

LIBRO BLANCO

INMUNOTERAPIA

FRENTE AL

CÁNCER

Editado por:

África González y Juan José Lasarte

REINCA: Red de Inmunoterapia del Cáncer

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



AGENCIA
ESTATAL DE
INVESTIGACIÓN



LIBRO BLANCO

INMUNOTERAPIA

FRENTE AL

CÁNCER

Editado por:

África González y Juan José Lasarte

Con la colaboración de:

Irene Adán, Balbino Alarcón, Luis Álvarez-Vallina, Alberto Anel, Natalia Aptsauri,
Fernando Aranda, Belén Blanco, Pedro Berraondo, Elena Campos,
Inmaculada Creus, Margarita del Val, Cristina Eguizabal, Azucena González-Navarro,
Alena Gros, Ignacio Heras, Sandra Hervás-Stubbs, Alvaro Lasarte, Miguel López Botet,
Teresa Lozano, Ignacio Melero, Isabel Marzo, Aura Muntasell, Paco Ruiz Cabello,
David Sancho, Pablo Sarobe, Rosana Simón, Antonio Tapia, Álvaro Teijeira,
Marisa Toribio, Mireia Uribe y Hisse van Santen.

REINCA: Red de Inmunoterapia del Cáncer
Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades





II Libro Blanco de Inmunoterapia en Cáncer

Editado por: África González y Juan José Lasarte

Ilustraciones: realizadas con Biorender.com

Imágenes de la portada generadas por IA

Este libro ha sido elaborado con financiación pública y su distribución es gratuita. No está destinado a la venta y no persigue fines lucrativos. Su propósito es fomentar el acceso abierto al conocimiento y promover su difusión sin restricciones

Financiación: Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades

Tipo de proyecto: MCIN: Redes de Investigación, RED TEMÁTICA

Código de Proyecto: RED2022-134831-T

Título: "RED DE INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER"

Año: 2025

ISBN: 979-13-991203-8-7

Depósito Legal:



Este manuscrito corresponde a una revisión del primer "Libro Blanco" sobre *Inmunoterapia frente al Cáncer* realizado en 2017. Mucho se ha avanzado desde entonces y la red REINCA ha pretendido actualizar los conocimientos, tecnología y grupos de investigación que trabajan en este campo.

Los objetivos principales de este "II Libro Blanco" sobre *Inmunoterapia frente al Cáncer* han sido analizar la importancia del sistema inmunitario en la respuesta frente al cáncer y realizar una revisión de los distintos tratamientos de inmunoterapia que existen y que se están utilizando actualmente para el tratamiento de distintas neoplasias. Al mismo tiempo, hemos querido actualizar el mapa geográfico de la investigación de la inmunoterapia frente al cáncer en España, identificando los diferentes grupos de investigación y sus líneas de trabajo.

Además de describir las distintas terapias que hoy en día se están utilizando para el tratamiento de pacientes con cáncer, como el uso de microorganismos, citocinas, anticuerpos monoclonales específicos frente al tumor o aquellos que inhiben puntos de control (*check point inhibitors*), linfocitos modificados genéticamente con receptores químéricos (terapia CAR, *chimeric antigen receptor*) o receptores del linfocito T (TCR) transgénicos, hasta las combinaciones actuales con quimio-inmunoterapia, se ha realizado una recopilación de nuevas terapias en desarrollo, con el objetivo de plasmar las perspectivas de la inmunoterapia en un futuro próximo. La intención de todos es que el cáncer sea una enfermedad curable, o en el peor de los casos, una enfermedad crónica, pero no letal.

La realización de este II Libro Blanco ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades a través de su apoyo a la constitución de la REd de INmunoterapia del CAncer (REINCA), RED2022-134831-T. Esta red reúne a investigadores de varios centros nacionales de investigación con el objetivo de fomentar el descubrimiento y la utilización de métodos de inmunoterapia para tratar el cáncer. Se ha contado además con la participación de expertos que lideran ensayos clínicos con los nuevos tratamientos de inmunoterapia, así como de asociaciones científicas relacionadas con la Inmunología y el Cáncer, junto a profesionales de distintas empresas farmacéuticas.

Este libro ha sido escrito por Juan José Lasarte y África González Fernández con la ayuda de los integrantes de la REINCA:

Irene Adán, Balbino Alarcón, Luis Álvarez-Vallina, Alberto Anel, Natalia Aptsauri, Fernando Aranda, Belén Blanco, Pedro Berraondo, Elena Campos, Margarita del Val, Cristina Eguizabal, Azucena González-Navarro, Alena Gros, Ignacio Heras, Sandra Hervás-Stubbs, Alvaro Lasarte, Miguel López Botet, Teresa Lozano, Ignacio Melero, Isabel Marzo, Aura Muntasell, Paco Ruiz Cabello, David Sancho, Pablo Sarobe, Rosana Simón, Álvaro Teijeira, Marisa Toribio, Mireia Uribe, Hisse van Santen,

Especialmente agradecemos la colaboración de la Universidad de Navarra y el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) por su ayuda en la coordinación de la Red REINCA (www.reinca.es).

SUMARIO

1. Prólogo: Inmunoterapia frente al cáncer	13
1.1. Antecedentes	14
2. Introducción al cáncer	17
2.1. Qué es el cáncer	17
2.2. "Hallmarks" del cáncer	18
2.3. División celular y mutaciones asociadas a cánceres	19
2.4. Biomarcadores tumorales	20
2.5. Metabolismo de las células tumorales	20
2.6. Progresión tumoral	22
2.7. Invasión	24
2.8. Metástasis	25
3. Sistema inmunitario y cáncer	27
3.1. Antecedentes	27
3.2. Respuesta inmunitaria innata como primera línea de defensa	29
3.3. Respuesta inmunitaria adaptativa frente al cáncer	33
3.4. Inflamación y microambiente tumoral	36
3.5. Respuesta inmunitaria frente al cáncer (humoral y celular)	38
3.5.1. Respuesta humoral frente al cáncer	38
3.5.2. Respuesta celular frente al cáncer	39
3.6. Equilibrio tumor-Inmunidad	41
3.7. Mecanismos de Tolerancia y autoinmunidad	43
3.7.1. Tolerancia	43
3.7.2. Autoinmunidad	45
3.8. Mecanismos de escape de las células tumorales	45
4. Inmunoterapia	47
4.1. Introducción a los tipos de Inmunoterapia	47
4.2. Empleo de microorganismos frente a cáncer	49
4.2.1. Bacterias	49
4.2.1.1. Historia	50
4.2.1.2. Mecanismo de acción y ejemplos	51
4.2.1.3. Perspectivas futuras de la terapia con bacterias	54
4.2.2. Virus oncolíticos	55
4.2.2.1. Historia	55
4.2.2.2. Mecanismos de acción y ejemplos	56
4.2.2.2.1. VO basados en VHS-1	56
4.2.2.2.2. VO basados en adenovirus	56
4.2.2.3. Perspectivas futuras	57
4.2.3. Virus no oncolíticos	58
4.2.3.1. Historia	58
4.2.3.2. Mecanismos de acción y ejemplos	58
4.2.3.2.1. Vectores basados en adenovirus	59
4.2.3.3. Perspectivas futuras	61

4.3. Citocinas en terapia anti-tumoral	62
4.3.1. Introducción	62
4.3.2. El papel de las citocinas en el microambiente tumoral	62
4.3.3. Principales familias de citocinas relevantes en oncología	62
4.3.4. Terapias basadas en citocinas	63
4.3.5. Desafíos y perspectivas futuras.....	63
4.3.6. Conclusiones	64
4.4. Adyuvantes en terapia anti-tumoral	65
4.4.1. Historia.....	65
4.4.2. Mecanismo de acción de los adyuvantes y ejemplos	66
4.4.3. Perspectivas futuras de los adyuvantes	67
4.5. Anticuerpos monoclonales	67
4.5.1. Historia.....	67
4.5.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	68
4.5.3. Anticuerpos específicos anti-tumorales	71
4.5.4. Anticuerpos monoclonales dirigidos frente a puntos de control inmunitario.....	72
4.5.5. Anticuerpos conjugados con fármacos: transportadores de precisión	75
4.5.6. Perspectivas futuras.....	76
4.6. Anticuerpos bi-triespecíficos.....	77
4.7. Vacunas anti-tumorales	83
4.7.1. Historia.....	83
4.7.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	83
4.7.3. Perspectivas futuras.....	86
4.8. Células dendríticas	87
4.8.1. Historia	87
4.8.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	89
4.8.3. Perspectivas futuras.....	92
4.9. Terapia Celular adoptiva con TILs	93
4.9.1. Historia.....	93
4.9.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	94
4.9.3. Perspectivas futuras.....	97
4.10. Células CAR-T y TCR-T.	99
4.10.1. Historia	99
4.10.2. Mecanismo de acción y ejemplos	103
4.10.3. Perspectivas futuras.....	105
4.11. CAR-NK.....	106
4.11.1. Historia.....	106
4.11.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	106
4.11.3. Perspectivas futuras.....	108
4.12. Células madre multipotentes y pluripotentes.....	109
4.12.1. Historia y mecanismo de acción.....	109
4.12.2. Aplicaciones clínicas.....	111
4.12.3. Perspectivas futuras.....	113
4.13. Linfocitos T reguladores.	114
4.13.1. Historia.....	114
4.13.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	115
4.13.3. Perspectivas futuras.....	117
4.14. Avances en terapia del microambiente tumoral	119
4.14.1. Historia.....	119
4.14.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	120
4.14.3. Perspectivas futuras.....	123
4.15. Nanotecnología en terapia anti-tumoral.....	124
4.15.1. Historia.....	124
4.15.2. Mecanismo de acción y ejemplos.....	125
4.15.3. Perspectivas futuras.....	127

4.16. Desafíos y manejo de las Toxicidades en Inmunoterapia.....	128
4.16.1. Historia.....	128
4.16.2. Mecanismo de acción	129
4.16.3. Perspectivas futuras.....	131
4.17. Conclusiones.....	132
5. Glosario de términos	135
6. Anexos	141
6.1. Incidencia y mortalidad por cáncer.....	141
6.2. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia (internacional)	142
6.3. Ensayos clínicos de inmunoterapia (España)	153
6.4. Cien grupos de investigación en Inmunología y Cáncer en España.....	154
7. Bibliografía	169

FIGURAS

Figura 1. Imagen del Dr. William Coley.....	14
Figura 2. Interacción entre un Linfocito T y una célula dendrítica	15
Figura 3. Célula de cáncer de pulmón dividiéndose	17
Figura 4. Características tumorales adicionales a las 6 iniciales propuestas por los investigadores (12).	18
Figura 5. Metabolismo tumoral.....	21
Figura 6. Interacción de células tumorales y células Inmunitarias durante la progresión tumoral.....	23
Figura 7. Tumores primarios y lugares más frecuentes para sus metástasis.....	26
Figura 8. Se muestra una célula NK llevando a cabo citotoxicidad dependiente de anticuerpo.....	29
Figura 9. Se muestran algunos TLRs con sus ligandos y sus vías de señalización (31).....	30
Figura 10. Presentación antigénica	31
Figura 11. Imagen de células dendríticas en cultivo	32
Figura 12. Preparación y administración de vacunas DC que se han probado previamente en ensayos clínicos y que todavía se están investigando en la actualidad	32
Figura 13. Desarrollo y diferenciación de los linfocitos T tras la estimulación antigénica.....	35
Figura 14. Inflamación y microambiente tumoral	38
Figura 15. Estructura de un anticuerpo.	39
Figura 16. Células inmunitarias en el microambiente tumoral.....	41
Figura 17. Ciclo Inmunidad-cáncer (Adaptado de (50)).	42
Figura 18. Esquema de estrategias de evasión y progresión tumoral.....	46
Figura 19. Desarrollo de los anticuerpos monoclonales	48
Figura 20. Bacterias modificadas para inmunoterapia.....	53
Figura 21. Virus oncolíticos.	57
Figura 22. Vectores virales no oncolíticos representativos.	60
Figura 23. Aprobaciones de la FDA para inmunoterapias frente al cáncer	64
Figura 24. Vacunas licenciadas y adyuvantes utilizados a lo largo del tiempo.	65
Figura 25. Técnica de generación de anticuerpos monoclonales.	68
Figura 26. Mecanismos de acción de los anticuerpos.	69
Figura 27. Tipos de anticuerpos monoclonales: murino, químérico, humanizado y humano.	70
Figura 28. Producción de anticuerpos.	71
Figura 29. Presentación antigénica.	73
Figura 30. PD-1 en la activación linfocitaria.	74
Figura 31. Inhibidores de puntos de control inmunitario en distintos tipos de cánceres	75
Figura 32. Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos T	77
Figura 33. Anticuerpos biespecíficos (BsAb) y triespecíficos (TsAb) aprobados o en desarrollo clínico.	78
Figura 34. Proceso de maduración de la célula dendrítica para estimular a un linfocito T.	87
Figura 35. Ontogenia de subpoblaciones de células dendríticas humanas.	88
Figura 36. Las células dendríticas convencionales de tipo 1 (cDC1).	89
Figura 37. Generación de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) para transferencia adoptiva.	95
Figura 38. Categorías de antígenos tumorales reconocidos por TILs.	96
Figura 39. Receptor TCR clásico y receptor químérico CAR.	100
Figura 40. Diseño de la generación de CAR según motivos y funciones intracelulares de células NK.	101
Figura 41. Procedimiento de producción autóloga de CAR-T.	104

Figura 42. Diferentes tipos de células madre	109
Figura 43. Proceso de ontogenia y selección tímica de linfocitos T.	115
Figura 44. Acción supresora de las células T reguladoras	116
Figura 45. Estrategias en experimentación para inhibir la acción de las células T reguladoras.	118
Figura 46. La matriz extracelular reduce la eficacia de las terapias antitumorales.	121
Figura 47. Efecto del metabolismo tumoral en las células de sistema inmunitario.	122
Figura 48. Células inmunitarias en el microambiente tumoral: Efectos antitumorales o inmunosupresores.	123
Figura 49. Impacto de la nanomedicina en la inmunoterapia frente al cáncer.	127
Figura 50. Posibles toxicidades causadas por una tormenta de citocinas.	131
Figura 51. Retos de la Inmunoterapia del cáncer y posibles terapias combinadas	133
Figura 52. Número estimado de la incidencia de los distintos tumores en España por tipo tumoral, 2025. ..	141
Figura 53. Resumen de algunos de los ensayos clínicos en fase de reclutamiento en España y, distribuidos por órganos y tejidos.....	153
Figura 54. Nube de palabras del II Libro blanco (Realizado con Wordclouds.com.).....	177

TABLAS

Tabla 1. Listado de oncogenes y genes supresores de tumores, asociados a diversos tipos de cánceres.	19
Tabla 2. Respuestas inmunitarias innata y adaptativa	28
Tabla 3. Resumen de los componentes humoral y celular de la respuesta inmunitaria adaptativa	33
Tabla 4. Bacterias, disbiosis y mecanismos implicados en distintos tipos de cánceres.	51
Tabla 5. Ejemplo de Adyuvantes aprobados para uso en vacunas humanas.....	66
Tabla 6. Tipos de adyuvantes que existen, sobre qué receptor actúan y tipo de respuesta inmunitaria que inducen.	67
Tabla 7. Ejemplos de algunos AcMcs con su antígeno diana, indicación tumoral y fecha de aprobación.	72
Tabla 8. Tipos de ADCs: anticuerpo, fármaco, diana y aplicaciones clínicas	76
Tabla 9. Tipos de T cell engagers aprobados.	81
Tabla 10. Resumen de CAR-T de segunda generación aprobados, y sus principales características	102
Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos	143



1. PRÓLOGO:

INMUNOTERAPIA FREnte AL CÁNCER

Uno de los principales avances que está transformando el panorama de los tratamientos contra distintos tipos de cánceres, es la inmunoterapia. Esta innovadora estrategia utiliza el propio sistema inmunitario del paciente, o componentes del mismo, para identificar y atacar células cancerígenas, ofreciendo nuevas esperanzas y posibilidades en el combate de estas enfermedades.

Dentro del concepto de inmunoterapia se incluyen muchos tipos de estrategias terapéuticas (uso de microorganismos, citocinas, anticuerpos monoclonales (AcMcs), vacunas, distintos tipos de terapia celular), que tratan de eliminar las células tumorales empleando elementos del sistema inmunitario, así como aquellos que tratan de restaurar o intensificar la capacidad de respuesta del propio organismo para combatir el cáncer. La inmunoterapia puede actuar por tanto a distintos niveles, para eliminar directamente a una célula tumoral, activar a componentes inmunitarios antitumorales (humorales y celulares), o bloquear señales presentes en el ambiente tumoral que inhiben una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz, entre otros.

La utilización de AcMcs específicos frente a un tumor o factores necesarios para su crecimiento, o frente a moléculas co-estimuladoras o co-inhibidoras (moléculas implicadas en la regulación del sistema inmunitario como PD-1, PDL-1 y CTLA-4, denominados **check point inhibitors**), así como la terapia celular con linfocitos T modificados genéticamente con **receptores químéricos** (terapia CAR, del inglés, *chimeric antigen receptor*), han supuesto una verdadera

revolución reciente en la Inmunoterapia del cáncer. De hecho, la revista Science habló de la “Inmunoterapia del cáncer” como la Revelación del año 2013 en reconocimiento a los progresos logrados en esta área, sobre todo con AcMcs dirigidos frente a puntos de control linfocitario (1).

Desde ese año, ha habido un incremento exponencial de las nuevas indicaciones de este tipo de anticuerpos en diversos tipos de cáncer, tales como el carcinoma de pulmón, renal, urotelial, o linfoma de Hodgkin, entre muchos otros. Las combinaciones de estas modalidades de Inmunomodulación, junto con las vacunas de nueva generación y las estrategias de terapia celular basadas en linfocitos T modificados genéticamente, están siendo actualmente empleadas en numerosos pacientes, con extraordinarios resultados.

El éxito de la inmunoterapia en el tratamiento de algunos tipos de cáncer avanzado ha desvelado el potencial del sistema inmunitario en el control de esta enfermedad. Su utilización, en combinación con las denominadas terapias dirigidas y otros tratamientos convencionales, como la quimioterapia o radioterapia, está cambiando radicalmente la práctica clínica actual. Ha comenzado una nueva era en el tratamiento de los cánceres que persigue la generación de respuestas clínicas de larga duración y transformación del cáncer en una enfermedad curable. Este es el deseo de tod@s l@s inmunólogo@s básic@s y clínic@s que trabajan para comprender las bases de esta enfermedad.

1.1. ANTECEDENTES

La primera relación del sistema Inmunitario con el cáncer fue apreciada por **Rudolf Virchow**, un patólogo alemán que publicó la infiltración de células inmunitarias en varios tipos de tumores (revisado en (2)). Posteriormente, la relevancia de una respuesta inmunitaria frente al cáncer fue intuida por el cirujano **William B. Coley** al observar la recuperación de un paciente con cáncer inoperable de cuello después de padecer una infección bacteriana (erisipela). Ante la sospecha de que la bacteria fuera la causa de la regresión del tumor, este médico americano decidió administrar preparados bacterianos y endotoxinas (toxina de Coley) a pacientes con tumores en estadios muy avanzados, con cierto éxito (3). Gracias a su trabajo innovador, Coley llegó a ser conocido como el **“Padre de la Inmunoterapia”**. Sin embargo, durante su vida, Coley fue criticado a menudo por la falta de consistencia en sus métodos de tratamiento y seguimiento de pacientes, y muchos colegas no podían creer sus impresionantes resultados.

Otros investigadores comenzaron a estudiar si otros microorganismos pudieran inducir un efecto similar, llevándose a cabo estudios con el bacilo de Calmette Guérin (BCG). El Dr. Lloyd Old mostró cómo ratones que habían sido infectados con BCG, eran resistentes al crecimiento de tumores. Otras investigaciones, llevarían a que en 1976 se aprobara por la agencia americana FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) un tratamiento basado en la administración de estas bacterias como terapia para el cáncer superficial de vejiga (revisado en (4)).

En el año 1975 se publica un trabajo en *Nature* que cambiará para siempre la Inmunología (5). La generación de AcMcs mediante la técnica de desarrollo de hibridomas por los **Dres. César Milstein y Georges Köhler**, inicia la **Inmunología moderna**. Ya es posible desarrollar técnicas de diagnóstico más fiables, purificar compuestos, llevar a cabo diagnóstico *in vivo* de localización tumoral y terapias dirigidas a los tumores. Sin embargo, el gran boom que se pensaba que iban a ser los anticuerpos en terapia no fue tal en sus inicios, ya que los primeros anticuerpos desarrollados eran de origen murino, lo que ocasionaba respuestas inmunitarias frente a ellos. La ingeniería genética permitiría cambiarlos y hacerlos químéricos, humanizados, y más tarde se lograrían los primeros AcMcs totalmente humanos (a partir de animales transgénicos o empleando fagos recombinantes). Se inicia un extraordinario desarrollo de los AcMcs para su empleo con distintas finalidades, incluyendo terapias dirigidas frente a células tumorales, frente a factores de crecimiento, frente a receptores de factores de crecimiento, unidos a fármacos, etc.

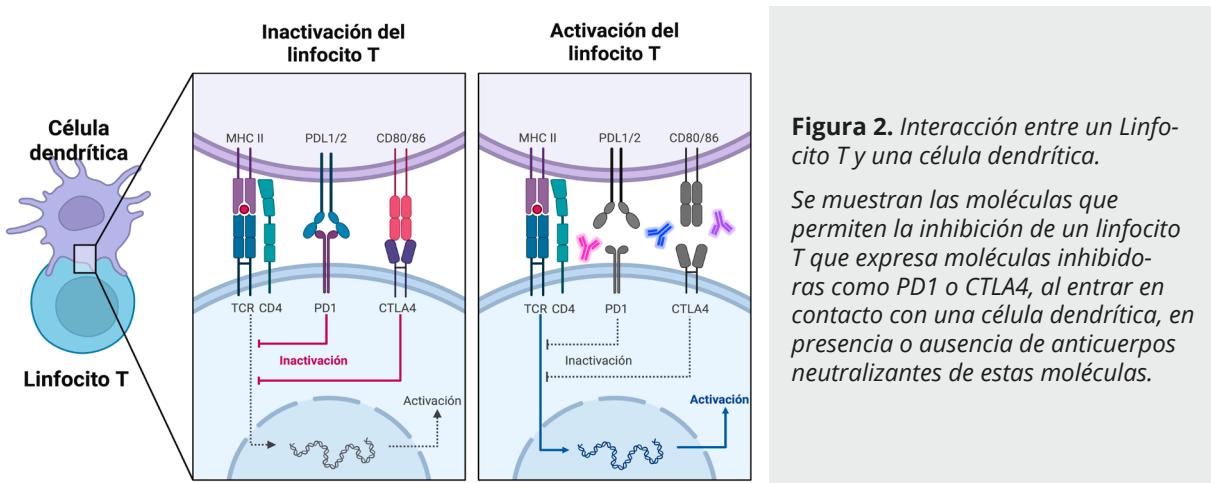
En esta época, la cirugía, radioterapia y quimioterapia adquirieron una mayor popularidad, ante unos resultados más alentadores y eficaces frente al cáncer, comparado con la baja eficacia clínica de tratamientos que potenciaban la respuesta inmunitaria. Durante tres décadas se fueron publicando resultados de numerosos ensayos clínicos de pacientes con melanoma tratados con interleucina 2 (IL-2), interferón alfa (IFN α) o vacunas terapéuticas con péptidos específicos, capaces de inducir una respuesta citotóxica frente al tumor (sobre todo de los grupos liderados por los Dres. Atkins, M., Kirkwood J. M. y Rosenberg S. A), pero todos ellos con escaso éxito.

No fue hasta mediados de los años noventa cuando la **inmunoterapia celular** frente al cáncer empezó a considerarse como una estrategia terapéutica válida. En estos años fueron muy interesan-



Figura 1. Imagen del Dr. William Coley, Jefe de la Unidad de Sarcoma Óseo del Hospital Memorial de Nueva York, el primer hospital oncológico de Estados Unidos.

tes los estudios con células dendríticas, así como el descubrimiento de la relevancia de moléculas de co-estímulo (CD28) y co-inhibición (CTLA-4 o CD152, del inglés, *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) expresadas en los linfocitos T en la respuesta inmunitaria. La interacción de estas moléculas con sus receptores en células dendríticas (CD80 y CD86) forma parte de un sistema de control inmunitario (o “immune checkpoints”), diseñado como un mecanismo de protección de nuestro organismo para inhibir respuestas incontroladas (Figura 2).



Los buenos resultados preclínicos obtenidos sobre el papel de CTLA-4 en el cáncer por el **Dr. James P. Allison** y colaboradores (6), permitieron realizar un salto traslacional de la fase preclínica a la investigación clínica. El anticuerpo anti-CTLA-4 (ipilimumab) fue aprobado por la FDA en 2011. Su rápida aprobación fue debida al beneficio clínico observado en pacientes con melanoma metastásico tratados con este nuevo medicamento, comparado con otras terapias (7, 8). Expertos del consorcio americano de inmunoterapia del cáncer (CIC) establecieron unos nuevos criterios para evaluar la eficacia clínica de estos medicamentos, así como sus posibles efectos secundarios (inmunotoxicidad), los cuales diferían de los efectos adversos relacionados con la quimioterapia o la radioterapia convencional.

Se identificaron otros “immune checkpoints” como el PD-1 (del inglés, *Programmed Cell Death Protein 1*) por el **Dr. Tasuku Honjo**, así como su ligando PDL-1 o CD274 (del inglés, *Programmed Cell Death Protein 1-ligand*) (9), desarrollándose AcMcs frente a ellos. El uso de AcMcs para su bloqueo (pembrolizumab/nivolumab frente a PD-1 y atezolizumab, avelumab y durvalumab frente a PD-L1) han mostrado un gran éxito clínico en melanoma metastásico y otros tumores muy agresivos como el carcinoma de pulmón, vejiga, linfoma de Hodgkin, cáncer urotelial, carcinoma de células Merkel y otros, bien empleados solos o combinados con otros tratamientos (quimioterapia, inhibidores de factores de crecimiento, diversos AcMcs), que se han asociado con una mayor supervivencia.

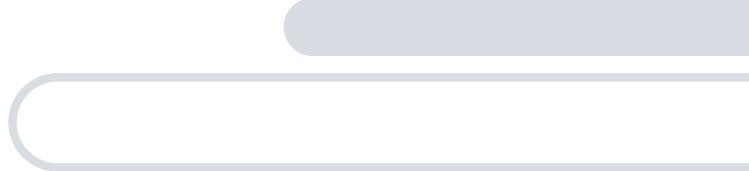
La gran relevancia de esta **inmunoterapia dirigida frente a los puntos de control** llevó a los Dres. Honjo (por sus estudios sobre el PD-1), y Allison (por los del CTLA-4), a recibir el premio Nobel en 2018. Actualmente se está llevando a cabo el desarrollo clínico de nuevos anticuerpos que modulan moléculas clave en la regulación de la respuesta inmunitaria como LAG-3, TIM-3 o BTLA, por lo que es previsible que la inmunoterapia con anticuerpos u otros fármacos dirigidos frente a estas moléculas, tengan una gran relevancia en la terapia antitumoral en un futuro próximo.

La inmunoterapia con la **citocina IL-2** y también la terapia celular adoptiva con **linfocitos infiltrantes del tumor**, fue desarrollada por el **Dr. Rosenberg**, con resultados variables. Otra aproximación mucho más exitosa fue a finales de los años 80, la del diseño de receptores químéricos (CAR, del

inglés *chimeric antigen receptor*), empleando dominios variables de los anticuerpos unidos al receptor de la célula T, permitiendo que linfocitos T modificados genéticamente puedan reconocer y destruir directamente a las células diana. El desarrollo de estas **células CAR-T**, ha sido otra gran revolución en el campo de la terapia personalizada de tumores hematológicos (leucemias, linfomas y mielomas), y se abre un futuro muy esperanzador para otros tipos de cánceres como los sólidos, así como frente a otras patologías (autoinmunitarias, infecciosas, trasplantes). De hecho, recientemente se ha empleado la terapia CAR frente a CD19 en pacientes con lupus eritematoso sistémico con éxito (10). Desde los CAR-T de primera generación a los actuales, se ha ido avanzando en mejorar la eficacia y persistencia de las células, disminuir efectos secundarios y adecuar la terapia al paciente que más lo necesita.

