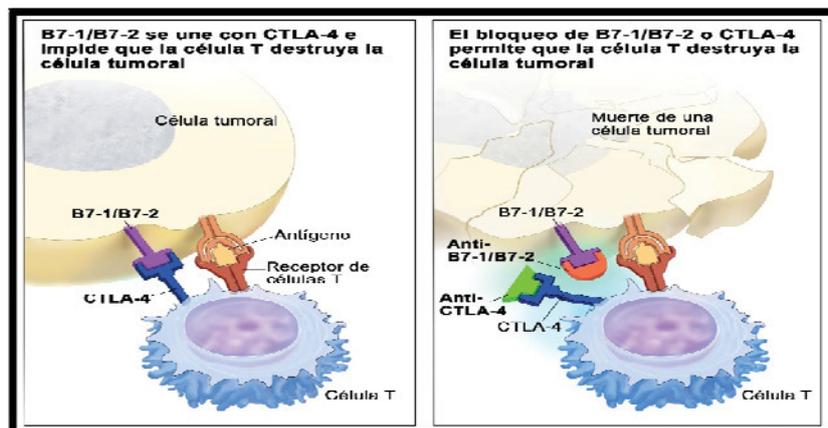
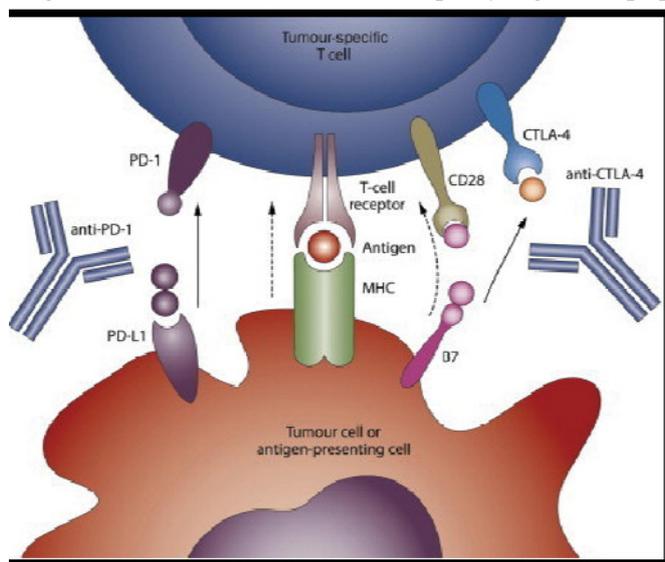


Figura 5. Mecanismo de acción del Ipilimumab como inmunoterapia contra el melanoma.

Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4κ) anti-PD-1, producido en células CHO mediante tecnología de ADN recombinante. PD-1 es una proteína que actúa como receptor, localizada en la membrana de los linfocitos T activados. Uno de los ligandos de PD-1, es PD-L1 que juega un papel central en la capacidad de las células



de las células tumorales para evadir el sistema inmune. La unión de Pembrolizumab a PD-1 bloquea la interacción de éste con PD-L1, expresado por las células tumorales, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T¹⁴, (Figura 6).

Figura 6. Mecanismo de acción del Ipilimumab como inmunoterapia contra el melanoma.

En 2014, la FDA otorgó la aprobación acelerada a pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado (IgG4) anti-PD-1, con el mismo mecanismo de acción que pembrolizumab¹⁵, aprobado en 2014 por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. Los resultados positivos no se limitan sólo al melanoma, se ha visto eficacia también en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, tumor cerebral y cáncer colorrectal.

Durvalumab es un anticuerpo Anti-PD-L1 utilizado en ensayos en fase II para pacientes con cáncer colorrectal. Es utilizado en ensayo en fase I para pacientes con tumores sólidos avanzados, incluido el cáncer colorrectal, en combinación con tremelimumab (anti-CTLA-4). Este ensayo está financiado por Ludwig Cancer Research (Bruselas) en asociación con el Instituto de Investigación del Cáncer. El tratamiento más común para el cáncer colorrectal es la cirugía. Cuando el cáncer ha invadido la pared intestinal o los ganglios linfáticos, se administra quimioterapia antes o después de la cirugía. La quimioterapia estándar para el cáncer de colon metastásico puede consistir en: FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino) o FOLFIRI (5-FU, leucovorina e irinotecán).

Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal que ayuda a cortar el suministro de nutrientes al tumor al suprimir el crecimiento de los vasos sanguíneos. En el cáncer de colon o recto avanzado, bevacizumab se utiliza habitualmente en combinación con otros fármacos antitumorales como 5-fluoruracilo (5-FU), ácido folínico, irinotecan y otros.