En los siguientes apartados de este libro profundizaremos en aspectos básicos de estas nuevas terapias, sus mecanismos de acción, sus potencialidades, limitaciones y sus perspectivas futuras en el diseño de terapias antitumorales más eficaces. Pero antes de ello, introduciremos algunos aspectos importantes relacionados con el desarrollo del proceso tumoral, que pueden tener relevancia para el desarrollo de las estrategias de inmunoterapia.





2. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER

2.1. QUÉ ES EL CÁNCER

Los cánceres o tumores malignos son enfermedades producidas por la división incontrolada de células que forman parte de nuestro organismo y sufren alguna alteración genética y/o epigenética. Al contrario que las células normales que tienen una muerte programada una vez finalizada su función, las células tumorales desarrollan mecanismos para dividirse sin límite, evitar los procesos de muerte celular programada (apoptosis) e invadir nuevos tejidos y órganos con graves consecuencias.

Además de diferir en el ciclo celular, las células tumorales se diferencian de las células normales en su morfología, propiedades de la membrana celular, interacción con otras células, estructura de su citoesqueleto, secreción de proteínas específicas y la expresión de determinados genes asociados con el desarrollo del tumor.

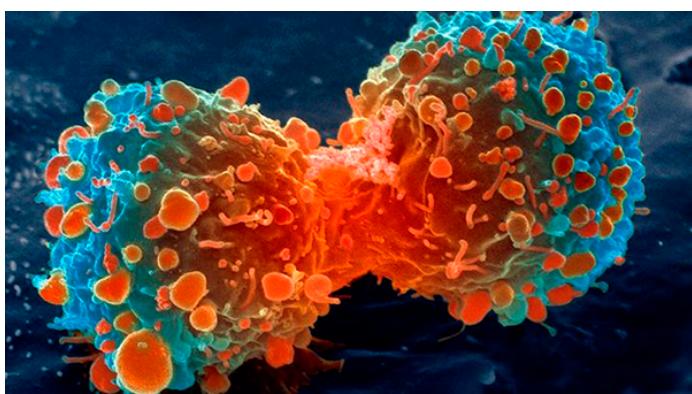


Figura 3. Célula de cáncer de pulmón dividiéndose.

(Imagen de galería de Steve Gschmeissner).

(<https://theworldcloseup.com>)

Los cánceres se clasifican en función de su origen celular. Pueden proceder de:

- células epiteliales (**carcinomas**) que forman el tejido que recubre la mayoría de nuestros órganos (pulmón, mama, estómago, colon, ovario y próstata),
- células que constituyen los huesos, músculos o vasos sanguíneos (**sarcomas**),
- células hematológicas (médula ósea - sangre) (**leucemias**),
- células hematológicas localizadas en el sistema linfático (**linfomas**)
- Melanocitos (**melanomas**).

La distinta procedencia de los tumores puede tener relevancia en el desarrollo de un microambiente tumoral específico, que en muchos casos se convierte en entorno hostil, inmunosupresor, que dificulta la acción del sistema inmunitario.



2.2. "HALLMARKS" DEL CÁNCER

En el año 2000 los investigadores **Hanahan y Weinberg** publicaron un trabajo en la revista *Cell* sobre las señas de identidad ("**Hallmarks**") del cáncer" (11) donde plantearon que las células tumorales se caracterizarían por 6 aspectos comunes a todas ellas:

1. Capacidad de proliferación mantenida
2. Evadir la supresión de crecimiento
3. Resistir a la muerte celular
4. Tener inmortalidad replicativa
5. Inducir angiogénesis
6. Capacidad de invasión y metástasis

En el 2011, revisaron dicho trabajo, e incrementaron el número de características de las células tumorales incluyendo aspectos en la base del cáncer como la inestabilidad genómica-mutaciones y la inflamación promovida por el tumor, así como dos características adicionales (12): la desregulación celular energética y la evasión del sistema inmunitario (Figura 4).

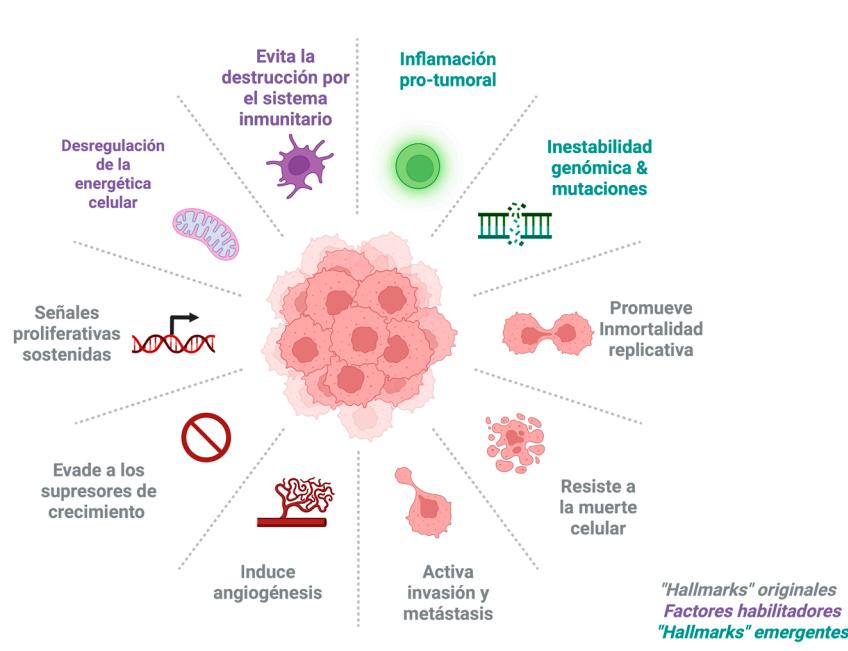


Figura 4. Características tumorales adicionales a las 6 iniciales propuestas por los investigadores (12).

Esta clasificación no está exenta de críticas; algunos autores consideran que algunas de estas características también pueden encontrarse en células de tumores benignos, y que por lo tanto no serían del todo definitorias de las células cancerosas (13). Otros plantean una visión alternativa a este concepto para entender el cáncer como una enfermedad basada en el tejido y no tanto en la célula tumoral de forma individual (14).



2.3. DIVISIÓN CELULAR Y MUTACIONES ASOCIADAS A CÁNCERES

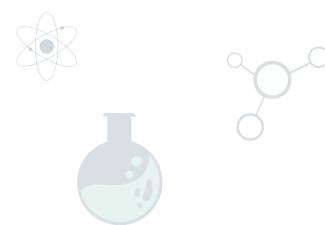
Las células de nuestro organismo al dividirse dan lugar a dos células iguales con la misma información genética en su núcleo. En este proceso se producen a veces **mutaciones** (alteraciones en la copia del ADN) que afectan a genes que codifican proteínas implicadas en el control de los procesos de proliferación celular, de modo que su alteración desencadena una división incontrolada. Estos genes son claves en el desarrollo de tumores porque pueden activar señales para que se produzca una división celular (proto-oncogenes) o para inhibir el ciclo celular (genes supresores de tumores).

Muchas de las mutaciones descritas en las secuencias de genes que codifican factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, proteínas de vías de señalización que participan en el ciclo celular o factores de transcripción asociados al proceso de división celular, han sido asociadas a numerosos tumores (15).

ONCOGENES	GENES SUPRESORES DE TUMORES
HER2/NEU (cánceres de mama, estómago, ovario)	Rb (retinoblastoma, cánceres de pulmón, próstata y mama)
BCR/ABL (leucemia mieloide crónica)	P53 (cánceres de cerebro, mama, y hepatocarcinoma)
EGFR (cáncer de cuello)	APC (cánceres colo-rectal y de pulmón)
VEGF (cánceres colo-rectal, mama, riñón)	BRCA1 (cánceres de mama y ovario)
VEGFR (cánceres de riñón, estómago, pulmón)	NK4 (cáncer de riñón)
BRAF (melanoma, cáncer de riñón)	PTEN (cánceres de cerebro, melanoma, próstata, y pulmón)
KRAS (cáncer de páncreas)	P16 (melanoma, cáncer de páncreas, cerebro, próstata)

Tabla 1. Listado de oncogenes y genes supresores de tumores, asociados a diversos tipos de cánceres.

Existen muchos procesos genéticos y epigenéticos asociados con el cáncer. La mayoría de estas alteraciones moleculares incluyen mutaciones (como las que ocurren en el gen KRAS en cánceres de páncreas y pulmón), pero también puede haber traslocación, fusión, amplificación y delección de genes, así como modificaciones postranscripcionales y cambios epigenéticos, que dan lugar al inicio de una displasia, progresión a tumor o a un proceso de metástasis. Estas alteraciones han sido utilizadas no solo para el diagnóstico de tumores, sino también como dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos que inhiben las alteraciones moleculares resultantes de las mutaciones que ocurren en las células tumorales (16).



2.4. BIOMARCADORES TUMORALES

Las células tumorales pueden expresar moléculas que pueden ser consideradas **biomarcadores**, bien por encontrarse sobre-expresadas, expresar antígenos comunes de etapas fetales, ser específicos de un tumor concreto o expresar neoantígenos (nuevos, generados por mutaciones). Algunos de estos biomarcadores pueden medirse en sangre, orina, u otros tejidos y pueden ayudar en el diagnóstico del tipo de cáncer, en su pronóstico y seguimiento, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que no todos los biomarcadores tumorales son específicos de cáncer, ya que algunos de ellos también pueden estar elevados en otras patologías.

Se distinguen dos tipos de biomarcadores tumorales:

- **Antígenos Específicos del Tumor (TSA, del inglés, *tumor specific antigen*):** son moléculas que se expresan de manera anormal en las células cancerosas y que generalmente no se encuentran en tejidos normales o se expresan en cantidades mucho menores en ellos. Los TSA son altamente específicos para un tipo particular de cáncer y, a menudo, se utilizan para el diagnóstico y el seguimiento de ese tipo de cáncer específico. Ejemplos de TSA incluyen el antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata, el antígeno carcinoembriionario (CEA) para varios tipos de cáncer, como el de colon y el de pulmón, y el CA-125 para el cáncer de ovario.
- **Antígenos Asociados al Tumor (TAA, del inglés, *tumor associated antigens*):** se expresan también en células normales, aunque suelen hacerlo en concentraciones más altas en las células cancerosas o se expresan de manera diferente. Ejemplos de TAA incluyen el CA 15-3 y CA 27.29 para el cáncer de mama, y el CA 19-9 para el cáncer de páncreas. Los TAA son menos específicos que los TSA y pueden estar presentes en varios tipos de cáncer, lo que los hace útiles para detectar la presencia de cáncer en general, pero menos útiles para identificar un tipo específico de cáncer.

Esta diferenciación tiene relevancia a la hora de desarrollar inmunoterapias específicas dirigidas contra las células tumorales. Cuanto mayor sea la especificidad de estos antígenos, mayor será la selectividad de la terapia y menor el riesgo de inducir toxicidades asociadas a la lisis de células sanas.

2.5. METABOLISMO DE LAS CÉLULAS TUMORALES

El metabolismo de una célula tumoral, debido a sus cambios genéticos y epigenéticos, es diferente en muchos aspectos al de las células normales y se han convertido en un área de investigación importante reciente en la búsqueda de terapias dirigidas al cáncer. Las células cancerosas consumen grandes cantidades de oxígeno y nutrientes, lo que provoca un **estado de hipoxia, deficiencia nutricional y niveles elevados de subproductos metabólicos en el microambiente tumoral (TME)**. Este TME altamente immunosupresor inhibe la función de las células T e induce el escape inmunitario. Varios estudios han demostrado que las células T que se infiltran en el tumor se vuelven anárgicas (no responden) se agotan, y presentan firmas metabólicas distintas.



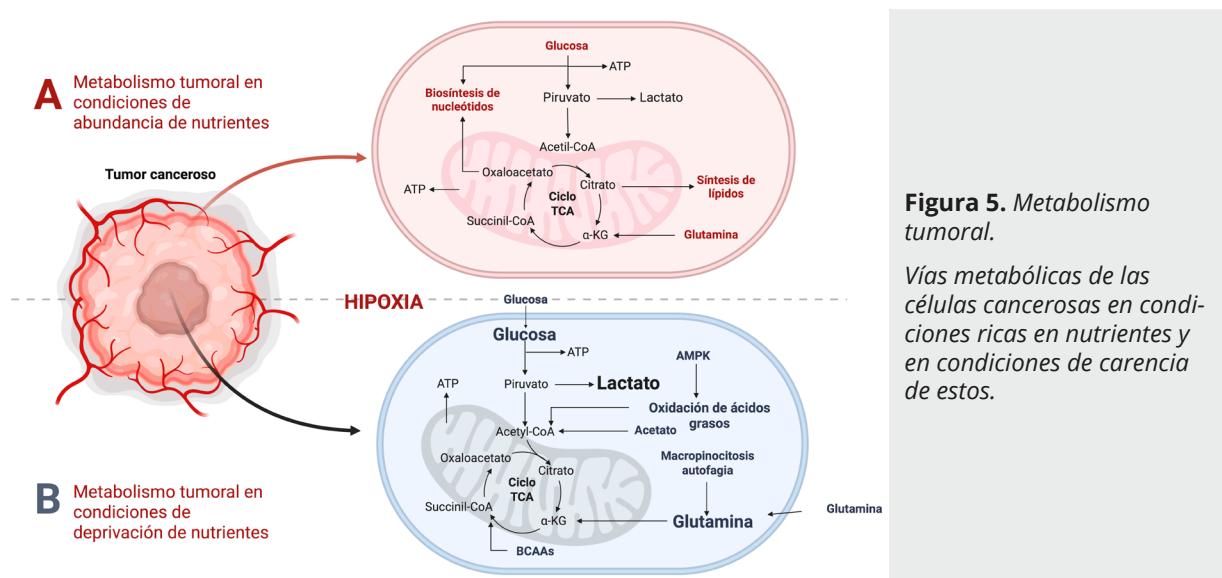


Figura 5. Metabolismo tumoral.

Vías metabólicas de las células cancerosas en condiciones ricas en nutrientes y en condiciones de carencia de estos.

Las células tumorales bajo hipoxia muestran una mayor dependencia de la glucosa y los aminoácidos. Esto se debe a la activación de los factores inducibles por hipoxia (HIF), que promueven la expresión de transportadores de glucosa (GLUT1) y enzimas glucolíticas, favoreciendo la glucólisis anaerobia y la producción de lactato. La hipoxia también induce un aumento en la captación y metabolismo de aminoácidos, especialmente glutamina, que es utilizada para mantener la biosíntesis de nucleótidos, lípidos y otros intermediarios anabólicos. Además, se observa una reprogramación del metabolismo de ácidos grasos y una mayor acidificación del microambiente tumoral por el exceso de lactato, lo que contribuye a la evasión inmunológica y resistencia a tratamientos (Figura 5).

Así, algunas de las principales características del metabolismo de las células tumorales incluyen:

- **Glicólisis Aeróbica.** A diferencia de las células normales, que suelen generar energía principalmente a través de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, muchas células tumorales utilizan la glicólisis aeróbica. Esto significa que generan adenosin trifosfato (ATP) a partir de la glucosa, incluso en presencia de oxígeno. Este fenómeno se conoce como el efecto Warburg.
- **Consumo de Glucosa Aumentado.** Dada su dependencia de glicólisis para obtener energía, se incrementa el consumo de glucosa.
- **Acumulación de Lactato.** La glicólisis aeróbica conduce a la producción de lactato que crea un ambiente ácido en el tejido circundante, lo que puede favorecer la metástasis celular.
- **Reprogramación del Metabolismo de Aminoácidos y Lípidos.** Las células tumorales también pueden reprogramar el metabolismo de aminoácidos y lípidos, tanto procedente de alimentos como del propio organismo. Además de la falta de glucosa, otros nutrientes esenciales para la función de las células T están limitados en el TME. Se ha observado que el líquido intersticial del tumor presenta reducciones significativas en la concentración de aminoácidos como el triptófano (Trp), la arginina (Arg) o la glutamina en comparación con el plasma. Estos aminoácidos son esenciales para la correcta funcionalidad de las células del sistema inmunitario. Así mismo, el metabolismo aberrante de lípidos que se produce en el tumor influye negativamente en la respuesta a la terapia antitumoral. Por este motivo, también se están considerando estrategias de reprogramación del metabolismo lipídico para intervenciones terapéuticas en el cáncer.

- **Resistencia a la Muerte Celular.** Las células tumorales pueden ser resistentes a la apoptosis, un proceso natural de muerte celular programada. Esta resistencia puede deberse a cambios en el metabolismo que afectan a la señalización celular y regulación de la muerte celular.
- **Demandas de Nutrientes y Oxígeno.** Debido a su rápido crecimiento, las células tumorales pueden agotar rápidamente los nutrientes y el oxígeno en el entorno, lo que puede llevar a la hipoxia (niveles bajos de oxígeno) en el tejido circundante, lo que tiene un impacto muy importante en las células inmunitarias del microambiente tumoral.

El mayor conocimiento en los últimos años sobre estas diferencias en el metabolismo tumoral ha llevado al desarrollo de terapias específicamente dirigidas a los **procesos metabólicos** de las células cancerosas, como se verá posteriormente.

2.6. PROGRESIÓN TUMORAL

Los procesos que conducen a una progresión del cáncer, invasión y metástasis, están asociados a la interacción entre las células tumorales y las células del estroma que forman parte del microambiente tumoral. Las células que se encuentran en el estroma del tumor juegan un papel crucial no solo en la progresión tumoral (ya que actúan sobre la diseminación, metástasis, colonización de órganos, así como en el ambiente inmunosupresor que se genera en muchos tumores), sino en la iniciación del cáncer (17). La evidencia más directa es la observación clínica de una mayor incidencia de cáncer en pacientes con procesos inflamatorios crónicos, que pueden ser producidos por infecciones o agentes químicos. Un claro ejemplo de este proceso es el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con inflamación hepática de diferente etiología.

El estado fibrótico de los tumores puede afectar a la infiltración de linfocitos dentro del tumor. Actualmente está bien aceptado que los carcinomas se comportan como heridas, lo que obliga al TME del huésped a un estado constante de reparación fibrótica (18) con una remodelación continua y extensa de la matriz extracelular (ECM, del inglés, *extracellular matrix*) debido a la inflamación crónica presente en el tumor. Las células tumorales secretan factores de crecimiento para atraer fibroblastos al TME, donde se transforman en **fibroblastos asociados al cáncer (CAFs)**, que son los principales actores de la acumulación de ECM. En numerosos tumores existe un abundante infiltrado de células inmunitarias que no consiguen penetrar eficazmente en el parénquima tumoral y que permanecen en el estroma que rodea los nidos de células tumorales. Este fenotipo inmunitario se caracteriza por una deposición excesiva de componentes de la ECM, incluidos haces densos alineados de colágeno y fibronectina alrededor de los islotes tumorales que dificultan la infiltración de los linfocitos en el tumor (19). Por estas razones, los componentes de la ECM se han considerado **dianas terapéuticas** para el cáncer.

Existen numerosos trabajos en los que se ha descrito que la presencia en el estroma tumoral de **macrófagos asociados a tumores** (TAM, del inglés, *tumor associated macrophages*) tiene un efecto decisivo en la progresión del tumor. Estas células liberan factores solubles como las citocinas inmunosupresoras IL-4 y factor de crecimiento transformante beta (TGF β), y otros factores de crecimiento, que inducen la aparición de un fenotipo más agresivo e invasivo de las células tumorales (Figura 6). Se ha demostrado que los factores estimulantes de colonias (CSF-1, del inglés, *colony stimulating factor-1*) y de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés, *epidermal growth factor*), producidos por macrófagos infiltrados en el cáncer de mama o en los gliomas, facilitan la invasión de las células tumorales a órganos secundarios específicos (20).

Los macrófagos se clasificaron como M1 ó M2 en función de su capacidad de liberar citocinas proinflamatorias de tipo I (factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , del inglés, tumor necrosis factor alfa)),

que favorecen una respuesta citotóxica antitumoral eficaz, o citocinas de tipo II (IL-4) que favorecen la progresión del tumor (21). Aunque no se ha descrito completamente el mecanismo, se ha observado en los tumores un cambio en el fenotipo de los macrófagos que conlleva un cambio de función. Esta conversión, de M1 (fenotipo asociado a inhibir el crecimiento tumoral) a M2 (fenotipo asociado a promover la progresión tumoral), tiene lugar especialmente en las zonas de hipoxia de los tumores y está mediada por la expresión en estas zonas de quimiocinas que atraen a los macrófagos, endotelina-2, y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés, *vascular endothelial growth factor*), que atraen a los macrófagos.

Otro de los mecanismos implicados en la progresión del cáncer es la evasión y supresión de la respuesta inmunitaria. En este proceso destaca la actividad inmunosupresora de las células mieloides supresoras (MDSCs, del inglés, *Myeloid-derived suppressor cells*) que promueven la vascularización del tumor y bloquean los principales mecanismos de defensa antitumorales que el sistema inmunitario genera frente al tumor (presentación antigenica de las células dendríticas, activación de células T, polarización de macrófagos M1 y actividad citotóxica de células asesinas naturales (NK, del inglés, *natural killer*) (22).

De forma similar a estas células mieloides supresoras, las células T reguladoras (Treg) que se encuentran en el estroma del tumor pueden suprimir la acción de células dendríticas y la función citotóxica de los linfocitos T mediante la inhibición de la liberación de gránulos citolíticos (revisado en (23)). Las Treg representan un componente crucial del sistema inmunitario y son esenciales para controlar la autotolerancia. Sin embargo, son capaces de suprimir la función de las células T reactivas a tumores. De hecho, las Treg se encuentran infiltradas en muchos tipos de tumores humanos y se asocian con un alto riesgo de muerte y una menor supervivencia (24). Comprender y bloquear los mecanismos de inmunosupresión mediada por Treg podría mejorar las respuestas de las células T antitumorales y potenciar las actuales estrategias de inmunoterapia antitumoral (25).

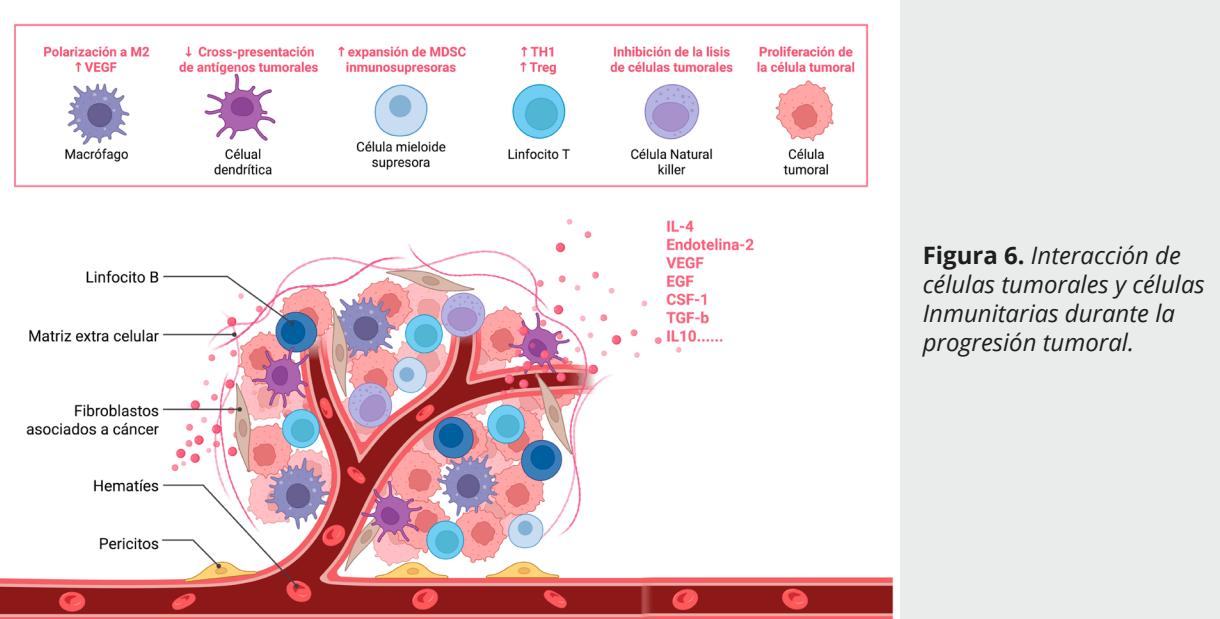


Figura 6. Interacción de células tumorales y células inmunitarias durante la progresión tumoral.

- (1) Reclutamiento de células inmunitarias en el microambiente tumoral.
- (2) Macrófagos asociados a tumor (TAMs), neutrófilos y monocitos adquieren un fenotipo anti-inflamatorio.
- (3) Macrófagos tipo 2 (M2), TAMs y células mieloides supresoras (MDSCs) favorecen el proceso de transición epitelio-mesenquimal (EMT).
- (4) Estas células inhiben la función de linfocitos infiltrados en el tumor y bloquean la citotoxicidad mediada por complemento.
- (5) También inducen la formación de metástasis.
- (6) Bloquean la función de linfocitos T citotóxicos.

En el microambiente tumoral también aparecen CAFs que poseen funciones completamente diferentes a los fibroblastos normales (26). Estas células son activadas por factores presentes en el microambiente tumoral como TGF β , MCP-1 (del inglés, *monocyte chemoattractant protein-1*), PDGF (del inglés, *Platelet-derived growth factor*) y FGF (del inglés, *Fibroblast growth factor*) que favorecen la producción de factores de crecimiento como el VEGF, facilitando una mayor permeabilidad y un proceso de formación de nuevos vasos o angiogénesis. Este proceso está orquestado no solo por estas células, sino también por células del endotelio vascular, pericitos y células precursoras derivadas de la medula ósea (revisado en (27)).

Además de las células que se encuentran en el estroma tumoral, la ECM, también está implicada en la progresión del tumor. Una sobreexpresión de integrinas y metalopeptidasas en la matriz extracelular está asociada con un peor pronóstico, especialmente en el cáncer de mama, y a un mayor riesgo de recurrencia.

Entre los numerosos factores presentes en el microambiente tumoral que pueden afectar el transcurso de la enfermedad, cabe destacar el TGF β como uno de los factores con mayor influencia en la regulación de la proliferación de células malignas, así como en su diferenciación y migración. Aunque en un principio este factor se describió como un factor supresor de tumores, juega un papel clave en la progresión del tumor en estadios tardíos, favoreciendo el proceso de metástasis. TGF β favorece la diferenciación de células epiteliales a células mesenquimales, promueve la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, impulsando la expresión de proteínas de la matriz extracelular y factores como CTGF (del inglés, *connective tissue growth factor*) asociados a la generación de nuevos vasos sanguíneos, e inhibe muchas de las funciones del sistema inmunitario frente al tumor relacionadas con la presentación antigenica y la eliminación de las células tumorales. Del mismo modo, la expresión en el entorno tumoral o en las células dendríticas de la enzima indoleamina 2-3 deoxigenasa (IDO), capaz de metabolizar el aminoácido triptófano en sus metabolitos kinureninas, puede provocar un efecto inmunosupresor muy potente en el microambiente, favoreciendo el crecimiento del tumor (28).

2.7. INVASIÓN

Una vez que el tumor primario adquiere la capacidad de evadirse del sistema inmunitario, las células tumorales pueden viajar a través del sistema linfático a ganglios cercanos y acceder a la circulación sanguínea e invadir otros órganos. El primer paso para la invasión que emplean los tumores sólidos epiteliales es el proceso denominado "transición epitelio-mesénquima (EMT)", donde las células tumorales pierden los marcadores epiteliales (E-cadherina) pero adquieren marcadores de tipo mesenquimal (N-cadherina). Estas moléculas les confieren a las células del tumor primario una mayor motilidad y capacidad migratoria, que junto a las enzimas que estas células producen para degradar la matriz extracelular, les va a permitir invadir nuevos tejidos.

Además de TGF β , se han descrito otros factores de crecimiento como factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés, *epidermal growth factor*), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, del inglés, *Hepatocyte growth factor*), FGF, IGF (del inglés, *insulin growth factor*) y PDGF, que potencian el proceso de EMT y la secreción de citocinas como TNF α , IL-6, IL-1 e IL-8. Cuando las células tumorales adquieren esta capacidad de invasión, atraviesan el endotelio vascular y desarrollan metástasis invadiendo tejidos y órganos distantes. Este proceso de metástasis depende de muchos factores, como el origen del tumor primario, plasticidad de las células tumorales, microambiente y adquisición de mutaciones, entre otros, que permite a las células malignas evadirse del sistema inmunitario y resistir tratamientos clínicos específicos.

2.8. METÁSTASIS

La metástasis es la primera causa de muerte asociada a los cánceres. Es un proceso que puede ocurrir de forma paralela a la progresión del tumor primario o en estadios tardíos de la enfermedad. Una vez que las células malignas adquieren la capacidad de invasión de nuevos tejidos, entran en la circulación sanguínea y colonizan nuevos órganos.

La primera fase de metástasis (pre-colonización) implica una serie de procesos que suceden en las primeras horas. Primero se produce una invasión local en el tumor primario mediante una intravasación en la vasculatura del tumor. Posteriormente, células individuales o grupos (clusters), cubiertos con plaquetas, entran en la circulación y quedan retenidas en capilares de órganos distantes como pulmón, cerebro, hígado o huesos. En este proceso de metástasis, se ha descrito la interacción de receptores acoplados a proteína G con quimiocinas, como CXCL12, conocida como factor derivado de células del estroma (SDF-1), que favorecen la metástasis a otros órganos (29).

La diseminación tumoral va a depender sobre todo de dos factores: de la resistencia que ejerza la respuesta inmunitaria y del asentamiento de las células malignas en nichos favorables que les asegure su supervivencia. En estos nichos, las células tumorales pueden permanecer en fase de latencia, proliferar y generar clones resistentes a tratamientos terapéuticos antitumorales.

Las células tumorales liberan vesículas extracelulares (VEs), que tienen un papel fundamental en la formación y crecimiento del cáncer, en su microambiente y en favorecer la angiogénesis y las metástasis. Estas vesículas tienen efectos tanto a corta como a larga distancia, y pueden ayudar a las células tumorales a encontrar el nicho metastásico. Esto ha llevado a postular terapias para evitar la liberación de VEs por parte de las células tumorales para reducir el desarrollo tumoral y la extensión metastásica. Por otra parte, componentes de las VEs pueden emplearse como marcadores diagnóstico y seguimiento de terapias (revisado en (30)).

La capacidad de metastatizar de los tumores varía considerablemente entre diferentes tipos y subtipos tumorales, y depende de múltiples factores biológicos y microambientales, que incluyen las características **genéticas y epigenéticas** de las células tumorales, la heterogeneidad intratumoral y la presencia de subclones con alto potencial metastásico, la plasticidad celular, incluyendo la EMT que facilita la adaptación a distintos microambientes y la supervivencia durante el proceso metastásico.

El **microambiente tumoral** también juega un papel crítico: la presencia de hipoxia, acidez, presión intersticial elevada y alteraciones en la matriz extracelular pueden inducir cambios en la expresión génica que favorecen la diseminación. La interacción con el sistema inmunitario, especialmente la capacidad de evadir la respuesta citotóxica y la formación de nichos pre-metastásicos, es determinante en la eficiencia de la capacidad de extensión de un cáncer. Otros factores incluyen la adaptabilidad mecánica de las células tumorales, que les permite sobrevivir y migrar a través de diferentes tejidos, y las propiedades metabólicas que facilitan la resistencia al estrés oxidativo y la colonización de órganos específicos. Con todo esto, algunos tumores tienen capacidad metastática a diferentes órganos más elevada que otros. En la figura 7, se resumen estas características dependiendo del tipo tumoral.



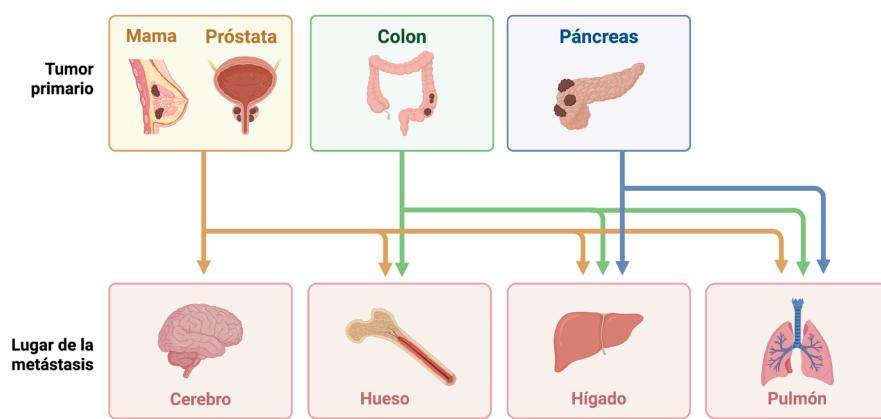


Figura 7. Tumores primarios y lugares más frecuentes para sus metástasis.

En resumen, la **capacidad metastásica** de un tumor depende de la interacción dinámica entre las propiedades intrínsecas de las células tumorales, su plasticidad, el microambiente tumoral, la respuesta inmunitaria y la adaptabilidad mecánica y metabólica.



3. SISTEMA INMUNITARIO Y CÁNCER

3.1. ANTECEDENTES

Hace más de 100 años, el **Dr. Paul Ehrlich** propuso por primera vez el concepto de **“balas mágicas”**, en el que los anticuerpos dirigidos frente a patógenos pueden luchar contra enfermedades humanas. Desde entonces, con el desarrollo de la tecnología de hibridomas para la producción de AcMcs, la inmunoterapia ha constituido un cambio en el paradigma del tratamiento de numerosos tumores sólidos y hematológicos. Este investigador propuso, que de forma semejante a lo que ocurre frente a las infecciones por patógenos, el organismo también genera una respuesta inmunitaria frente al cáncer, capaz de eliminar las células tumorales que aparecen de forma espontánea. Este pensamiento fue la base de la teoría de la **“inmunovigilancia antitumoral”**. Así, tanto en humanos como en modelos animales con diferentes tipos de inmunodeficiencias, la incidencia y progresión del cáncer es superior con respecto a los individuos sanos.

El sistema inmunitario es capaz de reconocer, controlar y eliminar las células tumorales dado que son potencialmente inmunogénicas. La acumulación de alteraciones genéticas cuando las células sanas son sometidas a situaciones de estrés, como radiaciones ionizantes, carcinógenos o procesos inflamatorios crónicos, conduce a un proceso de transformación maligna. Las células tienen sistemas de reparación del DNA que tratan de corregir esas mutaciones y volver a la situación inicial. Sin embargo, cuando estos procesos de reparación no son suficientes, es el sistema inmunitario el que tiene que reconocer estos cambios en las células para poder eliminarlas.

La eliminación de estas células transformadas está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la respuesta adaptativa. La inmunidad innata, también llamada inmunidad natural, comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes de que se produzca un ataque por un patógeno o una transformación tumoral, y están preparados para responder con gran rapidez. Forman parte de la inmunidad innata sobre todo las células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas) y los linfocitos citotóxicos naturales o NK. También forman parte de la inmunidad innata ciertas proteínas de la sangre, entre las que se incluyen componentes del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación, como las citocinas, que regulan y coordinan numerosas actividades de las células de este tipo de inmunidad.

En contraste con la inmunidad innata, existen otros tipos de respuesta que son estimulados ante la exposición a antígenos (Ags) y que aumentan en magnitud y capacidad de defensa con cada exposición sucesiva a dicho Ag. Esta forma de inmunidad se denomina inmunidad adaptativa, porque se produce en respuesta a una situación de exposición a un elemento extraño o de daño tisular y se adapta a ella. Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por los linfocitos B y los linfocitos T, que clásicamente se han denominado humoral y celular, respectivamente. La **inmunidad humoral** está mediada por los anticuerpos, que son glucoproteínas producidas por los linfocitos B con gran capacidad para reconocer los Ags microbianos, neutralizar su capacidad infecciosa y activar su eliminación mediante diferentes mecanismos. La **inmunidad celular**, está mediada por los linfocitos T citotóxicos (Tc) y los linfocitos T ayudadores o helper (Th, del Inglés *T helper*) que

reconocen Ag intracelulares por medio de receptores de Ag específicos. En concreto, estos linfocitos reconocen péptidos antigenicos unidos a moléculas del complejo mayor o principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés, *major histocompatibility complex*), que se localiza en la superficie de diversas células.

En el caso del cáncer, los cambios o mutaciones que ocurren en las células transformadas, y que pueden provocar la pérdida del control de la proliferación celular propician la aparición de neoAgs tumorales. Péptidos de estos nuevos Ags pueden ser presentados en la superficie celular unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, y pueden inducir una respuesta inmunitaria y el reconocimiento específico mediado por los linfocitos T de la respuesta celular adaptativa. Las características que la definen son la especificidad precisa por distintas moléculas y una capacidad de recordar y responder con mayor intensidad a una segunda exposición al mismo Ag. Por su gran capacidad de distinguir entre muchos Ags diferentes se la conoce también como **inmunidad específica**.

Ambos brazos, la **inmunidad innata y la adaptativa** son las herramientas de las que contamos para proteger al organismo de la aparición de tumores. En la Tabla 2, se resumen de forma breve los componentes de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, que se discuten detalladamente a continuación. Es importante destacar que ambas respuestas son componentes de un sistema integrado de defensa del huésped en el que numerosas moléculas y células funcionan de manera cooperativa. Todas las células del sistema inmunitario se originan en la médula ósea a partir de las células pluripotenciales en un proceso denominado hematopoyesis, el cual está perfectamente regulado por la acción de un gran número de citocinas.

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA	
DEFENSAS EXTERNAS	DEFENSAS INTERNAS
• Integridad de la Piel, pelos, cilios	Respuesta inflamatoria Péptidos antimicrobianos
• Mucus y secreciones químicas	Proteínas del Complemento Células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos, y dendríticas o DCs)
• Enzimas digestivas	Células citotóxicas Natural killer o NK
• pH ácido del estómago	Otras células (linfoides innatas, eosinófilos, basófilos, mastocitos)

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA	
• Respuesta humoral (mediada por anticuerpos)	
• Respuesta celular (mediada por células)	
• Linfocitos T y B de Memoria	

Tabla 2. Respuestas inmunitarias innata y adaptativa

3.2. RESPUESTA INMUNITARIA INNATA COMO PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA

La **respuesta inmunitaria innata** se basa en procesos mecánicos, químicos y respuestas mediadas por células que detectan la entrada de patógenos, señales de peligro internas y células envejecidas de nuestro organismo. La piel es la primera línea de defensa mecánica capaz de producir sustancias ácidas que impiden el crecimiento de numerosos patógenos (bacterias, hongos). La entrada de patógenos al tracto respiratorio se impide por el efecto del mucus secretado por las células del epitelio que recubre el tracto respiratorio, así como sus cilios, que, junto con la acción de toser, impiden la entrada de sustancias extrañas a los pulmones. Los patógenos que se ingieren con los alimentos son eliminados principalmente por el jugo gástrico con su bajo pH; la saliva y las lágrimas contienen enzimas que degradan la pared de muchas bacterias; la orina ayuda a eliminar las bacterias de la uretra, y existen diversos microorganismos comensales en distintas localizaciones de nuestro organismo (lo que constituye el **microbioma o microbiota**), que tienen un papel muy importante en la homeostasis.

Los patógenos que atraviesan estas primeras barreras de defensa son reconocidos por las células que median la respuesta innata. Van a eliminar a los microorganismos extraños, pero también a células infectadas, tumorales y dañadas. Los principales tipos de células de la respuesta inmunitaria innata son:

1. **Células con capacidad de ingerir o fagocitar:** macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (DCs, del inglés, *dendritic cells*)
2. **Células con capacidad citotóxica:** las células asesinas naturales o NK (del inglés, *natural killer*) son capaces de liberar gránulos líticos que contienen perforinas y granzimas que inducen la muerte celular por apoptosis de células tumorales e infectadas por virus. Estas células pueden también ejecutar su actividad citotóxica con la ayuda de anticuerpos específicos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo) (Figura 8).

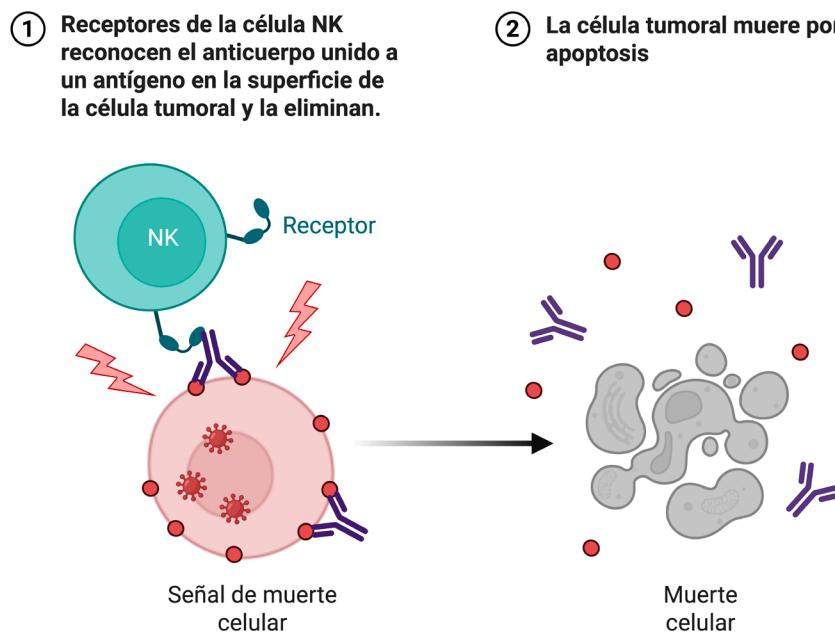


Figura 8. Se muestra una célula NK llevando a cabo citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

Las células de la inmunidad innata poseen receptores para el reconocimiento de **patógenos** (PRRs, del inglés, *pathogen recognition receptors*) que reconocen patrones moleculares asociados a **patógenos** (PAMPs, del inglés, *pathogen-associated molecular patterns*) y moléculas derivadas de **células dañadas** (DAMPs, del inglés *danger-associated molecular patterns*). Estos receptores activan distintas vías de señalización que conducen a la producción de citocinas inflamatorias y otros mediadores de la respuesta innata como quimiocinas e interferones (IFNs) de tipo I que inician procesos inflamatorios indispensables para la eliminación de patógenos extraños y la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Existen 4 tipos diferentes de receptores para el reconocimiento de patógenos:

1. Toll-like (TLRs, del inglés *Toll like receptors*)
2. NOD-like (NLRs, del inglés *NOD-like receptors*)
3. RIG-like (RLRs, del inglés *RIG like receptors*)
4. C- leptin (CLRs, del inglés *C-leptin receptors*)

Los primeros, **los TLRs** han sido ampliamente estudiados y se expresan en células de la respuesta inmunitaria innata, como macrófagos y células dendríticas, y además en fibroblastos y células epiteliales. En humanos existen diez tipos localizados en la superficie celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10) o en compartimentos intracelulares como el retículo endoplásmico o lisosomas (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9), que reconocen distintos patrones moleculares de lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos (31). Una vez reconocido el componente determinado, se inicia una señalización intracelular que lleva a la producción de **interferones de tipo I** y otras citocinas inflamatorias, iniciando así la respuesta inmunitaria.

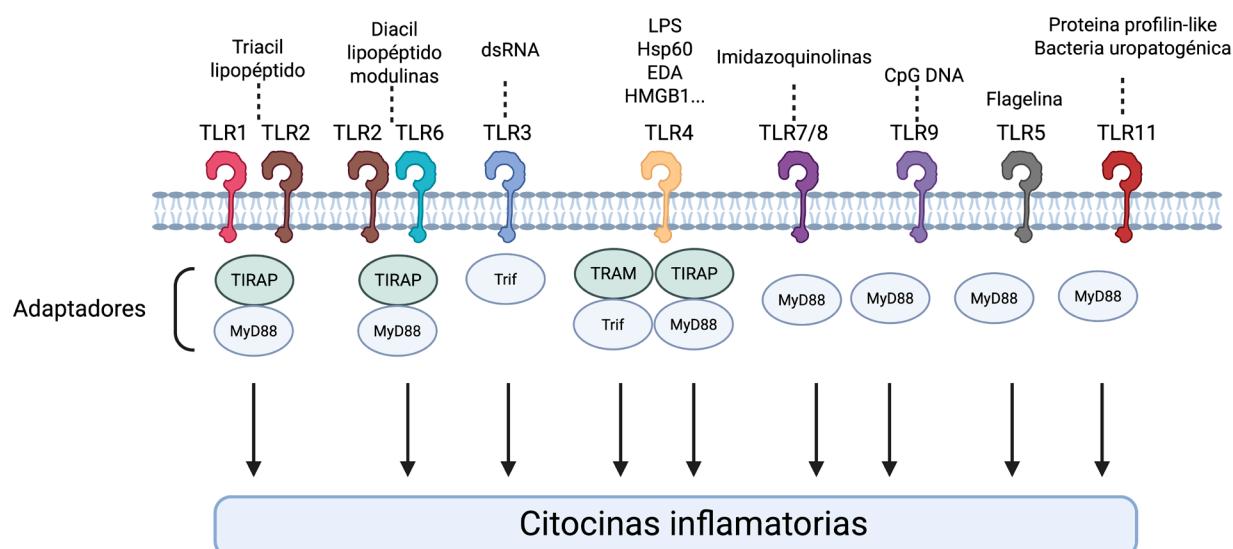


Figura 9. Se muestran algunos TLRs con sus ligandos y sus vías de señalización (31).

Una de las líneas de desarrollo de tratamientos terapéuticos frente al cáncer es la generación de agonistas de TLR capaces de inducir una fuerte respuesta innata. Para el tratamiento tópico de carcinomas cutáneos hay ya autorizado un agonista de TLR7 (Imiquimod), y está actualmente en desarrollo para conseguir formulaciones sistémicas para su uso en melanoma.

Algunas de las células que intervienen en la respuesta innata funcionan también como **células presentadoras de antígeno** profesionales y son claves en la inducción de una respuesta inmunológica adaptativa mediada por linfocitos. **Las células con mayor capacidad de presentación son las células dendríticas (DC).** Estas células son capaces de presentar antígenos de una gran variedad de patógenos (hongos, virus y bacterias) a linfocitos T naïve o vírgenes, y generar una respuesta específica eficaz. Para que se produzca el reconocimiento de estos antígenos, éstos han de ser procesados en péptidos en el interior de la célula.

Los péptidos que se generan a partir de proteínas del citoplasma en el **proteasoma** (complejo de enzimas proteolíticas), son transportados al retículo endoplásmico gracias a la acción de transportadores de péptidos (TAP1-2). Allí se pueden unir a las **moléculas de clase I** del complejo principal de histocompatibilidad o MHC para posteriormente ser transportados hasta la superficie celular donde podrán ser reconocidos por el receptor (TCR, del inglés *T cell receptor*) de los linfocitos T citotóxicos CD8+ (Tc) con capacidad de inducir la muerte específica en células diana. Cualquier célula nucleada del organismo puede presentar péptidos asociados a **moléculas de clase I del MHC**.

Por otro lado, algunas células del sistema inmunitario como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (células presentadoras de antígeno profesionales), pueden capturar proteínas de procedencia exógena (mediante fagocitosis o endocitosis) que son procesadas dentro del **compartimento endosomal** y sus péptidos se asocian a **moléculas de clase II del MHC**, las cuales van a la membrana de estas células presentadoras de antígeno. Los péptidos asociados a moléculas de clase II pueden activar a linfocitos T CD4+ ayudadores (Th) que potenciarán la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ (Tc), estimulan la producción de anticuerpos por linfocitos B, y favorecen la función de las células innatas.

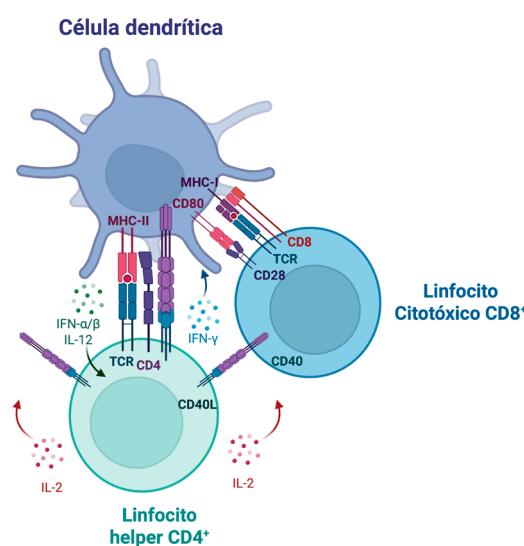


Figura 10. Presentación antigénica

Célula dendrítica presentando péptidos asociados a moléculas de clase I y II del MHC a los linfocitos T citotóxicos CD8+ y T helper CD4+, respectivamente.

Las **células dendríticas** (DCs) fueron identificadas a principios de 1970, pero debido a su baja frecuencia en sangre y tejidos no fueron estudiadas en profundidad hasta años más tarde. Fue la puesta a punto de métodos de cultivo en presencia de factores como el factor estimulador de colonias granulo-monocíticas (GM-CSF) e IL-4 para conseguir su expansión, lo que dio lugar a una mejor caracterización de estas células y su utilización como vacunas para el tratamiento terapéutico del cáncer.

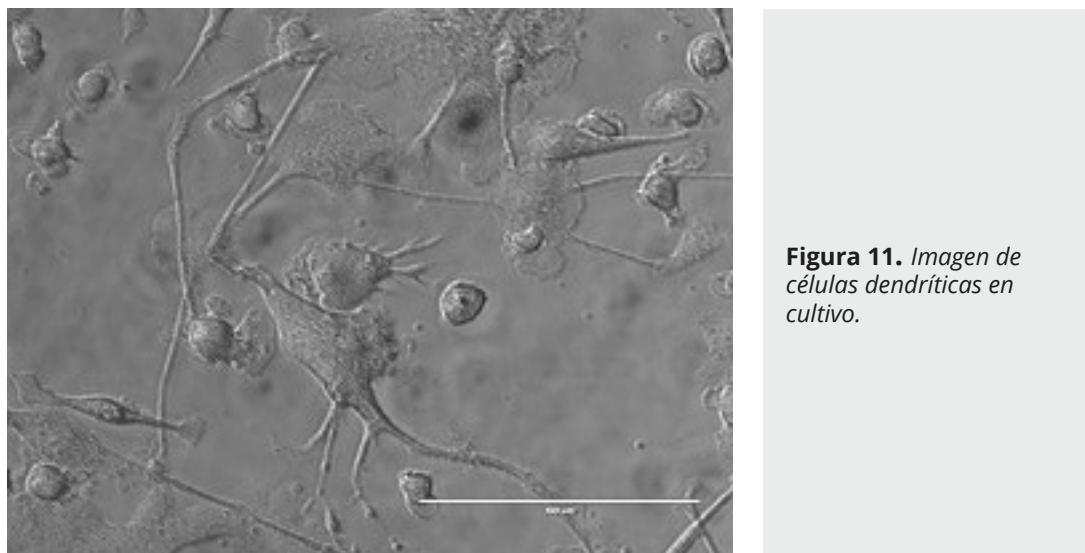


Figura 11. Imagen de células dendríticas en cultivo.

Uno de los primeros ensayos clínicos realizados con DCs fue llevado a cabo en pacientes con melanoma avanzado. Estos pacientes fueron vacunados con células pulsadas con el péptido MAGE-1 y aunque no se observó una respuesta terapéutica significativa, sí se generó una respuesta específica citotóxica (32). La no toxicidad de la vacunación con DCs en los primeros ensayos clínicos, frente a la observada al utilizar la radiación o la quimioterapia, promovió el uso de estas células en distintas estrategias de vacunación. Hoy en día, además de péptidos pertenecientes a antígenos tumorales inicialmente utilizados como gp100, MART-1, tirosinasa, MAGE-1 o MAGE-3, moléculas de ARNm, ADN y lisados tumorales están siendo usados en ensayos clínicos para pulsar DCs y generar una respuesta antitumoral específica.

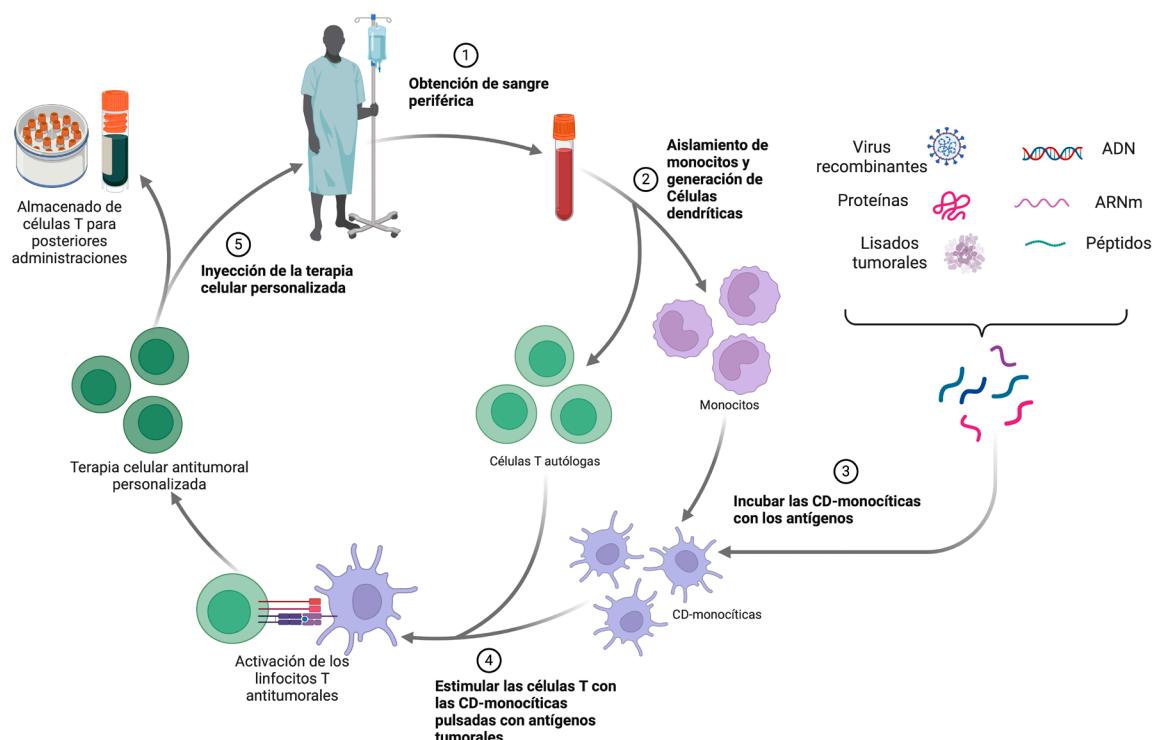


Figura 12. Preparación y administración de vacunas DC que se han probado previamente en ensayos clínicos y que todavía se están investigando en la actualidad (33).

3.3. RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA FRENTE AL CÁNCER

La **respuesta inmunitaria adaptativa** se caracteriza por su especificidad, diversidad y memoria. Reconoce específicamente proteínas extrañas y es capaz de reconocer una gran variedad de moléculas (decenas de millones). También se caracteriza por presentar una respuesta de memoria capaz de reaccionar de forma temprana frente a antígenos que se han visto previamente. Las células que llevan a cabo esta respuesta son los linfocitos B y T. Estas células son las responsables de las respuestas de la inmunidad adaptativa.