Bevacizumab se une a e inhibe la actividad del factor endotelial del crecimiento vascular (VEGF). Por lo tanto, inhibe la interacción de VEGF con su receptor en las células endoteliales (Figura 7). Por tanto, inhibe la proliferación de células endoteliales e inhibe así la nueva formación del vaso sanguíneo cortando la fuente de sangre al tumor.

En cáncer de mama metastático se ha demostrado también su eficacia en combinación con paclitaxel. En el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, Bevacizumab se administra junto a una quimioterapia basada en derivados del platino.

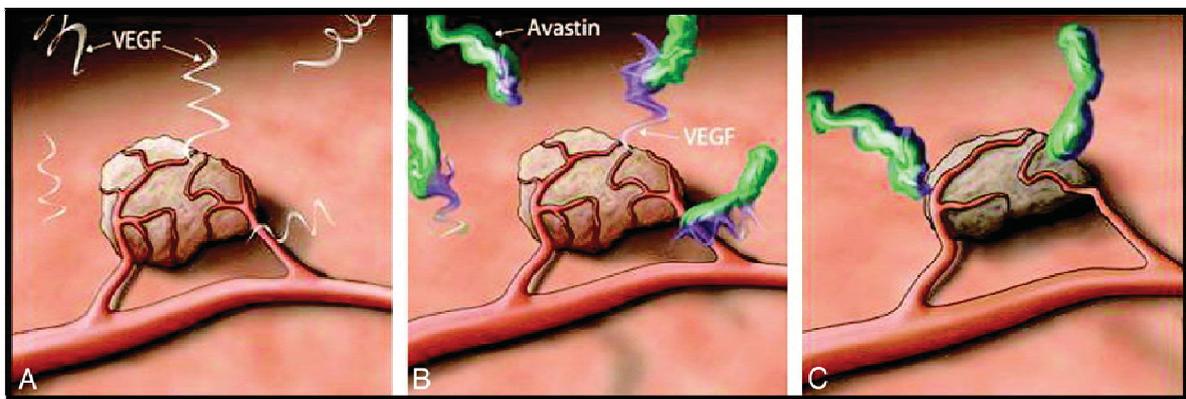


Figura 7. Esquema Ilustración del mecanismo del bevacizumab. A, tumor hipervascolar rodeado de proteína VEGF. B, bevacizumab se une al VEGF libre y reduce la concentración del VEGF libre. C, La reducción del VEGF disponible da lugar a una disminución del suministro de sangre al tumor y a la contracción del tumor.

Vacunas contra el cáncer

La vacunación terapéutica es un tipo de inmunoterapia que tiene por objetivo estimular al sistema inmune del paciente para que desarrolle una respuesta antitumoral. Las células tumorales durante el desarrollo tumoral experimentan mutaciones en su genoma, que posteriormente pueden dar lugar a sustituciones de aminoácidos en determinadas proteínas. Esto hace que estas células expresen neoantígenos (NA), que son detectados por el sistema inmune como no propios, lo que activa la inmunidad específica (mediada por linfocitos¹⁶). Recientes estudios han destacado la importancia de los NA para el reconocimiento de células anómalas por parte del sistema inmunitario, lo cual tiene un gran

potencial terapéutico. Con el fin de potenciar la actividad inmune frente a estos neoantígenos, el enfoque más reciente de la vacunación terapéutica en melanoma es el desarrollo de vacunas de células dendríticas. En un estudio de fase¹⁶, se desarrollaron vacunas de células dendríticas “personalizadas” para pacientes con estadio III de melanoma reseco. Se identificaron neoantígenos potenciales de las células tumorales, seleccionando aquellas más probables a desencadenar una respuesta inmune tumoral. A continuación, se obtuvieron células dendríticas maduras a partir de la sangre de los pacientes y se pusieron en contacto con los neoantígenos seleccionados, en presencia de citoquinas, de modo que las células dendríticas captaban los antígenos y los presentaban a través de los receptores del MHC. Cuando se administra la vacuna al paciente, las células dendríticas activan a los linfocitos T para que éstos desencadenen una respuesta inmune frente a las células tumorales. La vacunación terapéutica en esos pacientes aumentó la inmunidad antitumoral mediada por células T.