	HUMORAL	CELULAR
Tipo celular	Linfocitos B	Linfocitos T
Respuesta inducida	Anticuerpos	Citotoxicidad, producción de citocinas
Objetivo	Primera defensa frente a patógenos extracelulares (ciertas bacterias y virus en circulación)	Primera defensa frente a patógenos intracelulares (virus y hongos) y cáncer
Tipo de antígenos tumorales reconocidos	Antígenos tumorales extracelulares y otras proteínas sobreexpresadas en la superficie de la célula tumoral	Antígenos tumorales intracelulares y proteínas mutadas

Tabla 3. Resumen de los componentes humorales y celulares de la respuesta inmunitaria adaptativa

Los linfocitos se generan en la médula ósea a partir de un progenitor común. En el caso de los linfocitos T, su maduración y selección transcurre en el **timo**, mientras que los linfocitos B en mamíferos maduran en la misma **médula ósea**. Una vez han madurado, salen a la circulación sanguínea y permanecen circulando por vía linfática-ganglios y sangre, estando alerta ante la invasión de microrganismos extraños o reconocimiento de células alteradas.

Los linfocitos B expresan un anticuerpo de membrana que constituye su receptor B específico (**BCR**). Tras su activación por un antígeno, en cooperación con los linfocitos T, se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos solubles, o a células de memoria. Los anticuerpos secretados recubren a los patógenos en circulación o a las células malignas que presenten proteínas extrañas en la superficie, facilitando así la acción de células fagocíticas (como los macrófagos) y citotóxicas (como las NK) que eliminan estos cuerpos extraños o células alteradas. Estas células además poseen receptores para la porción Fc de los anticuerpos (RFc), y pueden destruir patógenos y células que hayan sido reconocidas por anticuerpos específicos.

Los linfocitos T, en función de la expresión de las moléculas de superficie CD8 ó CD4, se clasifican en linfocitos T citotóxicos o CD8+ (Tc), linfocitos T colaboradores o CD4+ (Th) y linfocitos T reguladores o CD4+CD25+foxp3+.

Los **linfocitos Th CD4+** se dividen a su vez en varios tipos en función de su actividad y patrón de secreción de citocinas:

1. Los Th1 actúan sobre todo frente a infecciones de patógenos intracelulares (virus, bacterias intracelulares, así como células tumorales). Estos linfocitos Th1 liberan citocinas (IFN γ y TNF α) que activan a los macrófagos para destruir las células infectadas por estos patógenos y el GM-CSF, para generar más células inmunitarias innatas.

2. Los Th2 actúan activando la proliferación y diferenciación de los linfocitos B mediante la secreción de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13).
3. Los Th17 actúan sobre bacterias extracelulares y hongos, y en procesos inflamatorios crónicos. Producen IL-17 e IL-22 que reclutan células inflamatorias y promueven respuestas inflamatorias locales.
4. Los Th foliculares (Thf), son imprescindibles para el desarrollo de memoria inmunitaria y desarrollo de centros germinales. Producen IL-21 y otras citocinas.

Los Linfocitos T reguladores (Treg), expresan en su superficie las moléculas CD4 y CD25 de forma constitutiva y el factor de transcripción Foxp3. Son esenciales para mantener la tolerancia inmuno-lógica y prevenir respuestas autoinmunitarias excesivas. Secretan citocinas como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que suprimen la actividad de otras células T y reducen la inflamación. Ejercen también un efecto regulador directo sobre células dendríticas impidiendo su maduración.

Los linfocitos T citotóxicos o CD8+ (Tc) tienen capacidad de inducir la muerte directamente de células infectadas o tumorales mediante la liberación de enzimas (perforina y granzima) que producen poros en la superficie de las células, dañan el DNA celular y activan la muerte por apoptosis. Además, secretan citocinas como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para activar respuestas inmunitarias y causar la muerte de las células diana.

El reconocimiento de los antígenos por parte de los linfocitos T se realiza a través del receptor específico de la célula T (TCR, del inglés, *T cell receptor*) y desencadena su activación, que es apoyada por la acción de los co-receptores CD8 ó CD4, dependiendo del tipo de molécula de MHC que reconocen (clase I y II, respectivamente) y por otras moléculas co-estimuladoras como CD28, que colaboran en la activación, expansión clonal de células naïve y maduración de los linfocitos T. La molécula CD28 del linfocito T interacciona con las glicoproteínas B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) expresadas en las DCs. Tal y como se muestra en la figura 13, se identifican las señales de activación necesarias. La primera señal se pone en marcha tras el reconocimiento específico del péptido antigénico por TCR, cuando este es presentado unido a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II. La segunda, por el co-receptor CD28 al interaccionar con CD80/CD86 en la célula dendrítica, y esto lleva a la expresión de CD40 ligando en el linfocito Th que interactuará con el CD40 en la célula presentadora. Esto lleva a la producción de citocinas que, como tercera señal, polarizan al linfocito Th hacia un fenotipo u otro, secretor a su vez de distintos tipos de citocinas.

Para que el sistema inmunitario adaptativo pueda defendernos del desarrollo de tumores, ha de ser capaz de distinguir entre una célula sana y una célula tumoral. Existen varias razones por las que una célula tumoral puede distinguirse de una célula sana. Por un lado, las alteraciones genéticas y epigenéticas que tienen lugar en las células tumorales dan lugar a la expresión de una serie de antígenos nuevos que el sistema inmunitario reconoce y diferencia de los que aparecen en las células normales. Los linfocitos T pueden poseer TCRs que reconocen secuencias específicas de estas proteínas tumorales. Las mutaciones que se dan en las células malignas pueden modificar la secuencia de un péptido con capacidad de unirse al complejo principal de histocompatibilidad y permitir que sea reconocido por linfocitos T como un antígeno nuevo, o permitir que un péptido que no tenía capacidad de unirse al MHC, sea ahora capaz de unirse y ser reconocido por linfocitos T específicos.



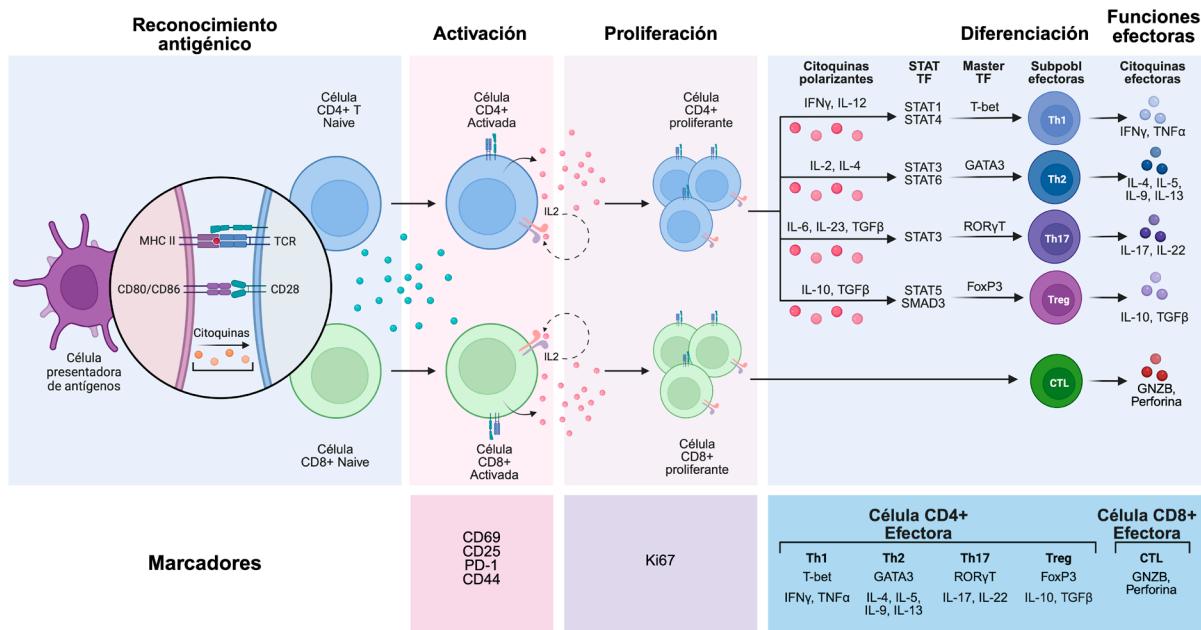


Figura 13. Desarrollo y diferenciación de los linfocitos T tras la estimulación antigenica.

Otras veces, el proceso de transformación tumoral viene provocado por la infección por un patógeno. Así, el carcinoma cervical, el hepatocarcinoma, linfomas de Burkitt y de Hodgkin se han asociado con infecciones virales producidas por el virus del papiloma humano (HPV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), respectivamente. En el caso de la infección por el virus del papiloma humano, las proteínas E7 y E6 del virus, especialmente las proteínas de las variantes 16 y 18 del virus HPV, se han asociado con la transformación de células epiteliales normales en células malignas. Dada la gran inmunogenicidad asociada a estas proteínas, se han desarrollado vacunas preventivas, pero también nuevas vacunas terapéuticas frente al cáncer de cérvix uterino y de genitales, que contienen fragmentos de ambas proteínas (34). En todos estos casos, los antígenos tumorales que se generan pueden considerarse de alta especificidad tumoral, ya que se encuentran presentes en las células tumorales.

En otros casos, los antígenos tumorales son considerados de baja especificidad ya que pueden expresarse también en otras células sanas, aunque tal vez en menor concentración. Entre estos se encuentran por ej. la proteína ErbB2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, que se encuentra sobre-expresado en las células epiteliales del cáncer de mama, o los antígenos Mart-1 o gp100, expresados en células de melanoma. Estos antígenos han sido utilizados en vacunas en diversos ensayos clínicos para generar una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz. Sin embargo, en algunos pacientes con melanoma, se ha observado que la inducción de respuestas inmunitarias frente a antígenos de baja especificidad puede causar efectos secundarios no deseados (por ej. Mart-1 o gp100 se expresan también en melanocitos del ojo o del oído) (35).



3.4. INFLAMACIÓN Y MICROAMBIENTE TUMORAL

La inflamación es la principal respuesta frente al daño o una infección. Es un mecanismo que genera el organismo para eliminar el daño o los patógenos e iniciar un proceso de reparación. Hoy en día se considera que las células del microambiente tumoral implicadas en procesos inflamatorios tienen un papel decisivo en el desarrollo y progresión del cáncer. La relación entre inflamación crónica y carcinogénesis fue por primera vez propuesta por el Dr. **Rudolf Virchow** en 1863 al observar un infiltrado leucocitario en los tumores (36). Actualmente hay numerosos trabajos publicados donde se confirma la influencia de las células del estroma tumoral tanto en la iniciación como en la progresión del tumor, afectando por lo tanto directamente al pronóstico de los pacientes. La evidencia clínica más directa es la observación de una mayor incidencia de cáncer en tejidos sometidos a una inflamación crónica como ocurre en pacientes con cirrosis hepática, que evoluciona a hepatocarcinoma en alta frecuencia.

Es bien sabido que uno de los principales mediadores del tráfico de linfocitos es la inflamación. Sin embargo, sus efectos pro-tumorogénicos sobre las células y sus efectos sobre el endotelio tumoral y su estroma dificultan en gran medida el tránsito de los linfocitos hacia el tumor para interactuar con las células cancerosas. La producción de mediadores enzimáticos y lipídicos, quimiocinas y citocinas afectan el tráfico de células T y, en muchos casos, el equilibrio entre el reclutamiento de células pro-tumorales o antitumorales se inclina hacia el primero, favoreciendo el escape del tumor de la inmunovigilancia.

La estructura altamente fibrótica de la MEC con la acumulación de fibrillas de colágeno tipo I, hialuronano (HA), fibronectina, lamininas, fibulinas o tenascinas crean una barrera para la infiltración de células T. Las aberraciones de los vasos endoteliales y la expresión de moléculas de adhesión, citocinas inmunosupresoras, falta de coincidencia entre quimiocinas y receptores de quimiocinas y reclutamiento de células inmunosupresoras como CAFs, TAMs, MDSCs, células dendríticas tolerogénicas o las Tregs dificultan en gran medida la actividad antitumoral de las células T. Como ya vimos, las células cancerosas con metabolismo aberrante y absorción excesiva de glucosa para la glucólisis aeróbica consumen grandes cantidades de oxígeno y nutrientes, lo que provoca hipoxia, deficiencia nutricional y niveles elevados de subproductos metabólicos en el TME (37). Este TME altamente inmunosupresor inhibe la función de las células T e induce el escape inmunológico. Varios estudios han demostrado que las células T que se infiltran en el tumor se vuelven anérgicas y se agotan, y presentan firmas metabólicas distintas (38, 39).

A continuación, describimos brevemente los efectos de los diferentes componentes metabólicos del TME sobre la función de las células T y la inmunidad antitumoral.

- ➔ **Hipoxia:** las altas tasas metabólicas de las células cancerosas en combinación con una vascularización deficiente, hacen que el TME sea altamente hipódico. Las células cancerosas pueden adaptarse a la hipoxia y los estudios muestran que podría impulsar la angiogénesis, la metástasis y la quimiorresistencia (40).
- ➔ **Deficiencia de glucosa:** tras la activación a través del TCR y la co-estimulación de CD28, las células T CD4+ y CD8+ aumentan la glucólisis y muestran una mayor expresión de Glut-1, lo que las hace altamente sensibles a la disponibilidad de glucosa (41). Debido a que tanto las células cancerosas como las células T efectoras se someten a glucólisis aeróbica en el TME, existe una fuerte competencia por la glucosa, lo que perjudica la función de las células T infiltrantes y la inmunidad antitumoral. La alta tasa glucolítica de las células tumorales limita la glucosa disponible para las células T, lo que reduce el intermediario glucolítico fosfoenol-piruvato que limita la señalización del calcio mediada por el receptor de las células T. Modular el metabolismo de las células T se está convirtiendo en una vía interesante para mejorar las inmunoterapias actuales y mejorar la inmunidad antitumoral de las células T en el TME adverso.

→ **Lactato y pH:** los productos finales de la glucólisis son el lactato y los protones (H^+), que las células cancerosas secretan masivamente y se acumulan en el TME. Las altas concentraciones de lactato en el TME impiden la exportación de ácido láctico en las células T CD8+, lo que provoca una acidificación intracelular, que suprime la inducción de NFAT (Factor Nuclear de Células T Activadas, del inglés, *nuclear factor of activated T cells*), la expresión de IFN- γ y la inmunidad antitumoral (42). Curiosamente, las Treg FOXP3+ que prefieren la fosforilación oxidativa a la glucólisis no se ven afectadas negativamente por las altas concentraciones de lactato en el TME y tienen una ventaja metabólica en ambientes bajos en glucosa y ricos en lactato. La acumulación de lactato y protones (H^+) en el TME provoca la acidificación del tumor. Un pH ácido intratumoral de 6-6,5 se asocia con metástasis, angiogénesis y resistencia al tratamiento, un fenotipo característico de tumores más agresivos (43). Además, el pH ácido tiene efectos perjudiciales sobre la función de las células T infiltrantes. El pH ácido inhibe directamente la función de las células T CD8+ y CD4+ y la inmunidad antitumoral mediada por células T, lo que da como resultado un escape inmunológico y tolerancia.

→ **Aminoácidos:** además de la falta de glucosa disponible, otros nutrientes esenciales para la función de las células T están limitados en el TME. Aminoácidos como el triptófano (Trp) y la arginina (Arg) se reducen significativamente en el TME en comparación con el plasma (44). Las células tumorales expresan IDO, que media potentes efectos locales sobre las células T infiltrantes. IDO cataliza el aminoácido esencial Trp a través de la vía de la quinurenina. Las células tumorales, y específicamente las células estromales tumorales, expresan arginasa, que es la enzima que metaboliza Arg. Las concentraciones locales reducidas de Arg en el TME regulan negativamente la expresión de CD3 ζ , que inhibe la proliferación de células T y la producción de citocinas tras la activación del TCR.

→ **Ácidos grasos:** una característica distintiva de la TME es la lipogénesis de novo debido al uso de glucosa o glutamina por las células tumorales o tejido adiposo (45). Esta síntesis de lípidos da como resultado la acumulación de ácidos grasos en el TME. Las células T CD8+ infiltradas acumulan ácidos grasos de cadena larga que, en lugar de proporcionar una fuente de energía, median la lipotoxicidad e inhiben la función antitumoral de las células T. Además, las Treg que se infiltran en tumores muestran una mayor biosíntesis de lípidos y dependen de la oxidación de ácidos grasos más que las Treg convencionales, lo que indica que la alta concentración de ácidos grasos en el TME confiere una ventaja proliferativa preferencial a las Treg (46). Por lo tanto, el metabolismo aberrante de los lípidos está influyendo en la respuesta a la terapia antitumoral, lo que sustenta la aparición de resistencia y, en consecuencia, se están considerando estrategias de reprogramación de lípidos para intervenciones terapéuticas en el cáncer.

Tal y como se muestra en la Figura 14, a medida que la concentración de oxígeno (O_2) baja, se produce la secreción de citocinas y quimiocinas como CXCL5, CXCL12, CCL28 y MIF que favorecen el reclutamiento de células inmunitarias como Tregs, macrófagos asociados a tumor (TAMs), neutrófilos, células B y células supresoras derivadas de células mesenquimales (MDSCs). La estructura altamente fibrótica de la matriz extracelular estromal (MEC) crean una barrera para la infiltración de células T efectoras. Por otro lado, las células tumorales alteran su entorno reduciendo el oxígeno, el pH y la glucosa, aumentando los metabolitos inmunosupresores, los niveles de lactato y ácidos grasos que pueden inhibir las células inmunitarias y facilitar el desarrollo del tumor.



Células y matriz extracelular del tumor

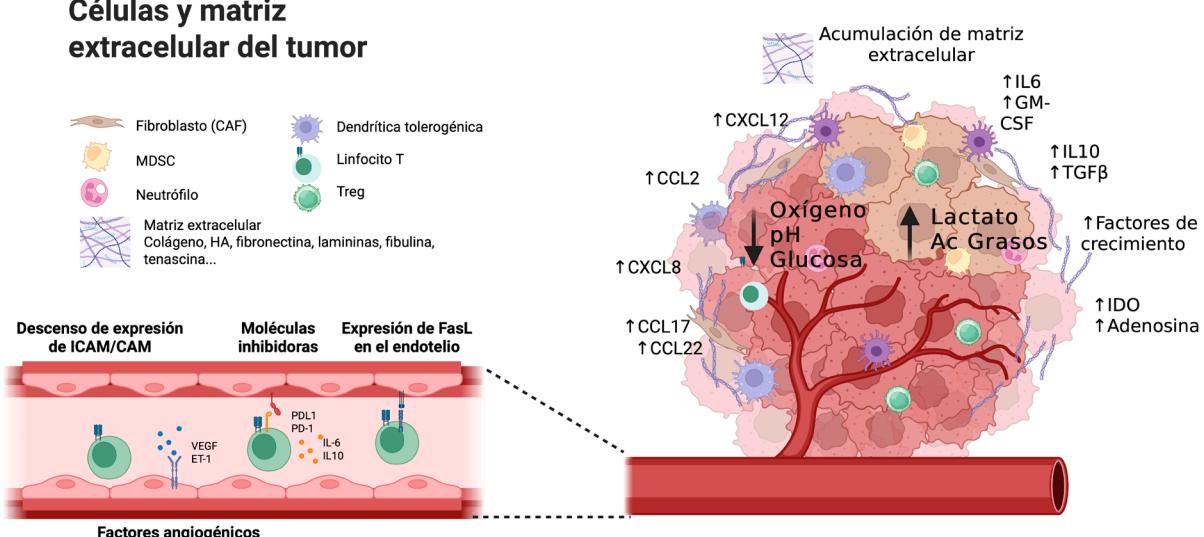


Figura 14. Inflamación y microambiente tumoral

3.5. RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE AL CÁNCER (HUMORAL Y CELULAR)

3.5.1. RESPUESTA HUMORAL FRENTE AL CÁNCER

La respuesta humoral frente al cáncer está ligada a la función que realizan los linfocitos B. Estas células producen anticuerpos específicos que reconocen antígenos tumorales y median la destrucción de las células malignas por la acción de proteínas del complemento, la acción fagocítica de macrófagos, y la activación dependiente de los anticuerpos de células NK.

Para que se produzca esta respuesta, en primer lugar, las células dendríticas presentan los antígenos tumorales (unidos a moléculas de clase II del MHC y expresados en su superficie celular) a las células Th. Sus TCRs reconocen de forma específica a estos antígenos y se produce una activación de vías de señalización intracelulares que conducen a la liberación de IL-2, que va a inducir la proliferación de los linfocitos T y ayudará a otras células (linfocitos B y Tcs). Citocinas secretadas por las células dendríticas polarizan al linfocito Th hacia un tipo TH2, que va a secretar citocinas como la IL-4, que inducen la proliferación y diferenciación de las células B naïve en células plasmáticas capaces de producir anticuerpos.



Estructura de un Anticuerpo

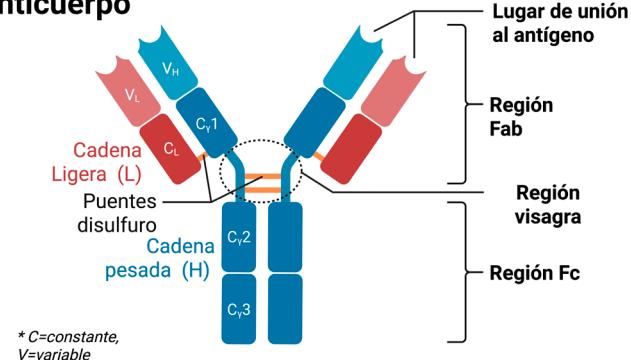


Figura 15. Estructura de un anticuerpo.

A) Se muestra la estructura del Ac con sus dos cadenas pesadas y ligeras.

B) estructura de la región de unión al antígeno que se establece en el dominio variable de las cadenas pesadas y ligeras en su extremo N terminal.

Aunque el papel de los linfocitos B en la respuesta frente al cáncer ha sido menos caracterizado que la respuesta celular, hay numerosos estudios en los que se refleja la contribución de estas células en la eliminación de los tumores. Los linfocitos B no sólo actúan produciendo **anticuerpos**, sino que pueden actuar como **células presentadoras de antígeno** a los linfocitos T dentro del microambiente tumoral, cuando hay un fallo de la función de las células dendríticas. También secretan **citocinas** implicadas en la respuesta antitumoral y proporcionan señales de co-estímulo para linfocitos T (47).

Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas se unen a moléculas de la superficie de las células tumorales y pueden inhibir señales onco génicas o estimular la destrucción de las células mediante su unión a receptores Fc de macrófagos, granulocitos y células NK. Los anticuerpos pueden también potenciar la presentación antigenica por células dendríticas, mediante la formación de inmuno complejos con antígenos tumorales y posterior internalización y presentación en superficie.

Por otra parte, se han descrito casos de asociación entre linfocitos B que están infiltrando el tumor y una mayor progresión tumoral. Esto estaría mediado por la liberación de IL-35 y la presencia de linfocitos B reguladores que producen TGF β e IL-10 y que pueden favorecer la conversión de células Th a células Treg (48).

3.5.2. RESPUESTA CELULAR FRENTE AL CÁNCER

Crecientes evidencias sugieren que las células inmunitarias innatas (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células linfoides innatas, células supresoras derivadas de mieloides y células asesinas naturales), así como las células inmunitarias de la respuesta adaptativa (células T y B), pueden contribuir a la progresión tumoral cuando están presentes en el microambiente tumoral (TME). La comunicación entre las células cancerosas y las células inmunitarias cercanas, puede crear un entorno que favorece el crecimiento y la metástasis del tumor. Comprender la naturaleza de este diálogo permitirá desarrollar terapias mejoradas que apunten a múltiples componentes del TME, aumentando la probabilidad de resultados favorables para los pacientes.

A continuación se enumeran los diversos tipos celulares que pueden participar en la respuesta celular frente al cáncer.

1. Los **macrófagos** activados pueden lisar células tumorales mediante la producción de óxido nítrico. Los macrófagos pueden diferenciarse en dos tipos principales: M1 y M2. Los macrófagos M1 se activan en presencia de señales proinflamatorias, produciendo citocinas que estimulan la respuesta inmunitaria, favoreciendo la eliminación de células tumorales. Por otro lado, los macrófagos M2 se asocian con señales antinflamatorias y de reparación tisular,

lo que puede promover la supervivencia y crecimiento del tumor, al suprimir la respuesta inmunitaria. Así, en un entorno tumoral, los macrófagos pueden desempeñar roles opuestos: mientras los M1 ayudan a combatir el tumor, los M2 pueden facilitar su progresión.

2. Las **células NK activadas** son capaces de detectar si la célula tumoral ha perdido la expresión de moléculas de clase I del MHC y se ponen en marcha. Destruyen las células tumorales activando la apoptosis, bien mediante la liberación de granzimas y perforinas, o por TRAIL (del inglés, *TNF-related apoptosis-inducing ligand*). También liberan IFN γ que inhibe la proliferación de las células tumorales y el proceso de angiogénesis, y potencia la presentación antigenica. En presencia de anticuerpos específicos frente a la célula tumoral, éstos se unen al receptor para el Fc en las células NK, y se activa la citotoxicidad dependiente de anticuerpo frente a la célula tumoral.
3. **Linfocitos Th CD4+**. La respuesta celular frente al tumor comienza cuando una célula presentadora de antígenos tumorales se encuentra con una célula Th que reconoce péptidos específicos presentados por las moléculas de clase II del MHC. Las células Th una vez activadas se diferencian en células Th1, capaces de secretar IL-2, IFN γ y TNF β que promueven la expansión de más linfocitos Th y su activación. Los linfocitos Th son claves para la activación de los linfocitos Tc gracias a la producción de IL-2. También pueden diferenciarse a linfocitos Th2, liberando al medio IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que aumentan la función de eosinófilos y la producción de anticuerpos por células B.
4. **Linfocitos T reguladores**. Las Tregs son un subconjunto de células T que mantienen la tolerancia inmunológica y previenen la autoinmunidad. Sin embargo, en el contexto tumoral, pueden ejercer un papel negativo al inhibir la respuesta inmunitaria contra el tumor. Las Tregs suprimen la actividad de las células T efectoras y de las células asesinas naturales NK, permitiendo que las células cancerosas escapen del reconocimiento y destrucción. Esto dificulta la eliminación del tumor por el sistema inmunitario, favoreciendo el crecimiento y la metástasis del cáncer.
5. **Linfocitos Tc** van a ser capaces de reconocer antígenos específicos en las células tumorales (presentados por moléculas de clase I del MHC) y producir la muerte celular mediante la liberación de gránulos cargados de granzima y perforina, así como mediante la interacción de receptores específicos como Fas y su ligando Fas-L que inducen un proceso de apoptosis. El proceso se inicia cuando FasL se une al receptor de muerte celular Fas, desencadenando la activación de caspasas celulares que producen la muerte de la célula por apoptosis. También pueden lisar células tumorales a través de TRAIL.
6. **Linfocitos NK**. Las células asesinas naturales (NK) son parte del sistema inmunitario innato y juegan un papel crucial en la vigilancia antitumoral. Tienen la capacidad de reconocer y destruir células tumorales sin necesidad de una sensibilización previa. Las células NK lo logran mediante la liberación de gránulos citotóxicos que inducen la apoptosis en las células cancerosas y la producción de citocinas que activan otras células inmunitarias.
7. **Células linfoides innatas, ILC**. Las células linfoides innatas tipo 1 (ILC1) son parte del sistema inmunitario innato y comparten características con las células NK. Contribuyen a la defensa antitumoral al producir citocinas proinflamatorias, como el IFN γ , que pueden estimular la respuesta inmunitaria y apoyar la eliminación de células tumorales. Por otro lado, las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) están involucradas principalmente en la respuesta a alérgenos y en reparación de tejidos. Aunque su función antitumoral es menos directa, en algunos contextos pueden participar en la regulación inmunitaria del entorno tumoral. Sin embargo, en otros casos, pueden contribuir a un entorno que favorezca el crecimiento tumoral al promover la reparación y la regeneración tisular y la supresión de respuestas inflamatorias.

8. Células mieloides supresoras (MDSC). Son un grupo heterogéneo de células inmaduras del sistema inmunitario que se expanden durante el cáncer. En el microambiente tumoral, las MDSC desempeñan un papel negativo al suprimir la respuesta inmunitaria. Inhiben la función de las células T y de las células asesinas naturales, lo que permite que las células tumorales evadan la detección y destrucción. Al promover un entorno inmunosupresor, las MDSC contribuyen al crecimiento y a la progresión del tumor.

Por tanto, la respuesta inmunitaria frente al cáncer es una respuesta coordinada por distintas células, donde se liberan una serie de factores y citocinas, que juegan un papel clave en la destrucción final de la célula tumoral (49).

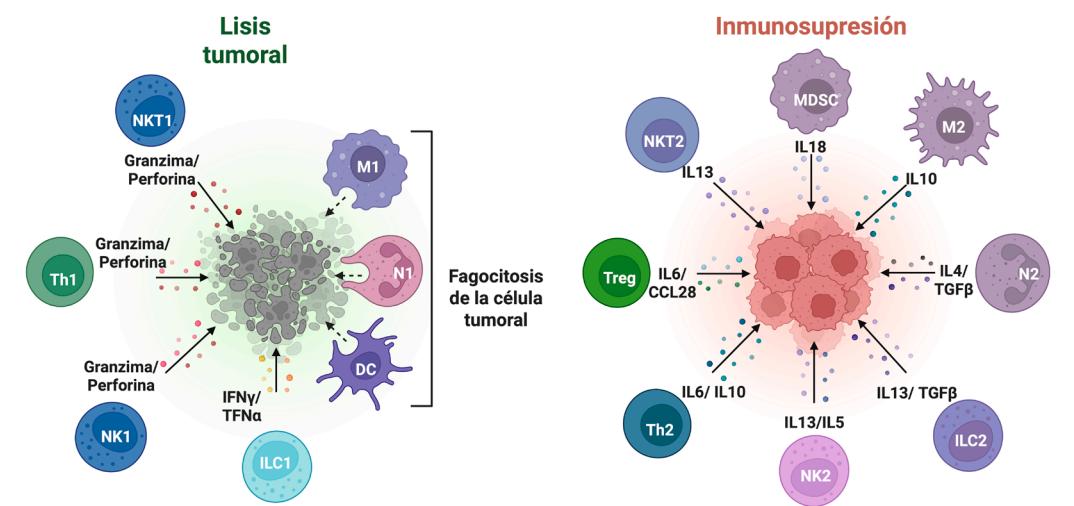


Figura 16. Células inmunitarias en el microambiente tumoral. Papel en la lisis tumoral y en la inmunosupresión.

3.6. EQUILIBRIO TUMOR-INMUNIDAD

El equilibrio “**tumor-inmunidad**” es un concepto clave para entender la interacción entre el sistema inmunitario y las células cancerosas, y refleja por una parte la lucha que se establece entre la vigilancia antitumoral del sistema inmunitario, y por otra, las estrategias desarrolladas por las células tumorales para evadir la respuesta inmunitaria.

En todo el proceso de desarrollo de la inmunoterapia ha sido clave la comprensión de las interacciones que se establece entre células tumorales y sistema inmunitario en el proceso de la activación de una respuesta antitumoral en lo que se conoce con **ciclo inmunidad-cáncer** (50, 51).

La generación de inmunidad al cáncer es un proceso cíclico que puede autopropagarse, dando lugar a una acumulación de factores inmunoestimulantes que en principio deberían amplificar y ampliar las respuestas de las células T. El ciclo también se caracteriza por factores inhibidores que conducen a mecanismos de retroalimentación inmunoreguladores, que pueden detener el desarrollo o limitar la inmunidad. Este ciclo se puede dividir en siete pasos principales, que comienzan con la liberación de antígenos de la célula cancerosa y terminan con la destrucción de las células cancerosas.

En un primer paso de este ciclo, la muerte de algunas células tumorales puede liberar antígenos que han de ser capturados por las células dendríticas (DC), que tras un proceso de maduración, migrarán

a los órganos linfoides secundarios. Las DC presentarán estos antígenos a los linfocitos T formando la sinapsis inmunológica. La activación de moléculas de co-estímulo en este paso será clave para la presentación de estos antígenos de forma eficaz a los linfocitos T.

La naturaleza de la respuesta inmunitaria se determina en esta etapa, con un balance crítico que representa la relación de células efectoras T frente a las células T reguladoras, que son clave para el resultado final. Finalmente, el linfocito T activado inicia su tráfico por el organismo interactuando con el endotelio tumoral. Tras esta interacción, los linfocitos se infiltran en el lecho tumoral, para reconocer y unirse específicamente a las células cancerosas a través de la interacción entre el TCR y el péptido antigenígeno unido a MHC clase I, lo que permitirá posteriormente matar a la célula tumoral.

La muerte del tumor promueve la liberación de antígenos adicionales que pueden favorecer la activación de más linfocitos T contra otros antígenos tumorales, lo que aumenta la amplitud y profundidad de la respuesta. En los pacientes con cáncer, el Ciclo de Cáncer-Inmunidad no funciona de manera óptima, y el microambiente tumoral dificulta enormemente la acción del sistema inmunitario.

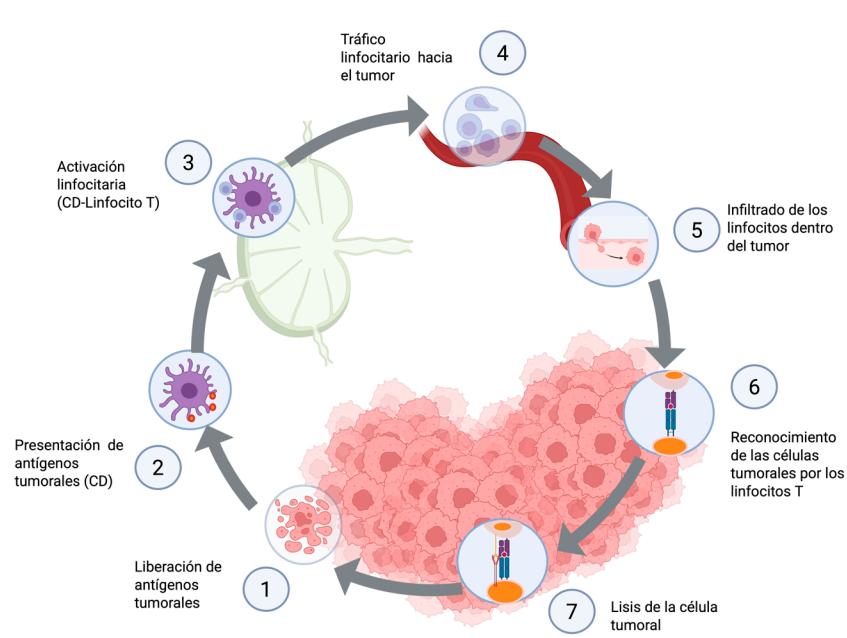


Figura 17. Ciclo Inmunidad-cáncer (Adaptado de (50)).

En este ciclo podemos destacar algunos aspectos relevantes que determinan el desarrollo o eliminación de los tumores:

- **Vigilancia:** el sistema inmunitario tiene la capacidad de detectar y eliminar células anormales, incluyendo células cancerosas, a través de un proceso llamado inmunovigilancia o *inmunosurveillance* (en inglés). En condiciones normales, el sistema inmunitario puede reconocer y eliminar células tumorales incipientes antes de que se conviertan en tumores completamente desarrollados. Diariamente estamos desarrollando células tumorales, pero son detectadas y eliminadas por nuestro sistema inmunitario.

En esta vigilancia participan distintos tipos celulares como las células dendríticas maduras, linfocitos Th1, linfocitos Tc y células NK y la producción de citocinas pro-inflamatorias (IL-2, IFN γ).

- **Equilibrio:** se puede llegar a una situación de equilibrio entre estas 2 fuerzas, entre el sistema inmunitario y el cáncer. Pero esta situación es dinámica y puede cambiar con el tiempo.

- **Inmunoevasión:** las células tumorales pueden desarrollar estrategias para evadir al sistema inmunitario, rompiendo dicho equilibrio y ganando terreno. El tumor puede activar un ambiente immunosupresor caracterizado por células dendríticas inmaduras, linfocitos Th2 y Treg, células mesenquimales supresoras y la producción de citocinas anti-inflamatorias (IL-10, IL35, y TGF β).
- La **inmunoterapia** y otras estrategias de tratamiento que se muestran más adelante se centran en desencadenar una respuesta inmunitaria efectiva o bloquear las señales que el cáncer emplea para inhibirla.

Podemos agrupar las estrategias de inmunoterapia en cuatro grupos principales:

1. **Estrategias de vacunación**, que buscan la inducción “de novo” de una respuesta frente a los antígenos tumorales;
2. **Estrategias de inmunomodulación**, que inciden sobre los mecanismos de co-estimulación y co-inhibición del sistema inmunitario y promueven la activación de una respuesta inmunitaria pre-existente.
3. **Estrategias de terapia celular** adoptiva con linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) y con linfocitos T modificados genéticamente para expresar TCR transgénicos frente a antígenos tumorales o receptores químéricos (CAR) antitumorales.
4. **Anticuerpos con actividad antitumoral directa.**

3.7. MECANISMOS DE TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

3.7.1. TOLERANCIA

Cuando el sistema inmunitario se encuentra con un Ag, pueden ocurrir dos cosas: que se active una respuesta específica frente a él o entrar en un estado de no respuesta llamado **tolerancia inmuno-lógica**. Esta decisión tiene que estar cuidadosamente regulada, ya que una respuesta inapropiada, ya sea la inducción de inmunidad frente a Ag propios o la tolerancia a patógenos potenciales, puede tener consecuencias serias para el organismo. Esta regulación de la respuesta inmunitaria ocurre tanto en la respuesta humoral como en la respuesta celular.

Cada vez que un Ag entra en el organismo, el sistema inmunitario ha de tomar varias decisiones:

- a) responder o no responder;
- b) qué tipo de respuesta es la más adecuada (humoral, celular Th1, Th2, NK, etc.);
- c) qué intensidad de respuesta es necesaria, y
- d) cuánto ha de durar la respuesta.

Las citocinas juegan un papel esencial en la coordinación de la inducción de una respuesta apropiada. Pero además de ellas, otros mecanismos reguladores también desempeñan un papel crucial. Con respecto a la primera decisión sobre si responder o no a un Ag, el sistema inmunitario tiene mecanismos para discriminar los Ag propios de los extraños. Esta es una de las características generales del sistema inmunitario y se define, como hemos indicado previamente, como la capacidad de distinguir lo propio de lo extraño, lo peligroso de lo no peligroso.

Existen dos mecanismos de inducción de tolerancia hacia un Ag: **la tolerancia central y la tolerancia periférica**.

→ **La tolerancia central** se produce durante la maduración de los linfocitos en los órganos linfáticos primarios. Todos los linfocitos pasan por un estado de inmadurez en el que, si son activados al reconocer Ags propios, son eliminados en un proceso denominado *selección negativa*. Este proceso implica la muerte de los linfocitos autorreactivos. De esta manera se consigue que aquellos linfocitos con capacidad de reconocer Ags propios no salgan al torrente circulatorio.

En el caso de los linfocitos T, ese órgano primario es el **timo**, que se sitúa delante del corazón en el mediastino. El timo, además de eliminar a los linfocitos T autorreactivos y generar linfocitos Th y Tc maduros, genera linfocitos Tregs caracterizados por la expresión del factor de transcripción FoxP3 y por su capacidad de inhibir la actividad de otros linfocitos T efectores. Estos linfocitos T reguladores podrán ahora salir del timo hacia la periferia y ejercer su capacidad reguladora.

En el caso de los linfocitos B, su órgano primario es la **médula ósea**. Durante su proceso madurativo, se eliminarán o quedarán en estado de no respuesta (anergia) los linfocitos con capacidad autorreactiva.

→ **La tolerancia periférica.** Además del proceso de tolerancia central existen mecanismos de control en la periferia. Podemos encontrarnos situaciones en las que los linfocitos escapan de este primer control central y aparecen linfocitos autorreactivos en circulación. Tras la activación de una respuesta inmunitaria frente a un patógeno y su posterior eliminación, resulta necesario detener o reducir la intensidad de esta. Existen varios mecanismos de tolerancia periférica que consiguen frenar la respuesta inmunitaria. Los linfocitos pueden entrar en un estado de **anergia**, que no implica la muerte del linfocito, en varios supuestos:

1. situaciones en las que un Ag (propio o extraño) se encuentra en un entorno poco propicio para la inducción de una respuesta inmunitaria,
2. por falta de señales de co-estímulo (B7, CD40, etc.) o de señales de daño o patógenos (como los DAMPs y PAMPs, respectivamente),
3. por la presencia de señales de inhibición (a través de CTLA4, PD1, BTLA, CD160, etc.)
4. por falta de un proceso inflamatorio.

En otras situaciones, cuando el sistema inmunitario ha conseguido la eliminación de un patógeno, los linfocitos específicos dejan de recibir el estímulo antigénico y pueden entrar en un proceso de apoptosis denominado también **muerte por abandono**. Pueden darse situaciones en las que el sistema inmunitario no consiga eliminar completamente al patógeno y se origine un daño inmunopatológico. En este caso, el exceso de Ag puede provocar la muerte de los linfocitos específicos por un proceso denominado **muerte por sobreactivación**, que implica la expresión de moléculas como FAS y su ligando.

El otro sistema de tolerancia periférica implica la acción de una subpoblación **de linfocitos T CD4+ reguladores** que tienen la capacidad de inhibir la acción de linfocitos T activados, células dendríticas, células NK o linfocitos B. Por lo tanto, los linfocitos T reguladores pueden residir en tejidos en los que sea necesario mantener un estado de inmunodepresión o pueden ser atraídos a los sitios de inflamación para ejercer un papel de control de la respuesta inmunitaria (17-18). Todos estos mecanismos protegen al organismo de una respuesta inapropiada contra Ag propios y permiten, a su vez, mantener la homeostasis del sistema inmunitario. Una de las características de este sistema es su capacidad de cesar su actividad cuando sea necesario, lo que se reconoce como **respuesta autolimitada**. Lo que ocurre es que estos mecanismos a veces fallan y la acción inadecuada del sistema inmunitario desemboca en procesos de autoinmunidad.

Sin embargo, estos mecanismos de tolerancia pueden beneficiar al proceso tumoral. No hay que olvidar que las células tumorales son células del propio organismo, por lo que pueden pasar desapercibidas para nuestro sistema inmunitario por la tolerancia hacia los antígenos propios expresados en el tumor.

Dentro del entorno tumoral, las células T efectoras pueden convertirse en no funcionales perdiendo su capacidad citotóxica frente al tumor. Estas células T anárgicas pueden generarse en los nódulos linfáticos que drenan el tumor después de estar en contacto con DCs inmaduras y Tregs, que en vez de una activación inducen una tolerancia o eliminación de clones de células T específicos frente al tumor. Esta eliminación se produce por un mecanismo de apoptosis ante una subóptima activación y expansión celular.

3.7.2. AUTOINMUNIDAD

Hay claras evidencias de relación cáncer-autoinmunidad en varios aspectos y con bi-direccionalidad:

1. Algunos tipos de cáncer pueden desencadenar respuestas autoinmunitarias con producción de autoanticuerpos y síntomas autoinmunitarios (se denomina para-neoplasia), y pueden no estar relacionados con la ubicación del tumor. Por ejemplo, el cáncer de pulmón de células pequeñas se asocia con el síndrome de Lambert-Eaton, una enfermedad autoinmunitaria que afecta a la transmisión neuromuscular.
2. El sistema inmunitario puede reconocer antígenos específicos expresados por las células cancerosas como extraños y desencadenar una respuesta autoinmunitaria frente a componentes propios.
3. Algunas terapias, como los inhibidores de puntos de control (por ejemplo, los anticuerpos pembrolizumab y el nivolumab), se basan en estimular el sistema inmunitario para atacar a las células cancerosas. Estos tratamientos pueden tener efectos secundarios autoinmunitarios (dermatitis, colitis), ya que pueden hacer que las células T autoreactivas, que en condiciones normales no reaccionan, podrían activarse tras la acción de estos agentes inmunomoduladores, pudiendo provocar el ataque a tejidos normales.
4. Se ha detectado un mayor riesgo de cáncer en enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. Esto podría deberse a factores genéticos, inmunitarios o al uso de ciertos medicamentos inmunosupresores que reducen la capacidad para controlar el crecimiento de células tumorales.

3.8. MECANISMOS DE ESCAPE DE LAS CÉLULAS TUMORALES

La capacidad natural del sistema inmunitario para detectar y destruir células anormales podría prevenir la formación de muchos tipos de cáncer. No obstante, algunos tumores logran evitar ser detectados y destruidos por el sistema inmunitario. Estos tumores pueden producir señales que reducen la capacidad de las células inmunitarias de detectar y destruir a las células tumorales, o sufrir modificaciones que hagan más difícil que el sistema inmunitario las reconozca y ataque.

Como ya se comentó en el ciclo cáncer-inmunidad, los antígenos tumorales han de ser capturados y presentados por las células dendríticas (DC) a los linfocitos T para la activación de una respuesta T tumor específica y debe estar acompañada por señales pro-inmunitarias y no tolerogénicas. En los pacientes con cáncer, ese Ciclo de Cáncer-Inmunidad no funciona de manera óptima y existen dificultades en los diferentes pasos de la activación del sistema inmunitario en: (i) la presentación antigénica

por parte de las células presentadoras de antígenos, (ii) la activación de los linfocitos en los ganglios linfáticos, (iii) la migración y el tráfico linfocitario hacia el tumor (IV) el paso de los linfocitos a través del endotelio tumoral, (v) el proceso de reconocimiento del antígeno y (vi) la lisis del tumor.

Las células tumorales también generan un ambiente inmunosupresor en el estroma del tumor liberando citocinas anti-inflamatorias como VEGF, TGF β , IL-6, IL-10 y PGE2, y reclutando Treg y MDSCs, células inmunosupresoras que inhiben la función citotóxica de los linfocitos T y la función de las DCs. Se han descrito otros factores producidos por las células tumorales como la óxido nítrico sintasa (NOS), arginasa, indoleamina deoxigenasa (IDO), ciclo-oxigenasa 2. (COX2), prostaglandina E2 (PGE2) y gangliósidos, así como las citocinas IL-6 e IL-10, que tienen un efecto supresor en la maduración y función de DCs.

La pérdida de expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, alteraciones en el proteasoma y el sistema de presentación antigenica, la expresión de moléculas co-inhibidoras en las células presentadoras de antígeno, las alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio tumoral o el alto nivel de fibrosis del lecho tumoral, junto con la presencia de factores inmunosupresores mencionadas anteriormente, son algunas de las dificultades que han de superarse para el desarrollo de inmunoterapias eficaces en los pacientes con cáncer. Es importante identificar la existencia de estos problemas para plantear soluciones particulares y promover la activación de una respuesta antitumoral personalizada eficaz.

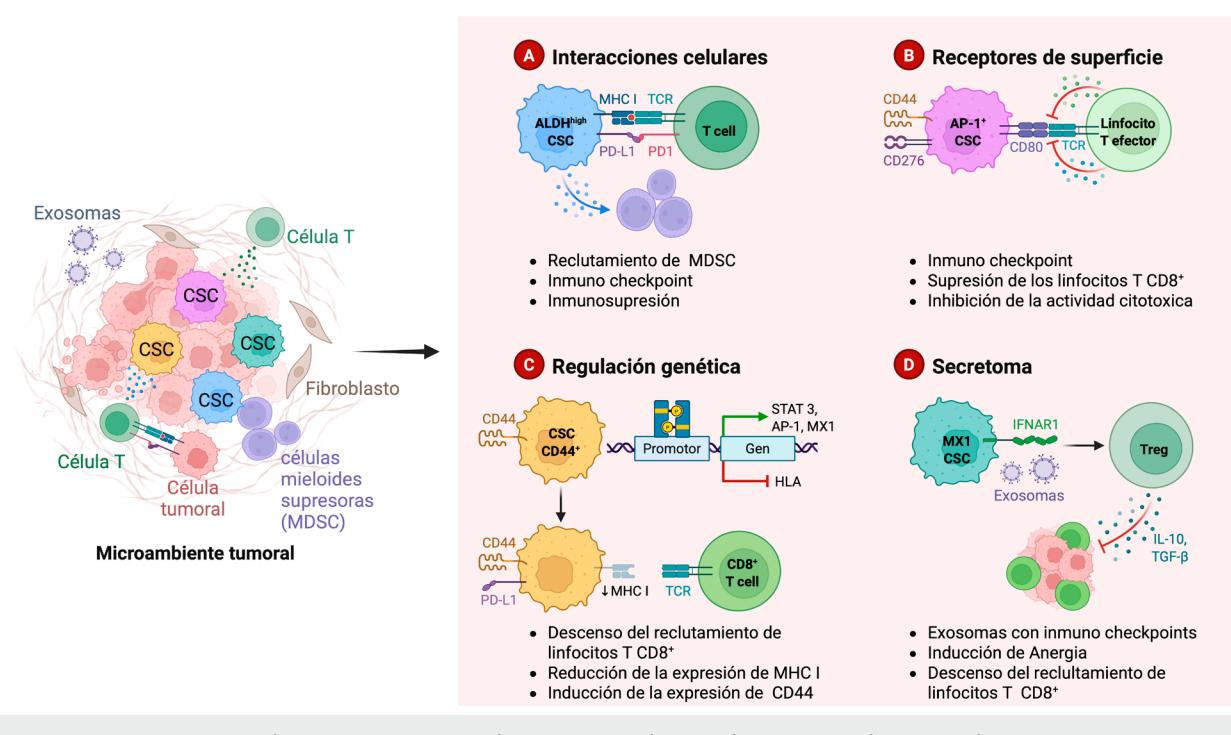


Figura 18. Esquema de estrategias de evasión y progresión tumoral.

La complejidad de los mecanismos inmunosupresores en el microambiente tumoral y la disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas hacen que el avance clínico de las estrategias de inmunoterapia del cáncer sea una tarea difícil y costosa. El diseño racional de estrategias terapéuticas podría facilitarse por la clasificación de los tumores basándose en la presencia/ausencia de factores inmunosupresores concretos y en la existencia o no de inmunidad pre-existente (19).



4. INMUNOTERAPIA

4.1. INTRODUCCIÓN A LOS TIPOS DE INMUNOTERAPIA

Existen dos tipos de inmunoterapia: **pasiva y activa**.

1. **La inmunoterapia pasiva** se refiere al uso de componentes del sistema inmunitario (cito-cinas, quimiocinas, anticuerpos específicos frente al tumor, y terapia celular adoptiva con linfocitos) que se transfieren a un individuo para que hagan un efecto directo sobre el tumor.
2. **La inmunoterapia activa**, sin embargo, pretende la **activación del sistema inmunitario del propio paciente**, y que sea el sistema inmunitario del mismo quien elimine el tumor. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de vacunas antitumorales, empleo de células dendríticas, virus oncolíticos o terapia con AcMcs dirigidos frente a puntos de control (CTLA-4, PD1, PDL-1 y otros). Todos ellos necesitan de una correcta activación inmunitaria del paciente para llevar a cabo la actividad antitumoral.

Se han desarrollado diversos AcMcs dirigidos frente a marcadores específicos de un tipo celular (como el CD20 en leucemias y linfomas B, Her/neu en cáncer de mama), receptores de membrana (como el receptor de factor de crecimiento epidérmico) y factores de crecimiento (como el factor de crecimiento vascular epidérmico). Estos están siendo empleados desde hace muchos años con éxito, sobre todo desde su modificación pasando de ser anticuerpos totalmente murinos para convertirlos en quiméricos, humanizados o totalmente humanos.



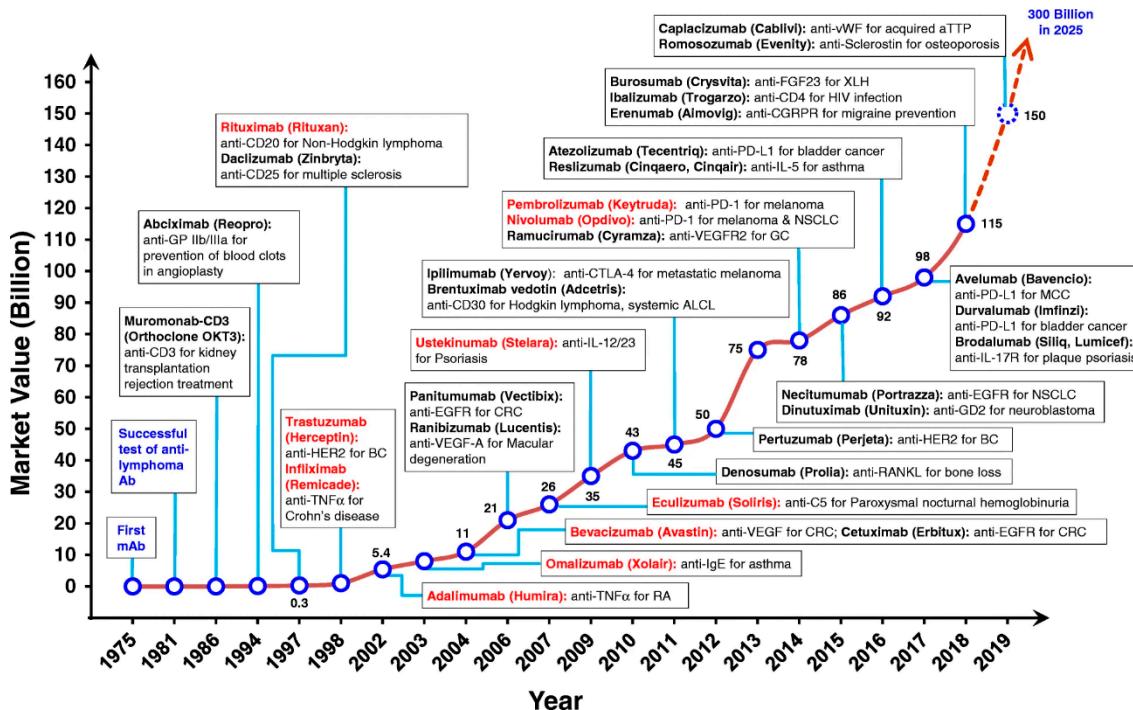


Figura 19. Desarrollo de los anticuerpos monoclonales

Cronología desde 1975 que muestra el desarrollo exitoso de anticuerpos monoclonales terapéuticos y sus aplicaciones (Tomado de (53))

Este campo ha sufrido un avance increíble en las últimas décadas, con la aprobación de más de 100 AcMcs para su uso en diferentes patologías, y con unas previsiones de crecimiento y de valor de mercado muy altas (52).

El **Dr. Rosenberg** fue el iniciador de la inmunoterapia con interleucina 2 (IL-2), que fue aprobada para su uso en pacientes con melanoma y cáncer renal avanzado. También ha sido pionero en el empleo de células asesinas activadas por citocinas (LAK, del inglés *lymphokine-activated killer*), obtenidas de pacientes y activadas con IL-2 durante varios días y posteriormente reinfundidas. Estas células no presentan restricción al MHC, y se observó que podría ser un tratamiento eficaz en determinados tumores, pero presentaba toxicidad sistémica por las altas dosis de IL-2 empleadas.

Otro tipo de inmunoterapia pasiva es el uso de infiltrados linfocitarios presentes en tumores sólidos. Estas células inmunitarias o TIL (del inglés, *tumor infiltrating lymphocytes*) son en su mayoría linfocitos Tc, que son expandidas *in vitro* y posteriormente reinfundidas en el paciente. Las células TIL han demostrado tener una eficacia de 50 a 100 veces superior a las células LAK y, a diferencia de éstas, no necesitan ser administradas con altas dosis de IL-2 para conseguir el efecto terapéutico, mostrando mayor efectividad y menor toxicidad (53). Se han probado en melanoma, cáncer de ovario, renal y pulmón. Más recientemente, con un mejor conocimiento de las secuencias de péptidos tumorales que pueden reconocer mejor los linfocitos Tc, pueden activarse estos TIL de forma más específica con péptidos sintéticos.

Por el contrario, en las últimas décadas, se han desarrollado otros tratamientos que responden a una inmunoterapia activa, que busca **activar *in vivo* el sistema inmunitario** para que desarrolle una respuesta específica contra los antígenos tumorales. Entre ellos se incluyen como ahora vemos, el empleo de microorganismos (bacterias como BCG, virus oncolíticos), vacunas basadas en

péptidos, uso de células dendríticas (DCs), o anticuerpos antagonistas de moléculas inhibidoras de la respuesta inmunitaria (*immune checkpoints inhibitors*), entre otros. Estos últimos han dado lugar a un gran beneficio clínico en pacientes con tumores avanzados, donde la terapia tradicional (radioterapia y quimioterapia) sólo ofrecía una ligera mejoría en la supervivencia de los pacientes.