En el cáncer colorrectal los antígenos tumorales incluyen antígeno carcinoembrionario (CEA), MUC1 y NY-ESO-1. Existen varios estudios clínicos de vacunas contra el cáncer para el cáncer colorrectal, incluyendo:

- Estudio de fase III de Imprime PGG® en combinación con cetuximab administrado en sujetos con cáncer colorrectal tipo KRAS recurrente o progresivo.
- Ensayo de fase II de una vacuna basada en células dendríticas donde se utiliza el antígeno de cáncer NY-ESO-1, administrado en combinación con células T modificadas genéticamente para dirigirse al antígeno específico del cáncer NY-ESO-1.
- Ensayo de fase I de una vacuna que se dirige al antígeno HER2 en pacientes con cáncer metastásico, incluido el cáncer colorrectal.
- Ensayo de fase I de una vacuna peptídica personalizada para pacientes con cáncer colorrectal.
- Estudio en fase I de una vacuna NY-ESO-1 donde se utilizan células T modificadas genéticamente para dirigirse contra NY-ESO-1, y el inhibidor de punto de control ipilimumab (Yervoy®).
- Dos estudios piloto que probaron la vacuna GVAX en pacientes con cáncer colorrectal.

-

Terapia celular adoptiva

La terapia celular adoptiva es un tratamiento utilizado para potenciar al sistema inmunitario contra enfermedades tales como el cáncer e infecciones por ciertos virus. Se

toman muestras de células T de un paciente, se cultivan en el laboratorio y después de ser tratadas se devuelven al paciente para potenciar su sistema inmune contra el cáncer.

Estas células son capaces de proliferar in vivo y mantener funciones anti-tumorales a largo plazo. Linfocitos T endógenos infiltrantes del tumor o linfocitos T modificados genéticamente pueden ser transferidos para que expresen un receptor anti-tumoral. La terapia celular adoptiva implica un acondicionamiento previo del paciente con quimioterapia para producir linfodepleción e IL-2 a dosis altas tras la infusión de los linfocitos T anti-tumorales¹⁷. Se ha demostrado en ensayos clínicos que este tipo de terapia produce una respuesta clínica en el 40-72% de los pacientes, y un 40% de ellos experimentan respuesta duraderas. Sin embargo, su aplicación es limitada debido a su toxicidad.

Viroterapia contra el cáncer

La terapia con virus oncolíticos es un nuevo tipo de inmunoterapia que usa virus genéticamente modificados para destruir células cancerosas. Al comienzo de las investigaciones se intentaba reprimir la respuesta inmunitaria para que los virus tuvieran tiempo de actuar sobre las células tumorales antes de que fueran atacados por el sistema inmune al ser identificados como algo extraño. Hoy en día, la estrategia se centra en obtener virus transgénicos que potencien al sistema inmunitario a combatir el tumor.

Se están investigando varios virus oncolíticos procedentes de varias familias diferentes (virus del herpes, enterovirus, virus del sarampión y virus de la gripe entre otros) como terapias individuales o combinados con otros tratamientos anti-tumorales ya existentes en ensayos clínicos. El protocolo en viroterapia consiste en inyectar el virus en el tumor. El virus dirigido contra las células tumorales las infecta, replica su material genético dentro de las células cancerosas dando lugar a un ejército de clones víricos con capacidad de infectar otras células tumorales. Como resultado, el virus destruye las células tumorales (figura 8) saliendo al exterior en busca de otras células cancerosas para infectar al mismo tiempo que libera proteínas tóxicas para el tumor.

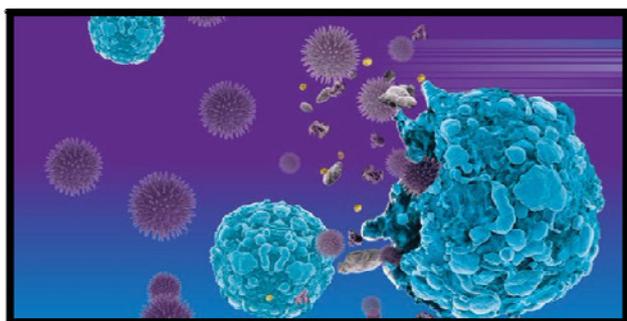


Figura 8. Destrucción de célula tumoral por virus oncolíticos saliendo al exterior en busca de otras células cancerosas.