4.2. EMPLEO DE MICROORGANISMOS FRENTE A CÁNCER

Elena Campos-Sánchez, Laura Luna y Lorena Bernardo, CBM, Madrid y Cristian Smerdou, CIMA, Pamplona.

El uso de agentes biológicos (como bacterias o virus) frente al cáncer es una de las estrategias en desarrollo dentro del ámbito de la oncología clínica. Por ejemplo, desde finales del siglo XIX se ha venido explorando la capacidad de ciertas bacterias para estimular el sistema inmunitario y atacar tumores. En la actualidad, los avances en Biotecnología permiten diseñar agentes biológicos con capacidad de modular la respuesta inmunitaria, dirigir y liberar agentes terapéuticos directamente en el tumor o, incluso, revertir la resistencia a tratamientos quimioterapéuticos y de inmunoterapia como los inhibidores de puntos de control inmunitario. Por otra parte, la comprensión del papel del microbioma en la progresión tumoral ha abierto nuevas vías terapéuticas. Este enfoque representa una intersección innovadora entre la microbiología, la inmunología y la oncología.

4.2.1. BACTERIAS

Elena Campos-Sánchez, Laura Luna y Lorena Bernardo, CBM.

Las bacterias son microorganismos unicelulares, sin núcleo definido, que habitan prácticamente todos los hábitats del planeta, incluido el cuerpo humano. Su tamaño oscila entre los 0,5 y los 5 micrómetros (milésimas de milímetro), son extraordinariamente diversas, tanto en su forma como en sus capacidades metabólicas, y, dependiendo de la relación que establezcan con el huésped, pueden formar parte de la flora comensal de manera beneficiosa o ser patogénicas, causándonos enfermedad. Al conjunto de comunidades bacterianas que conviven con nosotros se lo conoce como **microbioma**. Para hacernos una idea, se estima que solo el microbioma intestinal está compuesto por 10^{13} - 10^{14} bacterias (10-100 billones), lo que equivale a decir que en nuestro cuerpo habría unas 10 veces más bacterias que células humanas. En condiciones de salud, el microbioma bacteriano está en equilibrio o eubiosis; por el contrario, un microbioma alterado suele ser signo de enfermedad y, cuando ello se detecta, hablaríamos de **disbiosis**.

En los últimos años, los avances en secuenciación genética están permitiendo identificar las diferencias entre el microbioma tumoral frente al existente en el tejido sano, llegándose a correlacionar la presencia y abundancia de determinadas especies bacterianas como factor pronóstico. De hecho, las bacterias que residen en los tumores son activas, están presentes en baja abundancia y diversidad y establecen relaciones simbióticas con el microambiente tumoral. Se cree que estas bacterias puedan proceder de la flora comensal y que se han “adaptado” a vivir en el tumor, incluso en aquellas zonas de este en que apenas llega oxígeno y presentan una mayor acidez, permaneciendo además “protegidas” frente al ataque inmunitario. Muchos estudios han buscado eliminar estas bacterias intratumorales consideradas oncogénicas o proto-oncogénicas para mejorar la eficacia de los tratamientos oncológicos; sin embargo, otros estudios han observado el efecto beneficioso de determinados microorganismos, retrasando la progresión cancerígena, sirviendo como inductores de la respuesta inmunitaria o directamente actuando como agentes oncolíticos (55,56). Estas observacio-

nes ponen de relevancia el papel dual que pueden tener el microbioma, y las bacterias en particular, en la prevención e inicio del cáncer, así como en su progresión y la modulación de la respuesta individual a las terapias (quimioterapia, inmunoterapia, etc.) recibidas.

Por estos motivos, la inmunoterapia contra el cáncer basada en el uso de bacterias (BCiT) se está desarrollando a través de tres vías: la modulación del microbioma (mediante prebióticos, probióticos o antibióticos); el uso de bacterias enteras atenuadas, modificadas genética o sintéticamente para lograr una mayor selectividad hacia el tejido canceroso y eficacia antitumoral, y el uso de partes de las bacterias como vehículo para dirigir la terapia en ausencia de los riesgos que pudieran implicar el uso de bacterias vivas atenuadas, sobre todo en personas con un sistema inmunitario frágil o debilitado.

4.2.1.1. HISTORIA

Como ha sido mencionado previamente, la persona pionera en emplear microorganismos frente al cáncer fue el **Dr. William Coley**, del Memorial Cancer center, en 1890. Tras observar que había tumores que remitían o disminuían de tamaño en pacientes tras haber tenido infección en la piel por la bacteria *Streptococcus pyogenes* que les producía erisipela, decidió inocular bacterias vivas directamente en el tumor de un paciente que tenía un sarcoma muy agresivo e inoperable. Tras repetir las inoculaciones, el tumor remitió y el paciente sobrevivió durante varios años. Posteriormente emplearía una mezcla de bacterias muertas (inactivadas por calor) de *S. pyogenes* y *Serratia marcens*, junto con endotoxinas activas, lo que se denominaría la “**toxina de Coley**”. Los resultados fueron muy variables (se estima que solo era eficaz en un 10% de sarcomas), aunque algunos fueron muy espectaculares. Sin embargo, la fiebre y los efectos secundarios que producían, llevarían a paralizar este tipo de terapia. En cualquier caso, estos estudios pueden considerarse los iniciadores de la Inmunoterapia con microorganismos.

Los experimentos iniciados por Coley llevarían a otros investigadores a usar otros microorganismos, como el **bacilo de Calmette-Guérin o BCG**, que es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* que se ha utilizado desde hace muchos años como vacuna para prevenir la tuberculosis. El **Dr. Old** trabajó con el BCG en modelos animales en 1959 (revisado en (4)), demostrando un papel antitumoral, que sería posteriormente confirmado por otros investigadores tras emplearlo frente a distintos cánceres, siendo el de vejiga en el que más éxito ha demostrado. De esta forma, para el cáncer de vejiga no músculo-invasivo (CIS, Ta o T1) de grado 2 ó 3, tras realizar la resección trans-uretral, se lleva a cabo la instilación de BCG en la vejiga, observándose superior eficacia que con otros tratamientos quimioterápicos más agresivos como la mitomicina, que bloquea la replicación celular tanto de las células del cáncer como de las sanas. El uso del BCG intravesical fue aprobado por la FDA como primer tratamiento inmunoterapéutico contra el cáncer de vejiga no músculo-invasivo en 1990. Además, su uso también se ha observado beneficioso con una reducción del riesgo de progresión del cáncer de próstata, tanto en estadios primarios como en casos de alto grado invasivo sin afectación del músculo.

A continuación, se ponen ejemplos de los géneros de bacterias con los que más se trabaja actualmente como potenciales herramientas terapéuticas en cáncer, de otras estrategias basadas en componentes bacterianos y también del papel del microbioma y la modulación de las disbiosis asociadas a los procesos cancerosos como parte coadyuvante de las terapias oncológicas.



GÉNERO BACTERIANO	TIPO DE DISBOSIS	MECANISMO IMPLICADO	CÁNCER ASOCIADO
<i>Helicobacter pylori</i>	Disbiosis gástrica	Inflamación crónica, producción de toxinas	Cáncer gástrico
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Disbiosis intestinal	Promoción de inflamación, evasión inmunitaria	Cáncer colorrectal, oral
<i>Bacteroides fragilis</i>	Disbiosis intestinal	Producción de enterotoxinas, inflamación	Cáncer colorrectal
<i>Escherichia coli</i>	Disbiosis intestinal	Mutagénesis, daño al ADN	Cáncer colorrectal
<i>Streptococcus</i>	Disbiosis intestinal	Inflamación, translocación bacteriana	Cáncer colorrectal
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Disbiosis oral	Inflamación crónica, alteración del microambiente tumoral	Cáncer oral, esofágico
<i>Clostridium spp.</i>	Disbiosis intestinal	Producción de metabolitos tóxicos	Cáncer de colon

Tabla 4. Bacterias, disbiosis y mecanismos implicados en distintos tipos de cánceres.

4.2.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

MODULACIÓN DEL MICROBIOMA BACTERIANO EN DISBOSIS ASOCIADAS A PROCESOS CANCEROSOS

Las comunidades bacterianas que viven en el tejido tumoral difieren en tipo, diversidad y abundancia de las que lo hacen en ese mismo tejido cuando está sano. Además, dichas comunidades bacterianas son muy diferentes entre los distintos cánceres y sus subtipos, y está por caracterizarse si esta disbiosis participa como iniciadora del proceso oncogénico o en qué grado y cómo contribuye al progreso de la enfermedad y a la respuesta a la terapia. Por ejemplo, se sabe que en cáncer colorrectal abundan bacterias tipo *Firmicutes* y *Bacteriodetes*. En cáncer de mama dominan las *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*, mientras que en cáncer gástrico es bien conocida la influencia patogénica de *Helicobacter pylori*, además del papel en su progresión que juegan otras como *Streptococcus anginosus*; En el caso del carcinoma oral de células escamosas son las *Porphyromonas gingivales* las que se presentan asociadas al tumor, mientras que en el carcinoma de células escamosas de pulmón son *Enterobacter* las que predominan. Además, en algunos cánceres como el de mama también se sabe que aquellos con receptor de estrógenos positivo están enriquecidos en *Actinomyces odontolyticus*, mientras que los que son receptor de estrógenos negativos presentan altos niveles de *Corynebacterium* (54).

La actividad de estas bacterias puede promover la iniciación del cáncer, su progresión y la metástasis al fomentar la generación de un ambiente inflamatorio crónico, promover daños genéticos, cambios epigenéticos y modular el metabolismo celular. Además, pueden también contribuir al desarrollo del ambiente inmunosupresor que protege al tumor del ataque inmunitario, como ocurre en pacientes con cáncer colorrectal insensibles a inmunoterapias basadas en inhibidores de los puntos de control, quienes muestran altos niveles de *Clostridium*, o aquellos con cáncer esofágico de células escamosas con infección por *Firmicutes nucleatum* que impide la actividad mediada por los linfocitos T. También se han descrito bajos niveles de respuesta a la quimioterapia en cánceres con presencia de *Streptococcus*, *F. nucleatum*, *Micrococcus* o *Escherichia Coli*.

Para el abordaje clínico de esta situación, además de identificar el tipo de microorganismo y caracterizar su papel en la aparición y progresión de la patología para determinar el tratamiento específico (por ejemplo, con antibióticos), también se está estudiando el efecto beneficioso de realizar trasplantes de microbiota asociada a eubiosis (salud), por ejemplo, fecales, así como el uso de prebióticos (alimentos o compuestos no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento de determinados microorganismos, generalmente intestinales) y la administración de probióticos, es decir, de microorganismos vivos cuyo papel se haya demostrado beneficioso. Por ejemplo, en melanoma, la presencia de *Lactobacillus reuteri* produce un metabolito que activa la respuesta de los linfocitos T CD8+. Asimismo, el tratamiento combinado de inmunoterapia con *Bifidobacterium* (probiótico CBM588) ha demostrado incrementar significativamente la supervivencia libre de enfermedad de 2,5 hasta los 12,7 meses en un ensayo clínico (NCT03829111) frente al carcinoma metastásico renal, posiblemente asociado a una mayor producción de citocinas en los pacientes en presencia del probiótico (55).

BACTERIAS VIVAS ATENUADAS, MODIFICADAS GENÉTICA O SINTÉTICAMENTE, DIRIGIDAS ESPECÍFICAMENTE A ATACAR AL TUMOR

Otra estrategia en desarrollo consiste en el uso de bacterias diseñadas específicamente para favorecer su tropismo natural para colonizar tumores y que además carguen compuestos o moléculas terapéuticas. Los géneros bacterianos que mayor interés despiertan son los anaerobios facultativos y obligados, es decir, aquellos capaces de vivir en ausencia o baja presencia de oxígeno, como ocurre en el interior de tumores sólidos, y que además sean acidófilos y capaces de sobrevivir en ambientes de mayor acidez como el microambiente tumoral. Ejemplos de estas bacterias son, por ejemplo, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Yersinia* o *Lactobacillus*, con conocida habilidad para inhibir el crecimiento tumoral. Estas bacterias se seleccionan o modifican genéticamente para atenuarlas y hacerlas más seguras en terapia, por ejemplo, mediante la eliminación de sus factores (genes) de virulencia. Además, se las diseña para que sean aún más selectivas y efectivas por el tejido canceroso frente al sano, alcanzándose índices de selectividad de 10.000 frente a 1 (56).

La ingeniería genética permite diseñar bacterias para que también produzcan agentes terapéuticos citotóxicos, citolíticos, inmunomoduladores, citocinas, enzimas metabolizadoras de fármacos para hacerlos activos e, incluso, para que produzcan “nanobodies” capaces de interaccionar específicamente con marcadores que expresan los tumores o con las células inmunitarias para activarlas *in situ* y así destruir el tumor. Además, es posible controlar cuándo (y dónde) lo van a producir, controlando así la selectividad de acción, haciendo dichas modificaciones genéticas sensibles a cierto nivel de pH (como el ácido), concentraciones de oxígeno (bajas) o concentración de glucosa (elevado metabolismo celular), e incluso a la luz o al magnetismo, lo que lleva a que se “activen” en el ambiente tumoral o a que podamos activarlas a discreción, al irradiarlas con luz específica o bajo un campo magnético. Como ejemplos que ya han llegado a ensayo clínico tenemos la administración oral de *Salmonella* modificada para que exprese la citocina inmunoestimuladora IL-2 en pacientes con cáncer gastrointestinal metastásico, o la cepa *Escherichia coli* EcN diseñada para la liberación controlada de anticuerpos inhibidores de puntos de control como CD47, PD-L1 o CTLA-4.

Otras cepas bacterianas han sido modificadas para que expresen “neoantígenos”, que son moléculas que se expresan específicamente en las células tumorales a consecuencia de sus mutaciones genéticas y con capacidad de ser reconocidas por los linfocitos y activarlos. En 2023, la base de datos clinicaltrials.gov que registra los ensayos clínicos que se realizan y sus resultados indicaba que ya se habían completado más de 50 en este ámbito, usando bacterias vivas atenuadas modificadas incluyendo 13 ensayos con *Salmonella*, 32 con *Listeria*, 4 con *Clostridium*, 2 con *Bifidobacterium* y 1 con *Yersinia* (56, 57). Sin embargo, las mejoras terapéuticas en pacientes no han resultado tan prometedoras con los resultados observados previamente en ensayos preclínicos con modelos animales. Por

otra parte, el uso de bacterias vivas, aunque sean atenuadas, sigue suponiendo un riesgo generalmente no asumible para tratar pacientes bajo inmunosupresión o con fragilidad inmunitaria primaria o adquirida. Estos dos motivos evidencian la necesidad de estudiar nuevas aproximaciones o mejorar aún más la seguridad del uso de bacterias.

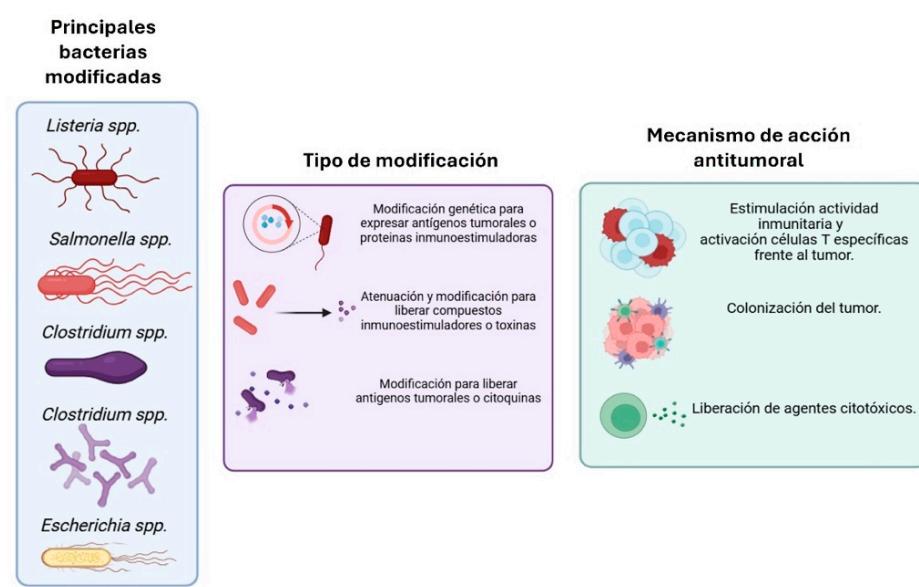


Figura 20. Bacterias modificadas para inmunoterapia. En la figura se muestran los principales géneros de bacterias empleados en inmunoterapia frente al cáncer, las principales modificaciones que se realizan y los mecanismos de acción resultantes frente al tumor.

USO DE DERIVADOS BACTERIANOS COMO VEHÍCULOS PARA CARGAR Y DIRIGIR LAS TERAPIAS.

El uso de bacterias vivas en terapia sigue generando preocupaciones por su seguridad, aunque existan antibióticos eficaces en caso necesario. Una alternativa que busca aprovechar las ventajas del tropismo dirigido de las bacterias y su capacidad de estimular la respuesta inmunitaria contra tumores, reduciendo sus riesgos, es emplear **derivados bacterianos**, tales como protoplastos o los conocidos como “fantasmas bacterianos” (del inglés, *bacterial ghosts, BGs*), las “minicélulas” (*minicells*) o las vesículas derivadas de la membrana exterior (del inglés, *outer membrane vesicles, OMVs*) (58).

Los **protoplastos** consisten en usar la bacteria madre, pero desprovista de pared celular en un intento de atenuar potenciales respuestas inmunitarias exacerbadas o indeseadas frente a este componente de la bacteria. Esta estrategia no resuelve los riesgos relativos al uso de microorganismos vivos.

Por su parte, los “**fantasmas bacterianos**” o **BGs** consisten en mantener la estructura de la membrana externa bacteriana una vez vaciada de todo el contenido interior citoplasmático. Este proceso se consigue modificando a la bacteria “madre” con genes de lisis que llevan a la liberación de su contenido intracelular dejando, intacta y únicamente, la envoltura membranosa. Estas estructuras vaciadas mantienen los elementos inmunomoduladores, tales como el lipopolisacárido bacteriano natural, entre otros, que sirven como adyuvante inmunoestimulador. También mantienen su capacidad, o se diseñan, para ser internalizadas por las células para las que se hayan dirigido, como las tumorales y otras células inmunitarias especializadas en presentar抗igenos y educar a los linfocitos para que aprendan qué tienen que atacar. Además, por su volumen, sirven como “bolsas” con una altísima capacidad de carga para el transporte dirigido de la terapia, terapia que puede consistir en fármacos, inmunoterapia o moléculas de ARN o ADN para su expresión en la célula diana.

Las **minicells** son trozos de bacterias de tamaño nanométrico (unos 400 nm de diámetro), consistentes en contenido citoplasmático sin genoma, no vivos, que se desprenden de la bacteria “madre” por un

mecanismo parecido a la gemación cuando tiene lugar un evento de replicación bacteriana anómalo que deja el contenido genómico en la bacteria madre. Al igual que las bacterias de las que proceden, las *minicells* contienen la pared y membrana celular, ribosomas, ARN, proteínas y también plásmidos, excepto el genoma. Por este motivo mantienen el tropismo y composición que se hubiera diseñado para la bacteria madre y, como tales, pueden usarse como transportadores de terapias (químicas, biológicas o basadas en ARN o ADN) o modificarse para que expresen nanobodies, receptores CAR-T e, incluso, anticuerpos biespecíficos frente al tumor y la célula inmunitaria que es necesario activar. Dado que carecen de genoma bacteriano, las *minicells* son más seguras que usar la bacteria viva atenuada al minimizarse o eliminarse la posibilidad de reversiones, reactivaciones o desarrollo de una infección indeseada.

Por último, similar a las *minicells*, pero sin contener pared celular y con una menor capacidad de carga, encontramos a las **vesículas derivadas de la membrana exterior u OMVs** (50-250 nm de diámetro). Las OMVs son producidas de manera natural por las bacterias de tipo Gram negativas, por gemación. Consisten en esferas con bicapa proteolipídica que contienen, entre otros, lipopolisacárido y constituyentes del citoplasma. Un caso de éxito del uso de OMVs en inmunología es su uso vacunal. La vacuna Bexsero, comercializada, contra el meningococo B, demuestra la seguridad y eficacia en los métodos de producción y uso de este tipo de derivados bacterianos. Volviendo al caso de la inmunoterapia en cáncer, las OMVs cargadas con IFN γ se han empleado en modelos de adenocarcinoma con éxito, y otras en cuya superficie expresan marcadores para la activación de los linfocitos B o marcadores combinados para la activación de los linfocitos B y T CD4 han demostrado un hasta un 100% de protección frente a modelos de cáncer de melanoma en ratón (58).

4.2.1.3. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TERAPIA CON BACTERIAS

En los años recientes, el microbioma tumoral, concretamente las bacterias intratumorales, está ganando atención dado su papel inmunomodulador, habiéndose demostrado las complejas interacciones que existen entre los microorganismos y el microambiente tumoral, así como sus posibles efectos en el inicio, la progresión y la respuesta al tratamiento contra el cáncer. Las bacterias pueden actuar como probióticos, con actividad antitumoral, pero también como carcinogénicas, lo que hace esencial caracterizar y comprender la correlación existente entre cada subtipo tumoral y la identidad, diversidad y abundancia de cada subtipo microbiano asociado, de cara a poder usar prebióticos, probióticos e incluso antibióticos como adyuvantes exitosos en la terapia oncológica.

El uso de bacterias o sus derivados, modificados selectivamente para actuar como herramientas diagnósticas y terapéuticas, es un campo de investigación emergente y prometedor que deberá solventar problemas de seguridad (en el caso de usar bacterias vivas), así como abordar los motivos que llevan a la reducción de la eficacia observada en modelos preclínicos de cáncer, cuando dicha estrategia se extrae y usa en pacientes de cáncer.

4.2.2. VIRUS ONCOLÍTICOS

Cristian Smerdou, CIMA, Pamplona

4.2.2.1. HISTORIA

Los virus utilizados en terapia del cáncer se pueden clasificar en términos generales en **virus oncolíticos (VO)** y **vectores virales no oncolíticos**, que se discutirán en la siguiente sección. Mientras que el segundo grupo incluye vectores que no se propagan *in vivo* y se suelen usar como vehículos para administrar genes terapéuticos a células diana, los VO, como el virus del herpes simplex 1 (HSV-1) o los adenovirus oncolíticos (AdO), son virus que pueden generar una infección productiva y destruir selectivamente células tumorales, promoviendo la liberación de antígenos tumorales e induciendo inflamación local (59). El hecho de que puedan propagarse específicamente en el tejido tumoral permite amplificar su efecto y les confiere la capacidad potencial de alcanzar lesiones metastásicas. Sin embargo, los VO suelen encontrarse con dos limitaciones que disminuyen su eficacia antitumoral. La primera es que, aunque se replican específicamente en células tumorales, también son capaces de infectar células normales dando lugar a una infección abortiva. Esto hace que cuando estos virus se administran por vía sistémica solo un pequeño porcentaje de estos son capaces de alcanzar el tejido tumoral. Por otro lado, como son virus replicativos, al multiplicarse en el tumor producen muchas proteínas virales que actúan como potentes inmunógenos, lo que hace que el sistema inmunitario los reconozca y elimine eficazmente. Este hecho, además puede desviar la respuesta inmunitaria hacia los antígenos virales en detrimento de las respuestas frente a antígenos tumorales, que normalmente son mucho menos inmunogénicos. Finalmente, esta respuesta antiviral previene o limita mucho el uso de dosis adicionales de VO, debido a la generación de anticuerpos neutralizantes contra el virus.

En general, existen dos tipos de VO:

1. los basados en virus que son **oncolíticos de forma natural**, como es el caso de los reovirus, el virus del sarampión o el virus de la estomatitis vesicular. Este grupo engloba sobre todo a virus que portan un genoma de ARN, lo que hace que sean potentes inductores de la respuesta de interferón de tipo I. El hecho de que muchos tumores tengan disminuida esta respuesta antiviral, facilita que estos virus se repliquen y propaguen de forma más eficiente en células tumorales, aunque también lo pueden hacer de forma limitada en tejidos normales.
2. los que **no son oncolíticos *per se***, pero pueden ser **modificados genéticamente** para conferirles un carácter oncolítico, como es el caso de los adenovirus oncolíticos y del VHS-1 (virus herpes simple 1). Esto se puede conseguir mediante diferentes estrategias que incluyen: (i) el uso de promotores tumorales para controlar la expresión de genes virales esenciales; (ii) la incorporación de secuencias diana de microRNAs presentes en células normales, pero ausentes en células tumorales que bloquearían la expresión de genes virales en estas últimas; (iii) la eliminación de genes virales necesarios para la replicación en células normales, pero dispensables en células tumorales.

Los VO también se pueden modificar genéticamente para usarlos como vectores para administrar genes terapéuticos, lo que puede aumentar su actividad antitumoral.

4.2.2.2. MECANISMOS DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

4.2.2.2.1. VO BASADOS EN VHS-1

En 2015 la FDA y la Agencia Europea de Medicamento (EMA) aprobaron el primer virus oncolítico (Talimogene laherparevec o T-VEC) para el tratamiento del melanoma metastásico no resecable (60). T-VEC es un VHS-1 armado con dos copias del gen para expresar GM-CSF, lo que permite aumentar la potencia de las respuestas inmunitarias antitumorales. Este virus lleva además algunas modificaciones en su genoma que aumentan su carácter oncolítico y que incluyen:

- ▶ La delección del gen ICP34.5 implicado en neurovirulencia. Esta modificación atenúa la replicación del virus en células normales y disminuye su patogenicidad.
- ▶ La delección del gen ICP6 (ribonucleótido reductasa) implicado en la producción de deoxirribonucleótidos. Esta modificación contribuye a que el virus se replique más eficientemente en células tumorales, ya que éstas expresan de forma abundante la ribonucleótido- reductasa endógena.
- ▶ La delección del gene ICP47, implicado en reducir la presentación antigénica. Esta modificación se hizo con objeto de hacer al virus más seguro, de forma que si se disemina por el organismo pueda ser reconocido más eficientemente por el sistema inmunitario y eliminado.

T-VEC ha mostrado una notable eficacia antitumoral en pacientes de melanoma con mal pronóstico cuando se inyectó a nivel intratumoral. Además, algunos pacientes también experimentaron **efectos abscopales** (reducción del tumor en lesiones no tratadas), lo que indica una activación del sistema inmunitario que lleva a reducir lesiones a distancia del tumor tratado. El tratamiento con T-VEC se tolera bien y los eventos adversos son en su mayoría síntomas similares a los de la gripe. Actualmente T-VEC se está probando para el tratamiento de otras neoplasias malignas y en combinación con otras inmunoterapias o con terapias convencionales, como quimioterapia y radioterapia. Además de T-VEC, en 2021 se aprobó un segundo VSH-1 para el tratamiento del glioma maligno en Japón (DELYTACT® o teserperaturev/G47Δ). Este virus, que es muy similar a T-VEC, no está armado con genes inmunoestimuladores.

4.2.2.2.2 VO BASADOS EN ADENOVIRUS

Junto con el VHS-1, los **adenovirus oncolíticos** (AdO) son los OV más utilizados para el tratamiento del cáncer en ensayos clínicos y preclínicos. De hecho, en 2005 se aprobó en China un AdO llamado Oncorine para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (57). Un inconveniente que tiene el uso de OAd es que muchas personas tienen ya previamente desarrollados anticuerpos contra varios serotipos de adenovirus que circulan en la población general, como es el Ad5, lo que llevaría a neutralizar el efecto del vector. Este problema se podría evitar generando AdO a partir de serotipos de adenovirus poco prevalentes en la población, como el Ad26, o derivados de otras especies animales como por ejemplo el adenovirus de chimpancé ChAdOx1, una estrategia que ha sido utilizada para generar algunas vacunas contra COVID-19 basadas en vectores de adenovirus recombinantes.

Para conseguir que los adenovirus sean oncolíticos se suelen eliminar genes adenovirales tempranos como:

- **E1A.** Es un gen viral implicado en el establecimiento de la infección capaz de inducir que la célula infectada entre en la fase S del ciclo celular. Entre sus múltiples acciones se encuentra la de inhibir la función de retinoblastoma (Rb), una proteína supresora de tumores. Por ello, la eliminación de E1A en el adenovirus favorece una replicación selectiva en células tumorales que han perdido la expresión de Rb.

- **E1B 55K (E1B).** Este gen regula la replicación y transcripción del genoma viral. En concreto, E1B es capaz de bloquear la actividad de p53 que normalmente se induce cuando la célula infectada entra en fase S, como consecuencia de la actividad del gen E1A. La unión de E1B a p53 conduce a su inactivación, evitando que la célula entre en apoptosis. Por ello, la delección de E1B favorece la replicación del virus en aquellas células donde p53 está ausente o mutado como ocurre en la mayoría de las células tumorales.

El único AdO aprobado hasta la fecha es Oncorine, en el que se ha eliminado el gen E1B. Este AdO lleva además una delección casi completa del gen E3 que está implicado en el escape al reconocimiento por el sistema inmunitario. Esta segunda delección se introdujo para hacer que el virus fuera más seguro. Existe un AdO muy similar denominado Onyx-015 que porta la delección de E1B y una delección parcial de E3 más pequeña que la de Oncorine (61). Sin embargo, este virus no ha mostrado suficiente actividad terapéutica para su aprobación clínica.

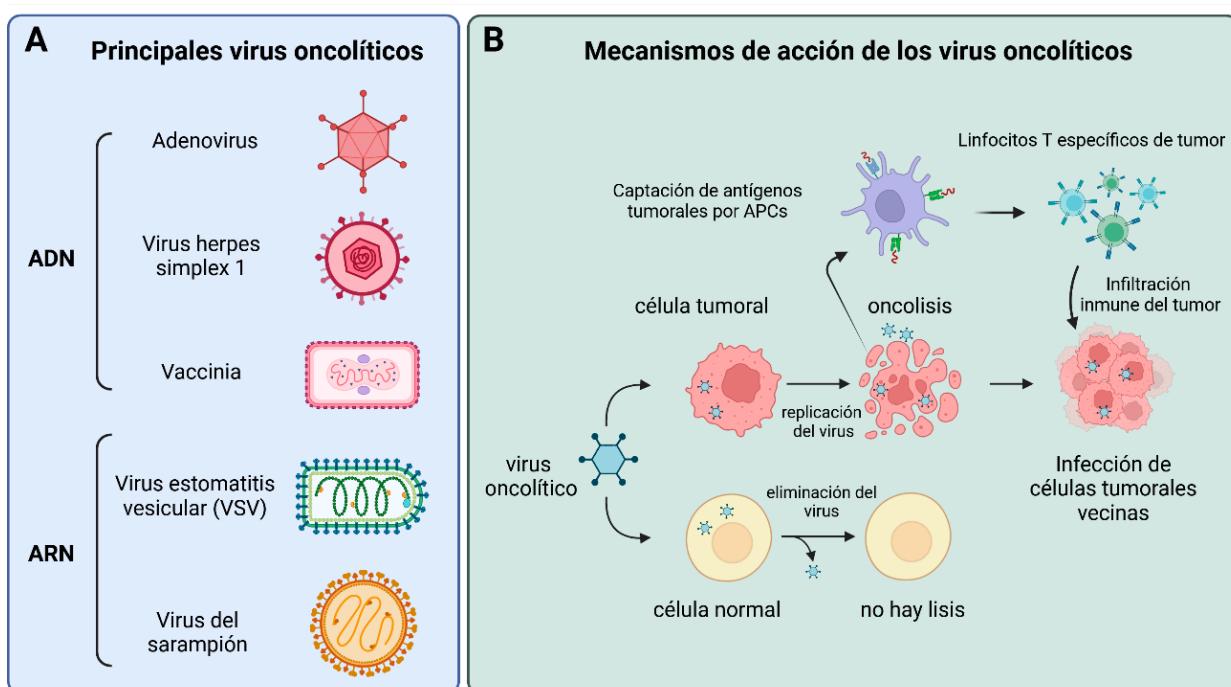


Figura 21. Virus oncolíticos.

A) Se muestran los virus oncolíticos más utilizados agrupados según el tipo de genoma

(B) Mecanismos de acción de los virus oncolíticos. Estos virus son capaces de replicarse y lizar específicamente células tumorales (rojas) que liberan nuevos virus capaces de propagarse en el tumor. Además, la lisis de células tumorales libera antígenos tumorales que son captados por células presentadoras de antígeno que estimulan a linfocitos T que infiltran el tumor y contribuyen a la destrucción de células tumorales. Figura creada con BioRender.

4.2.2.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Aunque los OV representan una herramienta antitumoral eficaz, su uso suele estar limitado a aquellos tumores más accesibles, como son las lesiones cutáneas de melanoma para T-VEV o el cáncer de cabeza y cuello para Oncorine. Asimismo, se ha observado que el efecto antitumoral es mucho más potente en las lesiones que se tratan localmente, mientras que disminuye mucho en lesiones distantes o en las metástasis internas. Para aumentar el efecto antitumoral de los OV en los últimos años se ha comenzado a combinar su uso con otros tipos de inmunoterapias que podrían reforzar las respuestas

abscopales. Así, la combinación de T-VEC con el bloqueo sistémico de PD-1 o CTLA-4 ha mostrado un aumento significativo de la eficacia antitumoral en comparación con monoterapias, incentivando este tipo de estrategias combinadas. Una estrategia muy prometedora que se está evaluando está basada en “armar” los OV para que expresen de forma local inhibidores de puntos de control inmunitario, como por ejemplo con genes que codifican anticuerpos contra PD-1, CTLA-4, o LAG-3. La ventaja de esta estrategia es que podría disminuir los frecuentes efectos adversos asociados a la administración sistémica de estos anticuerpos inmunomoduladores. Además, el gran tamaño del genoma de VHS-1 permite introducir varios transgenes inmunomoduladores en un mismo vector sin alterar su eficacia de empaquetamiento. Un ejemplo reciente es ONCR-177, un VHS-1 armado con genes que codifican IL-12, los ligandos de FLT3 y de la quimoquina CCL4, y anticuerpos contra CTLA-4 y PD-1 (62). Este OV “multiarmado” está siendo evaluado actualmente en pacientes con cáncer metastásico.

Otra prometedora estrategia que está siendo evaluada es la combinación de OVs con células CAR-T, especialmente para el tratamiento de tumores sólidos. Aunque los OV por si solos presentan una eficacia limitada, la posibilidad de combinarlos con otras estrategias de inmunoterapia, abre un futuro prometedor para estos agentes oncolíticos.

4.2.3. VIRUS NO ONCOLÍTICOS

Cristian Smerrdou, CIMA.

4.2.3.1. HISTORIA

Además de los VO, existen numerosos vectores virales que se han utilizado en estudios preclínicos y clínicos de cáncer. Estos vectores se basan en virus que han sido modificados para que puedan expresar genes con actividad antitumoral sin ser capaces de propagarse *in vivo*. Para generar estos vectores normalmente se eliminan los genes virales parcial o totalmente, siendo sustituidos por el gen o genes de interés terapéutico. Sin embargo, en el genoma de estos vectores virales se mantienen siempre las secuencias necesarias para su replicación y para su empaquetamiento en partículas virales. Las primeras, denominadas UTR (del inglés, *untranslated regions*), son secuencias presentes en los extremos del genoma necesarias para su replicación.

Por otro lado, las secuencias de empaquetamiento son necesarias para encapsular el genoma de estos vectores virales en partículas virales. Ambos procesos, la replicación del vector y su empaquetamiento, se produce en células especiales que aportan en *trans* los genes virales que se han eliminado del genoma del virus. Estos genes normalmente incluyen los implicados en replicación y los que codifican las proteínas estructurales del virus, como son la cápside y las proteínas de la envuelta. De esta forma, la célula empaquetadora puede producir partículas virales que llevan en su interior el genoma del vector con el gen terapéutico de interés (o varios genes). Estas partículas virales generadas son igual de eficientes que el virus silvestre para infectar a las células, pero no pueden replicarse ni propagarse *in vivo*, por lo que son muy seguras.

4.2.3.2. MECANISMOS DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

Se han desarrollado vectores virales para terapia del cáncer basados en numerosos virus de ADN: adenovirus, adeno-asociados y virus vaccinia, y también con genoma de ARN: virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), el virus Sindbis (SINV) y el virus del Bosque de Semliki (SFV).

En general, estos vectores se han modificado con genes para potenciar la actividad antitumoral, como aquellos que codifican para citocinas y quimiocinas, moléculas de co-estimulación, AcMcs, inmuno-

moduladores, así como proteínas quiméricas basadas en la fusión de anticuerpos y citocinas (las llamadas inmuno-citocinas). También se han usado estos vectores para expresar antígenos tumorales, con objeto de generar vacunas contra algunos tipos de cáncer.

A continuación, se describen dos ejemplos de vectores virales ampliamente utilizados basados en un virus de ADN (adenovirus) y uno de ARN (alfavirus).

4.2.3.2.1. VECTORES BASADOS EN ADENOVIRUS

Los vectores basados en **adenovirus** fueron los primeros vectores virales que se desarrollaron, en parte porque los adenovirus silvestres muestran muy baja patogenicidad en humanos, si bien son responsables de resfriados comunes e infecciones gastrointestinales. Los adenovirus son virus desprovistos de envuelta que contienen un genoma de ADN lineal de cadena doble de 36 kb. En este genoma se encuentran dos tipos de genes, los tempranos (implicados en el establecimiento de la infección y en la replicación del virus) y los tardíos (codifican las proteínas estructurales virales). Para generar los vectores de adenovirus se pueden eliminar algunos o todos los genes virales, manteniendo siempre en el vector las secuencias UTR de ambos extremos, que en este virus se denominan ITRs (*inverted terminal repeats*) y la secuencia de empaquetamiento. De esta forma se han generado tres tipos de vectores adenovirales según la cantidad de genes eliminados. En los de primera generación se han eliminado los genes tempranos E1 y E3 lo que permite clonar en ellos hasta 8 kb. En los vectores de segunda generación se ha eliminado también el gen temprano E4, aumentando su capacidad de clonaje hasta 14 kb. Finalmente, los vectores de tercera generación, también denominados "*gutless*" están desprovistos de todos los genes virales, alcanzando una capacidad de clonaje de más de 30 kb.

Para generar los vectores de adenovirus de primera y segunda generación se usan células empaquetadoras que aportan en trans el gen E1 o los genes E1 y E4, respectivamente. En el caso de los adenovirus *gutless* además es necesario utilizar un vector que aporta todos los genes virales, excepto E1 y E3, pero que está diseñado para perder su señal de empaquetamiento en las células empaquetadoras, evitando de esta forma contaminar la preparación de los vectores recombinantes.

Los vectores de adenovirus de primera y segunda generación dan lugar a una expresión transitoria *in vivo* ya que al expresar muchas proteínas virales las células infectadas son destruidas por el sistema inmunitario en poco tiempo. Sin embargo, los *gutless* permiten una expresión muy prolongada que solo se pierde cuando la célula infectada se divide. Los adenovirus de primera generación figuran entre los primeros vectores virales que se ensayaron en pacientes con cáncer. De hecho, en 2003 se aprobó el primer vector adenoviral para uso clínico denominado Gencidine, basado en un adenovirus de primera generación que expresa el gen supresor de tumores p53. Este vector, que se usa para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en combinación con radioterapia, solo ha sido aprobado en China hasta el momento.

Respecto al uso de vectores adenovirales para expresar moléculas inmunoestimuladoras, en el año 2000 se realizó un ensayo pionero en la Clínica Universidad de Navarra en enfermos con tumores gastrointestinales que recibieron por vía local un vector adenoviral que expresaba interleucina 12 (IL-12), una citocina con alta actividad antitumoral (63). Este ensayo mostró que los vectores eran seguros, observándose un efecto antitumoral parcial en algunos pacientes. Tras muchos ensayos con vectores de adenovirus que expresan diferentes tipos de moléculas inmunoestimuladoras, en 2022 la FDA aprobó el primer vector adenoviral para uso clínico. Se trata de nadofaragene firadenovec (Adstiladrin), un vector de adenovirus de segunda generación que expresa interferón alfa-2b (IFN α 2b) para el tratamiento de cáncer de vejiga. Este vector se administra por vía intravesical junto con el tensioactivo Syn3 que favorece mucho la transducción del virus en el epitelio de la vejiga. El IFN α 2b

producido en las células infectadas induce una gran cantidad de genes que contienen elementos de respuesta a IFN que contribuyen a la activación de vías que restringen el crecimiento del cáncer (64).

4.2.3.2.2. VECTORES BASADOS EN ALFAVIRUS

A diferencia de los adenovirus, los alfaviruses son virus con envuelta lipídica que contienen un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma de estos virus contiene solo dos genes, uno en posición 5' que codifica la replicasa viral y un segundo en posición 3' que codifica una poliproteína que tras traducirse se procesa para dar lugar a la cápside y a las proteínas de la envuelta. En la mayor parte de los vectores alfavirales se elimina este último gen, manteniéndose el gen de la replicasa, así como las secuencias UTR de los extremos necesarias para replicación y la secuencia de empaquetamiento. Esto confiere a estos vectores la capacidad de autorreplicar su ARN en las células transducidas, si bien no pueden propagarse ya que carecen de la información necesaria para producir las proteínas estructurales de la partícula viral. Para su producción se usan células empaquetadoras en las que las proteínas de la cápside y de la envuelta son expresadas a partir de ARNs helper o "ayudadores" que también son replicados en *trans* por la replicasa, pero que no se empaquetan ya que carecen de la señal de empaquetamiento presente solo en el ARN vector.

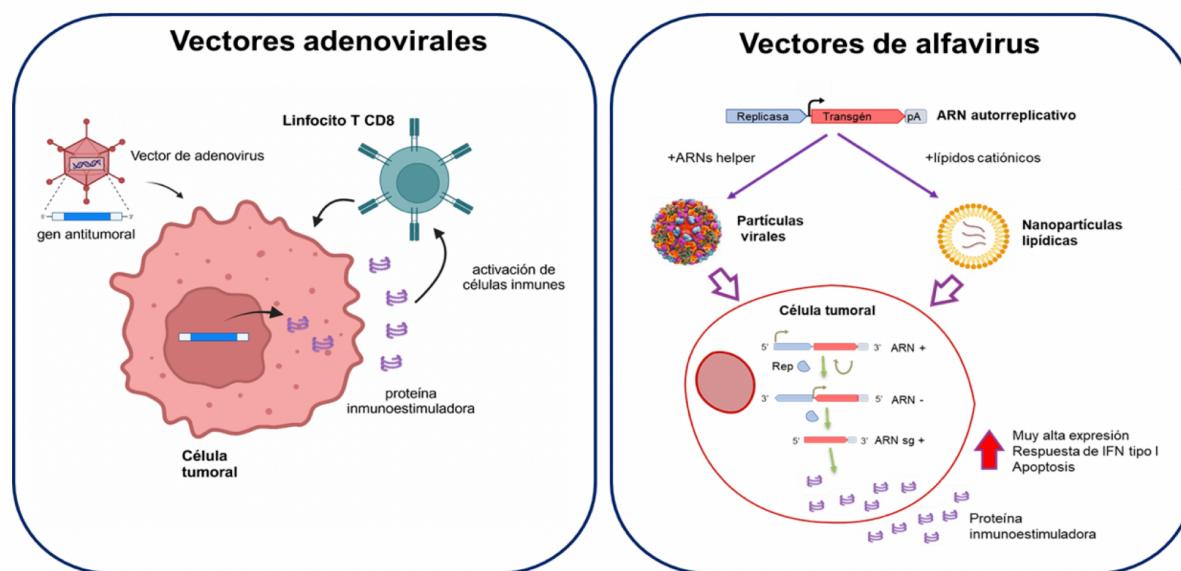


Figura 22. Vectores virales no oncolíticos representativos.
Se muestran dos ejemplos basados en adenovirus (diagrama izquierdo) y alfavirus (diagrama derecho).

Se han desarrollado vectores de alfavirus basados fundamentalmente en tres virus que incluyen el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), el virus Sindbis (SINV) y el virus del Bosque de Semliki (SFV). Los vectores alfavirales se caracterizan por tres propiedades que los hacen potentes agentes antitumorales: (i) expresan niveles muy elevados de proteínas terapéuticas, (ii) inducen respuestas innatas, de IFN tipo I, que favorecen las respuestas antitumorales y (iii) provocan la apoptosis de las células infectadas, que cuando son tumorales pueden liberar antígenos tumorales, favoreciendo respuestas inmunitarias adaptativas contra el tumor. Esta última propiedad también los hace muy seguros, ya que su expresión *in vivo* es muy transitoria.

Numerosos grupos han demostrado que los vectores de alfavirus presentan una alta actividad antitumoral cuando se usan para expresar de forma local citocinas, como la IL-12 y el IFN α , anticuerpos frente a los puntos de control inmunitario en diferentes formatos o antígenos tumorales (65). Algu-

nos de estos vectores han sido probados también en ensayos clínicos, como uno derivado de SFV que expresa las proteínas E6 y E7 del virus de papiloma humano que fue ensayado en pacientes con carcinoma cervical, donde mostró un buen perfil de seguridad e indujo respuestas inmunitarias específicas (66).

Tal como se muestra en la Figura 22, tanto con vectores adenovirales como de alfavírus, ambos expresan proteínas inmunoestimuladoras en células tumorales, que van a ser capaces de activar a los linfocitos T CD8+ y a otras células inmunitarias en el microambiente, favoreciendo respuestas antitumorales (se representa la activación de linfocitos solo en el diagrama de adenovirus). Los vectores de adenovirus se administran como partículas virales que llevan un genoma de ADN en el que se ha incluido el gen terapéutico, que se transcribirá en el núcleo de la célula infectada. En el caso de vectores de alfavírus, estos pueden ser administrados como partículas virales o como ARN encapsulado en nanopartículas lipídicas, que se van a replicar en el citoplasma de las células transducidas ya que llevan el gen de la replicasa viral. Esta replicasa puede hacer una copia negativa del vector (ARN-) que se va a usar como molde para hacer más copias positivas del genoma (ARN+), así como para hacer un ARN más pequeño llamado subgenómico (ARN sg) que traducirá la proteína terapéutica a altos niveles. Además, la replicación del ARN induce respuestas de IFN tipo I y muerte celular por apoptosis, lo que favorece las respuestas antitumorales.

4.2.3.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

La reciente aprobación de un vector adenoviral para el tratamiento de cáncer de vejiga, abre la posibilidad de que otros vectores basados en virus no oncolíticos sean también aprobados en el futuro. El desarrollo de nuevas y más potentes moléculas inmunoestimuladoras que se pueden expresar a partir de estos vectores, unido a la posibilidad de usar sistemas genéticos para regular su expresión *in vivo*, ha aumentado el interés por estos vectores en la terapia contra el cáncer.

Respecto a los alfavírus, a pesar de su gran potencial en terapia/vacunación antitumoral, todavía no han sido aprobados para uso clínico. Uno de los motivos es la dificultad que presenta la producción de partículas virales en una calidad exigida de buenas prácticas de fabricación o GMP (del inglés, *good manufacturing practices*), así como algunos aspectos de bioseguridad. Sin embargo, tienen una ventaja que los hace muy atractivos y es la posibilidad de usarlos directamente como ARN, en lugar de como partículas virales. El ARN puede ser administrado encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNPs) o en polímeros catiónicos, con empleo de métodos físicos como la electroporación. Esto simplifica su producción, aumenta su bioseguridad y evita la generación de anticuerpos neutralizantes contra el vector que puedan comprometer el efecto de dosis posteriores. Recientemente han sido aprobadas dos vacunas contra COVID-19 basadas en ARN autorreplicativo derivado del Venezuelan equine encephalitis virus, encapsulado en LNPs (67).

El uso de este tipo de estrategia posiblemente permita la aprobación de nuevas terapias y vacunas antitumorales de ARN, incluyendo vacunas personalizadas basadas en neoantígenos tumorales.



4.3. CITOCINAS EN TERAPIA ANTI-TUMORAL

Pedro Berraondo, CIMA, Pamplona

4.3.1. INTRODUCCIÓN

Las citocinas son proteínas esenciales pequeñas que median la comunicación entre las células del sistema inmunitario y otras células del organismo. Estas moléculas poseen múltiples efectos (pleiotrópicos) que varían según el contexto celular, ambiental y la expresión de sus receptores. Aquí se aborda el papel dual de las citocinas como factores pro-tumorales y anti-tumorales en el microambiente del cáncer, así como su potencial terapéutico y los desafíos asociados con su manipulación clínica.

4.3.2. EL PAPEL DE LAS CITOCINAS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL

Hay diversas citocinas, que actúan sobre receptores de membrana (la mayoría con dos o tres cadenas), y activan vías de señalización (JAK-STAT), desempeñando un papel dual en el contexto tumoral. Por un lado, citocinas como el IFN- γ pueden potenciar respuestas inmunitarias antitumorales al activar linfocitos T citotóxicos y macrófagos, promoviendo la eliminación de células cancerígenas. Por otro lado, citocinas como el TGF- β pueden favorecer un microambiente inmunosupresor que estimula el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis.

La respuesta a las citocinas es proporcional a su concentración, y mecanismos de retroalimentación negativa, como las proteínas SOCS, limitan su acción. Además, el contexto o una exposición crónica pueden transformar el efecto antitumoral de algunas citocinas en predominantemente pro-tumoral.

4.3.3. PRINCIPALES FAMILIAS DE CITOCINAS RELEVANTES EN ONCOLOGÍA

Las principales familias de citocinas en el contexto del cáncer son (68):

- 1. Inflamatorias innatas como IL-1 β e IL-6:** inducen inflamación, favorecen la formación de vasos (angiogénesis) y estimulan la supervivencia de células tumorales.
- 2. Interferones:**
 - » IFN- γ : Es crucial para la inmunidad antitumoral. Promueve la presentación antigenética y activa macrófagos y linfocitos T CD8 $^{+}$.
 - » Interferones tipo I (IFN- α/β): Estos interferones tienen un papel clave en la activación de células dendríticas y linfocitos T CD8 $^{+}$.
- 3. Familia de la IL-12**
 - » IL-12: Potencia la producción de IFN- γ y polariza a las células T hacia un fenotipo tipo Th1, anti-tumoral.
 - » IL-23: Promueve respuestas inflamatorias y tiene un papel dual dependiendo del contexto tumoral.
- 4. Factor de necrosis tumoral (TNF):** Aunque puede inducir apoptosis en células tumorales, también favorece la inflamación y angiogénesis, contribuyendo al crecimiento tumoral.
- 5. Citocinas reguladoras como el TGF- β e IL-35:** Regula la diferenciación de linfocitos T reguladores y promueve un fenotipo inmunosupresor en el microambiente tumoral.

6. **Quimiocinas:** Facilitan la migración celular y, dependiendo de su perfil, pueden reclutar linfocitos T citotóxicos o células supresoras del sistema inmunitario.

4.3.4. TERAPIAS BASADAS EN CITOCINAS

Se han utilizado distintas estrategias terapéuticas para aprovechar el potencial antitumoral de las citocinas (Figura 22) (69, 70):

1. **Bloqueo de citocinas:** Ejemplo: Canakinumab (anti-IL-1 β): aunque eficaz en la prevención del cáncer de pulmón en pacientes con inflamación crónica, ha mostrado resultados limitados en tumores avanzados.
2. **Inhibidores de JAK:** Estos fármacos bloquean señales de múltiples citocinas, pero su uso debe ser cauteloso debido a su impacto en la inmunidad antitumoral.
3. **Citocinas recombinantes:**
 - » IL-2: Aprobada para melanoma y carcinoma de células renales, su toxicidad limita su uso.
 - » IFN- α : Aunque eficaz en ciertos cánceres hematológicos, ha sido reemplazada por terapias de bloqueo de puntos de control inmunitarios.
4. **Ingeniería de citocinas:** Estrategias como la trans-presentación de IL-15 o versiones modificadas de IL-2 buscan maximizar los efectos antitumorales minimizando la toxicidad.

4.3.5. DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El uso terapéutico de citocinas enfrenta varios retos:

- ▶ Toxicidad sistémica: Las citocinas suelen actuar localmente, y su administración sistémica puede causar efectos secundarios graves.
- ▶ Redundancia funcional: Muchas citocinas comparten vías de señalización, lo que dificulta identificar dianas terapéuticas únicas.
- ▶ Heterogeneidad tumoral: Las diferencias entre los tipos de cáncer y su microambiente influyen en la eficacia de las terapias.

En el futuro, combinaciones de terapias con citocinas y otras inmunoterapias podrían mejorar los resultados clínicos. Además, el desarrollo de sistemas de administración localizados podría minimizar la toxicidad y maximizar los beneficios terapéuticos (71, 72).



4.3.6. CONCLUSIONES

Las citocinas desempeñan un papel crucial en la interacción entre el sistema inmunitario y los tumores. Si bien presentan un potencial terapéutico significativo, su aplicación clínica se ve limitada por la toxicidad y la complejidad de sus funciones. La investigación continua en este campo promete optimizar las estrategias existentes y descubrir nuevos enfoques para el tratamiento del cáncer.

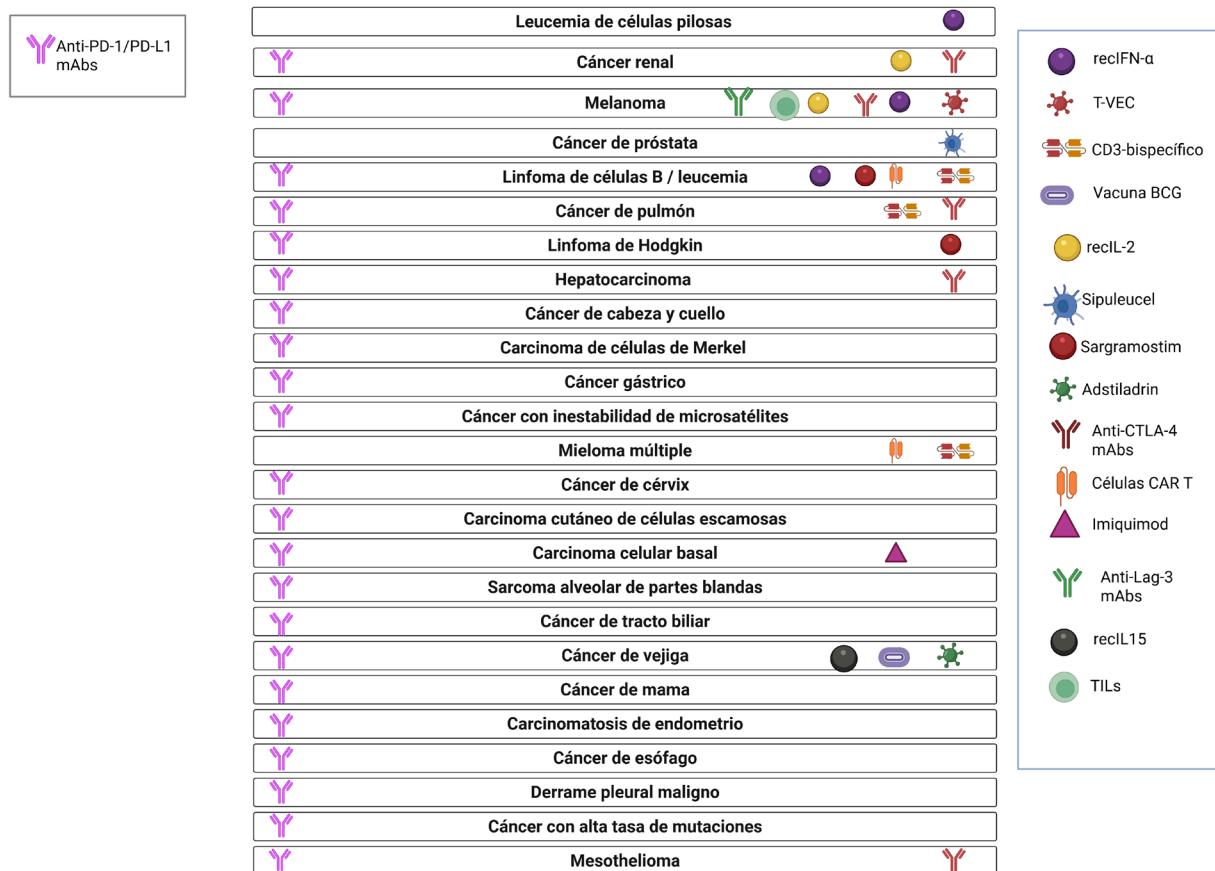


Figura 23. Aprobaciones de la FDA para inmunoterapias frente al cáncer.