El virus del sarampión manipulado (MV-NIS) se administró vía intravenosa a dos pacientes con mieloma múltiple que no respondían a otras terapias y sufrían varias

recurrencias de la enfermedad. En ensayo se llevó a cabo por científicos de la Clínica Mayo. El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas en la médula ósea, que también produce tumores en el esqueleto y tejidos blandos. Este cáncer normalmente responde a los fármacos estimulantes del sistema inmunitario, pero termina por superarlos y rara vez se cura. Ambas pacientes respondieron, mostrando reducción del cáncer de la médula ósea y de la proteína del mieloma. En el tratamiento de melanomas, en octubre de 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. aprobó la primera terapia con virus oncolíticos. El virus usado en el tratamiento se denomina Talimogene laherparepvec (Imlygic®) es un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado, generado por la supresión de la función de dos genes (ICP34.5 e ICP47) y la inserción de una secuencia codificante del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF). Se produce en células Vero por tecnología del ADN recombinante. Se puede inyectar T-VEC directamente en las áreas del melanoma que un cirujano no puede extirpar. Los pacientes reciben una serie de inyecciones hasta que no queda ninguna área de melanoma.

Discusión

La inmunoterapia del cáncer es un abordaje terapéutico que tiene por objetivo estimular al sistema inmunitario del paciente para que éste destruya las células tumorales.

La especificidad es una de las ventajas de esta terapia que hará que el daño a los tejidos sanos sea mínimo o la memoria inmunológica que una vez que el sistema inmune se ha potenciado convenientemente, será capaz de seguir reconociendo el tumor y destruirlo. En la historia de la Oncología ha habido numerosos intentos de aprovechar el sistema inmune contra los tumores, sin embargo los fármacos de los que disponíamos hasta ahora no tenían la suficiente eficacia para potenciar un importante estímulo del sistema inmune lo que hacía que su eficacia fuera limitada. Afortunadamente esta situación ha cambiado y en la actualidad poseemos una nueva generación de fármacos mucho más potentes que han cambiado la perspectiva de este tratamiento. La eficacia y novedoso mecanismo de acción de estos fármacos han motivado que algunas de las más prestigiosas revistas científicas como “Science” en el año 2013 dedicara su portada a lo que definía como el avance científico más importante del año, “Breakthrough of the Year”¹⁸. Cada año, los editores de Science eligen el mayor logro científico como el Avance del Año. El ganador de ese año fue la inmunoterapia del cáncer: aprovechar el sistema inmunológico para combatir los tumores. Durante décadas los científicos pensaban que tal enfoque a la terapia del cáncer debía ser posible, pero fue increíblemente difícil hacerlo funcionar.

Dado que la inmunoterapia ofrece un enfoque diferente de los tratamientos tradicionales, existe la posibilidad de sinergia con otros tratamientos tradicionales, como la quimioterapia, la radiación y la terapia hormonal. La combinación de diferentes métodos de tratamiento tiene un potencial revelador para optimizar los resultados del tratamiento. Realmente, la sinergia entre los agentes quimioterapéuticos y bloqueo de CTLA-4 se mostró en los modelos de tumor preclínico y justificó futuras investigaciones para determinar qué

específicas combinaciones quimioterapia-inmunoterapia pueden proporcionar efectos sinérgicos en un entorno clínico¹⁹. Además, los estudios preclínicos han demostrado que la radioterapia puede potenciar la eficacia sistémica de la inmunoterapia, mientras que la activación del sistema inmune innato y adaptativo puede mejorar la eficacia local de la radioterapia¹⁰. Por último, también es razonable combinar dos tipos de inmunoterapia basada en mecanismos complementarios de acción, pero la evidencia clínica de este enfoque espera la validación de ensayos clínicos adicionales²¹. Sin embargo, también hay algunos inconvenientes el fundamental es que puede tardar un tiempo en desarrollar su efecto ya que el sistema inmune debe prepararse para hacer frente al tumor.

La inmunoterapia a menudo provoca una respuesta tardía para la cinética tumoral tradicional con respecto a muchos métodos de tratamiento de cáncer aprobados, pero puede aumentar la supervivencia en ciertos tipos de cáncer. Puede provocar una mejor respuesta del sistema inmune si se implementa mientras el paciente tiene un grado razonable de inmunocompetencia, usualmente consistente con una menor carga tumoral. Además, puede ofrecer el potencial para los efectos clínicos duraderos y la sinergia con la combinación o las terapias subsecuentes.

Una tarea compleja tanto para los oncólogos como investigadores es encontrar un mecanismo que permita el proceso de datos o “Big Data” en los tratamientos oncológicos, ensayos clínicos y experimentos científicos. Hace algunos años la American Society of Clinical Oncology (ASCO) puso en marcha una iniciativa piloto llamado “CancerLinQ” para recopilar, analizar y procesar esa cantidad masiva de datos y así proporcionar información de calidad en tiempo real. El procesamiento masivo de datos está jugando un papel crítico en investigación y desarrollo. Al vincular al mundo clínico, los datos genómicos, proteómicos, inmunológicos, de estilo de vida y alimenticios entre otros; los investigadores están identificando nuevas vías de la enfermedad para mejorar y acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos. Si continuamos las tendencias haciendo investigación del cáncer, se requerirá la formación y el desarrollo de personas que saben cómo usar los datos procesables en el cáncer incluyendo a ingenieros y técnicos cualificados para solucionar el procesamiento de datos. El mayor acceso a datos genómicos sobre el cáncer ha aumentado las esperanzas para obtener rápidos avances contra la enfermedad, aunque muchos se preocupan por la capacidad de los médicos para utilizar eficazmente la información. En la actualidad hay más de 100 fármacos contra el cáncer, que trabajan bloqueando la acción de genes específicos y sus proteínas expresadas en las células cancerosas, así como agentes de inmunoterapia que movilizan el sistema inmune para eliminar las células cancerosas. Los pilares del tratamiento contra el cáncer durante décadas como la quimioterapia, radiación y cirugía ahora están siendo reemplazados por enfoques más precisos.

En resumen, la inmunoterapia es un método de tratamiento establecido para múltiples enfermedades oncológicas, abarcando numerosos tumores sólidos y neoplasias. Los enfoques inmunoterapéuticos son un pilar de las nuevas terapias contra el cáncer. El futuro de la inmunoterapia es altamente prometedor, pero precisa de equipos multidisciplinares como

médicos, cirujanos, oncólogos, genetistas, inmunólogos e ingenieros informáticos para acelerar el procesamiento de datos, los ensayos clínicos y la lucha contra el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

H IKEDA, “From immunosurveillance to tumor escape”, *Cancer immune editing, Nat Immunol* núm 3, 2002, pp 991–998.

C WANG, “Cancer after kidney transplantation in the United States”, *Am J Transplant*, núm 4 2004, pp 905–13.

F WOJNAROWSKA, “Melanomas in renal transplant recipients”, *Br J Dermatol* 2006, núm 154, pp 472–77.

A BURGI, S BRODINE Y S WEGNER, “Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals”, *Cancer*, núm 104, 2005, pp 1505–11.

P SHARMA Y S WEN, “CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma”, *Proc Natl Acad Sci USA*, núm 104, 2007, pp 3967–72.

L ZHANG Y D KATSARO, “Intratumor T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer”, *N Engl J Med*, núm 348, 2003; pp 203–13.

A AMIN, “High-dose interleukin-2: Is it still indicated for melanoma and RCC in an era of targeted therapies? *Oncology*, núm 27, 2013, pp 680–691.

GK ANTONY, “Interleukin 2 in cancer therapy”, *Curr Med Chem*, núm 17 2010, pp 3297–3302.

OJ FINN, “Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer”, *Ann Oncol*, núm 23, 2012, pp viii6–viii9.

RD SCHREIBER, “Natural innate and adaptive immunity to cancer” *Annu Rev Immunol*, núm 29, 2011, pp 235–271.

M DOSSET, “Analysis of spontaneous tumor-specific CD4 T-cell immunity in lung cancer using promiscuous HLA-DR telomerase derived epitopes: Potential synergistic effect with chemotherapy response” *Clin Cancer Res*, 2012; núm 18, pp 2943–2953.

G BINDEA, “Tumor immunosurveillance in human cancers”, *Cancer Metastasis Rev*, 2011, núm 30, pp 5–12.

CIMA, Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento, 2016.
<http://www.aemps.gob.es/cima/>.

E. D. DEEKS, “Pembrolizumab a review in advanced melanoma”, *Drugs*, 2016, núm 76, pp 375- 86.

Z ZHU, “The rapidly evolving therapies for advanced melanoma towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond”, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, núm 99, pp 91-9

B. M. CARRENO Y G. P. LINETTE, “Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells”, *Science*, 2015, núm 348, pp 803-8.

E. M. VERDEGAAL, “Adoptive cell therapy: a highly successful individualized therapy for melanoma with great potential for other malignancies” *Curr Opin Immunol*”, 2016, núm 39, pp 90-5.

R COONTZDEC, *Science's Top 10 Breakthroughs of 2013*.

JURE-KUNKEL M Y Girit E, “Synergy between chemotherapeutic agents and CTLA-4 blockade in preclinical tumor models”, *Cancer Immunol Immunother*”, 2013, núm 62, pp 1533–45.

A KALBASI Y N VAPIWALA, “Radiation and immunotherapy: a synergistic combination”, *J Clin Invest*, 2013, núm 123, pp 2756–63.

I MELLMA Y G DRANOFF,” *Cancer immunotherapy comes of age*”, *Nature*, 2011, núm 480, pp 480-89.