Indicaciones aprobadas por la FDA para inmunoterapias en diversos tipos de cáncer, incluyendo tratamientos basados en citocinas como el interferón alfa, IL-2 o IL-15.

4.4. ADYUVANTES EN TERAPIA ANTI-TUMORAL

4.4.1. HISTORIA

Inicialmente los **adyuvantes** se describieron como sustancias que ayudaban a las vacunas a generar una mejor respuesta inmunitaria. La mayoría de los adyuvantes que se empleaban para vacunas frente a patógenos (sales de aluminio y emulsiones aceite-agua) fueron utilizados en ensayos clínicos para estimular la respuesta inmunitaria, mucho antes de conocerse detalladamente su mecanismo de acción.

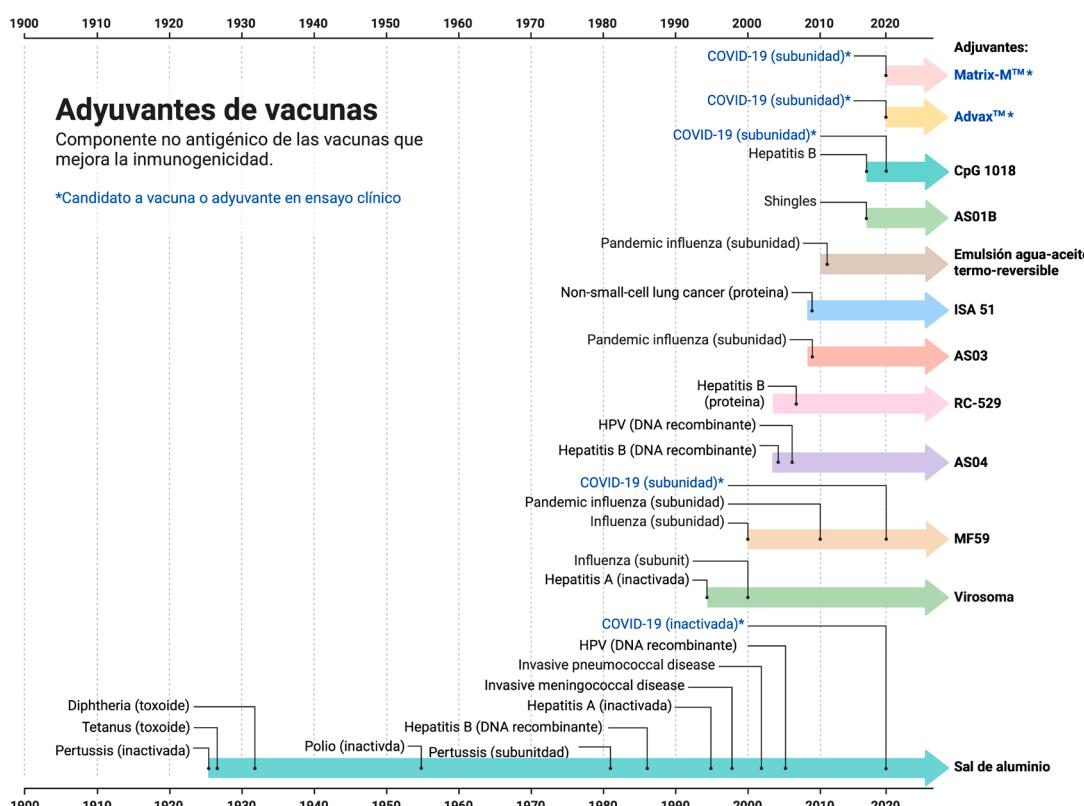


Figura 24. Vacunas licenciadas y adyuvantes utilizados a lo largo del tiempo.

Las **sales de aluminio** fueron descritas por el **Dr. Glenny** en 1926 y se emplearon en las vacunas con toxoide diftérico y tetánico, y desde entonces han sido de las más empleadas en las vacunas tradicionales. Posteriormente el **Dr. Freund** en 1936 desarrolló los **adyuvantes completo** (emulsión de aceite mineral en agua con lisados de bacterias *M. tuberculosis*) e **incompleto** (igual que el completo, pero sin la micobacteria). En 1956, el Dr. **Johnson** analizaría el papel adyuvante de las **endotoxinas bacterianas (LPS)** y en 1974, el Dr. **Lederer**, el del **muramildipéptido de micobacteria (MDP)**. A partir de aquí se desarrollaron más adyuvantes como el MF59, oligonucleótidos ricos en regiones ricas en C y G no metiladas (CpG), o adyuvantes que combinan varios elementos como el AS01 y AS04.

Hoy en día se siguen analizando adyuvantes que puedan inducir una mayor respuesta en cuanto a la generación de anticuerpos con distintos serotipos, una respuesta celular más eficaz, una respuesta en los primeros años de vida y en la vejez, una inmunidad en las mucosas y por último, una mayor inmunogenicidad para reducir la dosis antigénica y así reducir el coste de las vacunas.

4.4.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ADYUVANTES Y EJEMPLOS

Hoy se conocen los mecanismos de acción de los adyuvantes, que básicamente son

- Efecto Depot: impedir la solubilidad rápida del antígeno, permitiendo una mejor captación por las células presentadoras de antígeno.
- Activación de los receptores que reconocen patrones (TLRs, CLRs, NLRs, RLRs)
- Activar el inflamasoma: permitiendo la liberación de citocinas pro-inflamatorias.
- Facilitar el proceso de fagocitosis y presentación de péptidos a los linfocitos T.
- Combinación de alguno de los efectos anteriores.

Los adyuvantes que contienen aluminio inducen una fuerte respuesta TH2, una estimulación de la respuesta humoral y permiten una liberación gradual del antígeno. Esta liberación gradual favorece una mayor captura del antígeno por células fagocíticas y promueve una mejor presentación antigenica.

En los últimos años se han estudiado moléculas que directamente puedan estimular estas células fagocíticas y que aumenten su capacidad como células presentadoras de antígenos. Estas moléculas son ligandos de los receptores de la familia TLR, así como de otras familias de PRRs. Estos ligandos son capaces de activar las células dendríticas e inducir su maduración y su actividad porque se asemejan a moléculas de patógenos que son inmunogénicas (ARN, ADN o lipoproteínas). La mayoría inducen una respuesta Th1 y el objetivo final de su desarrollo es obtener una respuesta eficaz tanto humoral como celular, y generar una respuesta mantenida y de memoria.

Fosfato de aluminio
Hidróxido de aluminio
Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo
Hidróxido de aluminio + Fosfato de aluminio
AS01B: Extracto de la planta Quillaja saponaria Molina, fracción 21 (QS-21) + 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de Salmonella minnesota
AS04: 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) adsorbido en Hidróxido de aluminio
MF59: Escualeno; polisorbato 80; trioleato de sorbitán; citrato de sodio; ácido cítrico.
CpG 1018
Matrix-M que contiene Fracción A y Fracción C del extracto de Quillaja saponaria Molina

Tabla 5. Ejemplo de Adyuvantes aprobados para uso en vacunas humanas.



En la Tabla 6 se muestran distintos tipos de adyuvantes y las respuestas inmunitarias (tipo Th1, Th2 o combinadas) que inducen.

Aluminio	No específico/ efecto DEPOT	Th2
Ampligen	TLR3	Th1
AS03	No específico	Th2
CpG 7909	TLR9	Th1, Th2
Imiquimod	TLR7,8	Th1
Iscomatrix	No específico	Th1, Th2
MDP	NOD2, NLRP3	Th1
MF59	No específico	Th1, Th2
MPL	TLR4	Th1, Th2
PolyICLC	TLR3	Th1
VTX-2337	TLR8	Th1
3pRNA	RIG-I, TLR-7	Th1
PolyICLC	MDA5, TLR-3,7	Th1

Tabla 6. *Tipos de adyuvantes que existen, sobre qué receptor actúan y tipo de respuesta inmunitaria que inducen.*

4.4.3. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LOS ADYUVANTES

Durante muchos años había un escaso número de adyuvantes autorizados para su uso humano, en algunos casos por su toxicidad (caso del adyuvante completo de Freund). Sin embargo, el mayor conocimiento de los receptores asociados a patrones y el desarrollo de nuevas vacunas, ha llevado a que las agencias reguladoras autoricen más adyuvantes, que en ocasiones son combinación de moléculas previamente descritas. Si bien estos adyuvantes se emplean en su mayoría para vacunas frente a patógenos, es previsible que su entrada en la vacunación anti-tumoral se expanda en los próximos años.

4.5. ANTICUERPOS MONOCLONALES

(África González, CINBIO, Universidad de Vigo, Vigo)

4.5.1. HISTORIA

El desarrollo de los AcMcs ha sido una verdadera revolución en el campo de la inmunoterapia anti-tumoral, pero también en otras patologías (enf. autoinmunitarias, alergia, migrañas, Alzheimer, degeneración macular, etc). También lo ha sido para técnicas de diagnóstico, purificación de compuestos e investigación, por lo que se dice que la Inmunología moderna comienza en 1975, cuando los **Drs. Georges Köhler y César Milstein** en Cambridge (Inglaterra), desarrollaron una técnica específica para la generación de hibridomas (5), que permitió la obtención de AcMcs frente a un antígeno deter-

minado. Por este hallazgo y por sus implicaciones en el campo biomédico, en 1984 se les concedió el Premio Nobel de Medicina y/o Fisiología.

Esta técnica, basada en la inmortalización de linfocitos B productores de anticuerpos tras su hibridación con líneas celulares de mieloma, ha sido utilizada para la producción de anticuerpos frente a oncoproteínas y nuevos antígenos asociados a tumores en pacientes con cáncer, así como frente a distintos receptores de membrana, incluidos los denominados puntos de control (PD-1, PDL-1, CTLA-4 y otros). Ejemplos de terapia dirigida son AcMcs frente a marcadores específicos de un tipo celular (como el CD20 en leucemias y linfomas B), sobre expresados en un tipo de tumor: proteínas Her/neu en cáncer de mama, receptor de factor de crecimiento epidérmico o (EGFR) o factor de crecimiento vascular epidérmico (VEGF), o GF2 para neuroblastoma, entre otros.

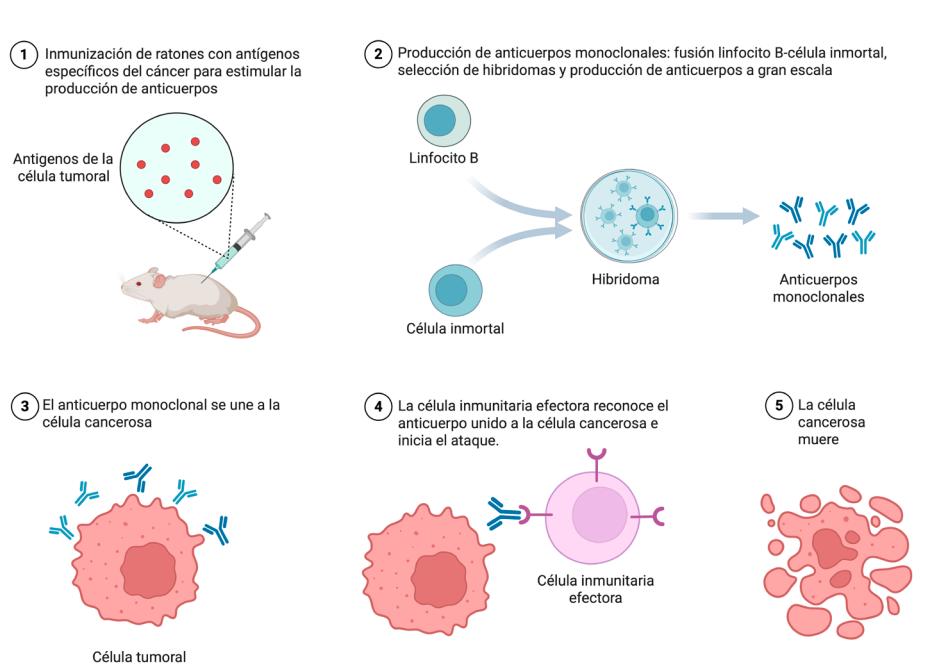


Figura 25. Técnica de generación de anticuerpos monoclonales.

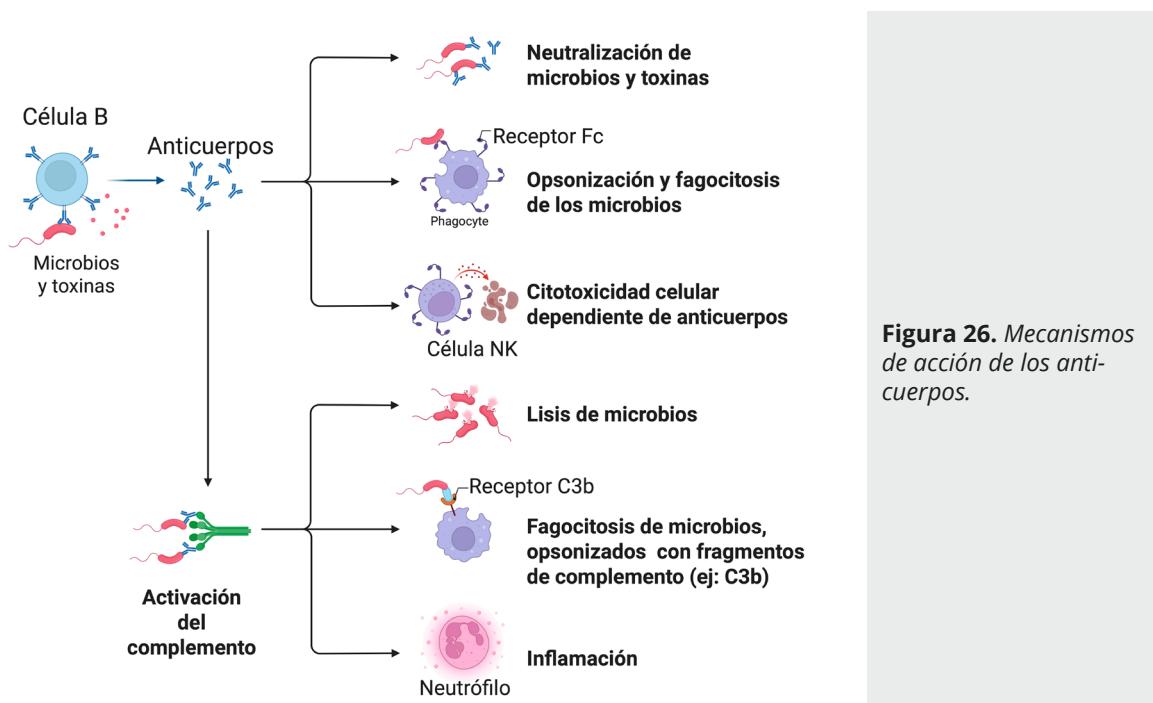
4.5.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

Los AcMcs son glicoproteínas iguales a las inmunoglobulinas o anticuerpos que nosotros producimos, que constan de dos pares de cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligera, iguales entre sí, unidas por puentes disulfuro. En la región N-terminal se encuentran los dominios variables (uno de la cadena pesada y otro de la ligera), capaces de reconocer de forma muy específica a una región determinada del antígeno (epítope). Cada uno de los dominios variables tienen tres regiones hipervariables, denominadas regiones determinantes de la complementariedad. Las diferencias de secuencia en las regiones hipervariables permiten distinguir los anticuerpos producidos por diferentes clones de células B y son las que definen el sitio de unión al antígeno y la especificidad antigenica del anticuerpo.

En la zona C-terminal es donde se encuentra el **fragmento Fc** (fragmento cristalizable) que contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas y determina la funcionalidad del tipo/subtipo de anticuerpo. Este fragmento es necesario para interaccionar con células efectoras que tienen receptores (RFc) para esta zona del anticuerpo, algunas pueden activar el sistema del complemento y su estructura define los distintos isotipos de las inmunoglobulinas.

Entre los mecanismos de acción de los AcMcs se encuentran:

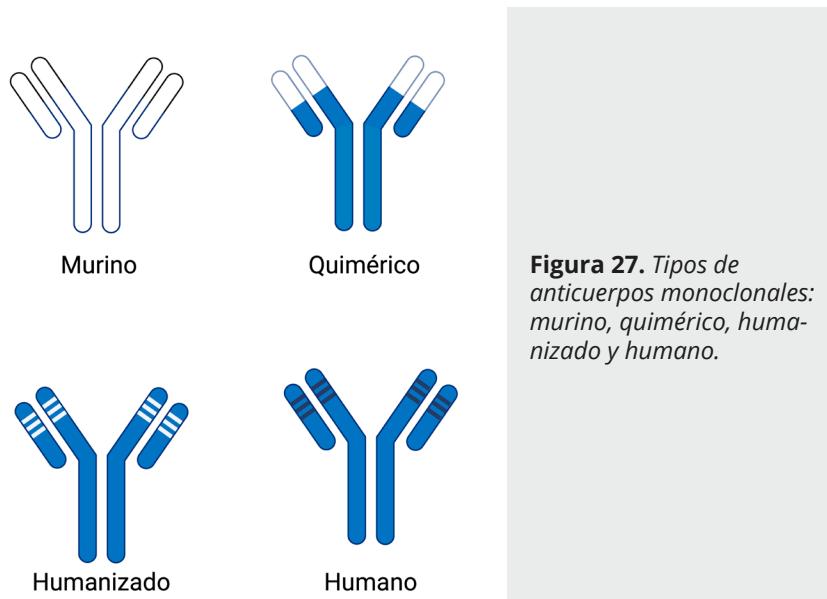
1. **Activación de complemento.** Los anticuerpos IgM e IgG1 activan muy bien complemento y lisán de forma muy específica las células reconocidas.
2. **Citotoxicidad mediada por anticuerpo.** Las células NK tienen receptores para la región Fc de los anticuerpos IgG. Una célula rodeada de un AcMc específico puede ser eliminada con la ayuda de las células NK, siendo dirigida su acción por el anticuerpo.
3. **Fagocitosis inducida por anticuerpo.** De nuevo con la ayuda de los receptores para el Fc de los anticuerpos, células fagocíticas capturan células tumorales rodeadas de anticuerpo.
4. **Neutralización de antígenos.** Un AcMc dirigido frente a una molécula soluble, puede neutralizar su acción e impedir por ejemplo que induzca crecimiento tumoral.
5. **Inducción de muerte.** Algunos AcMcs pueden inducir la muerte de la célula tumoral, bien por reconocer receptores que activan la muerte por apoptosis, pero también pueden ir asociados a fármacos, pro-fármacos, toxinas, elementos radioactivos, que serán los que realicen dicho efecto.
6. **Bloqueo de receptores.** Aquellos AcMcs que reconozcan receptores de membrana celulares que sean imprescindibles para el crecimiento de la célula, por ejemplo, receptores para los factores de crecimiento epidérmico y vascular.



TIPOS DE ACMCS

Inicialmente la mayoría de los AcMcs que se desarrollaron eran de origen murino (bien de ratón o rata), y son empleados con mucho éxito en técnicas de diagnóstico, investigación y purificación de compuestos. Se les denomina siempre con un nombre seguido de **mab** (del inglés, *monoclonal antibody*). Tras iniciarse su uso en terapia, los pacientes que recibían estos AcMcs de origen murino generaban respuestas inmunitarias frente a estas moléculas extrañas, con la producción de anticuerpos frente a los fármacos: anticuerpos humanos frente al AcMc de ratón (reacción HAMA), o anticuerpos humanos frente al AcMc de rata (reacción HARA). Se iniciaría así en los años 80 la

modificación de la secuencia de los AcMcs murinos para hacerlos menos immunogénicos, gracias al desarrollo de la ingeniería genética, pasando de los primeros anticuerpos que eran totalmente murinos a modificarlos para conseguir la mayor parte del anticuerpo con secuencias humanas.



Se comenzaría primero con los anticuerpos quiméricos (se les denomina al final con -ximab), unos años más tarde se desarrollaron algunos humanizados (-zumab) y se tardaría algo más para conseguirlos totalmente humanos (-umab), bien por modificación genética o mediante el empleo de fagos recombinantes. Se estableció una nomenclatura para denominar a los anticuerpos, que es realmente compleja, pero que en todos los casos finaliza el nombre con mab.

El éxito de estos AcMcs estriba en su gran especificidad, con menos efectos secundarios que la quimioterapia convencional, y se emplean con éxito para distintos tipos de tumores tanto leucemias como tumores sólidos.

Además de la técnica de hibridomas partiendo de ratones convencionales, se desarrollaron AcMcs a partir de librerías de fagos, animales transgénicos portadores de genes de IgGs humanas, así como de linfocitos B seleccionados directamente de humanos, incrementándose las técnicas posibles para la obtención de AcMcs totalmente humanos.



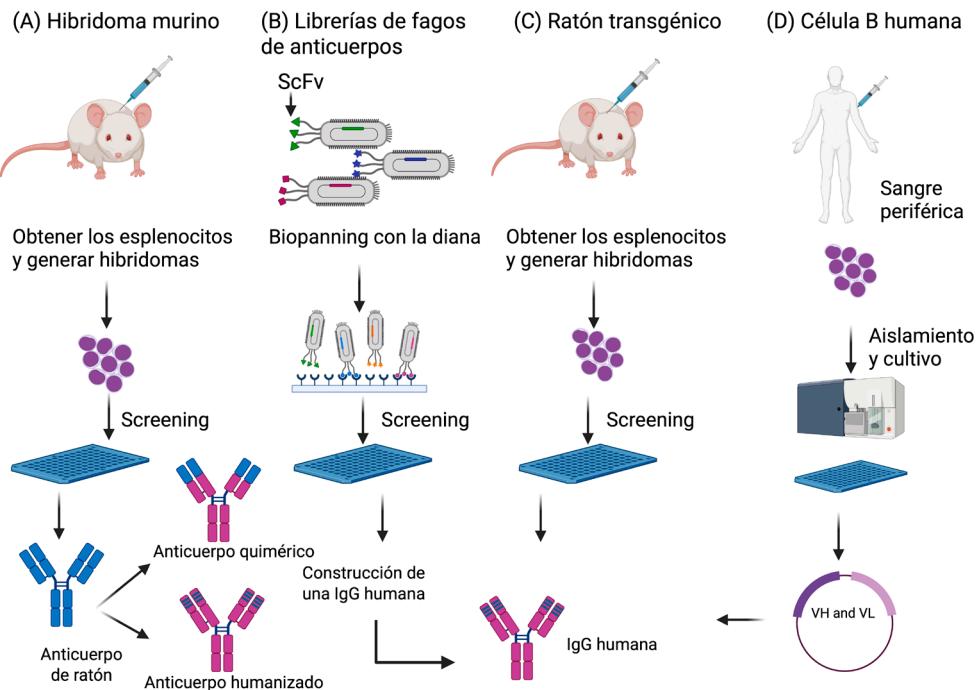


Figura 28. Producción de anticuerpos.
Tipos de técnicas que pueden emplearse para conseguir anticuerpos murinos, químéricos, humanizados y humanos (52).

4.5.3. ANTICUERPOS ESPECÍFICOS ANTI-TUMORALES

Desde el año 1997 se han ido aprobando una larga lista de AcMcs específicos frente a marcadores tumorales. Existen en la actualidad más de 100 AcMcs, para uso clínico, no solo en estrategias de inmunoterapia frente al cáncer, sino también para su aplicación en enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales o en enfermedades neurológicas, entre otras. A pesar de tener un peso molecular elevado y tener por ello una capacidad de penetración tisular limitada, el beneficio clínico obtenido con los AcMcs es claro, especialmente en pacientes con linfoma y cáncer de mama. Hoy en día se están desarrollando también AcMcs conjugados con otros agentes anticancerígenos para conseguir una mayor eficacia. Concretamente, se han utilizado anticuerpos específicos para transportar toxinas líticas vegetales y bacterianas hasta las células tumorales, así como fármacos específicos y radionucleótidos que actúan sobre el tumor.

Gracias al desarrollo de la ingeniería genética, se han desarrollado AcMcs biespecíficos, capaces de reconocer, por ejemplo, un antígeno tumoral específico y un receptor específico de células inmunitarias (CD3) para activar una respuesta, estableciendo un puente de unión entre la célula tumoral y la célula T (revisado en (73)).



ANTICUERPO (NOMBRE GENÉRICO)	DIANA	INDICACIÓN	FECHA DE APROBACIÓN
Rituxan (rituximab)	CD20	Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica	1997
Herceptin (trastuzumab)	HER2	Cáncer de mama y Cáncer gástrico HER2+	1998
Erbitux (cetuximab)	EGFR	Cáncer colorectal y de cabeza y cuello	2004
Avastin (bevacizumab)	VEGF	Cáncer colorectal, pulmón, cerebro, riñón, cervical y de ovario	2004
Vectibix (panitumumab)	EGFR	Cáncer colorectal	2006
Arzerra (ofatumumab)	CD20	Leucemia linfocítica crónica	2009
Adcetris (brentuximab vedotin)	CD30	Linfoma de Hodgkin	2011
Perjeta (pertuzumab)	HER2	Cáncer de mama HER2+	2012
Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	HER2	Cáncer de mama HER2+	2013
Gazyva (obinutuzumab)	CD20	Leucemia linfocítica crónica	2013
Cyramza (ramucirumab)	VEGF2	Cáncer gástrico, pulmón y colorectal	2014
Unituxin (dinutuximab)	GD2	Neuroblastoma	2015
Darzalex (daratumumab)	CD38	Mieloma Múltiple	2015
Empliciti (elotuzumab)	SLAMF7	Mieloma Múltiple	2015
Portrazza (necitumumab)	EGFR	Cáncer de pulmón	2015
Lartruvo (olaratumab)	PDGF	Sarcoma avanzado de tejidos blandos	2016

Tabla 7. Ejemplos de algunos AcMcs con su antígeno diana, indicación tumoral y fecha de aprobación.

4.5.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS FRENTE A PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO.

En los años 90 se comenzaron a describir moléculas importantes en la activación linfocitaria denominados co-receptores como el CD28 y el CD154 (o ligando del CD40) y también de moléculas inhibidoras (CTLA-4). El **Dr. Allison** llevó a cabo estudios preclínicos en modelos tumorales bloqueando la molécula CTLA-4 con un AcMc, lo que iniciaría la autorización por parte de la FDA en 2011 de este anticuerpo para pacientes con melanoma metastásico.

Se identificaron otras moléculas implicadas en el control linfocitario (que se han denominado inhibidores de los puntos de control o *check point inhibitors*) como el PD-1 en el linfocito y su ligando (PD-L1) en la célula tumoral, demostrando el **Dr. Honjo** que AcMcs bloqueando esas moléculas, podían tener una alta eficacia anti-tumoral en algunos pacientes, cuando el resto de las terapias habían fallado.

Estos AcMcs, tanto los anti-CTLA-4, anti-PD1 o anti-PDL-1 no van dirigidos a lisar el tumor, sino a activar el sistema inmunitario del propio paciente, liberando el freno de los linfocitos T, para poder ejercer su acción citotóxica anti-tumoral. Desde su aprobación por la FDA, se han incrementado la variedad de cánceres que emplean estas terapias, con resultados en muchas ocasiones muy sorprendentes. Esta terapia anti-CTLA-4, anti-PD1 y anti-PDL1 les valió el premio Nobel a los Dres Allison y Honjo en 2018.

Las respuestas específicas frente a un antígeno mediadas por células T están controladas de forma positiva y negativa por moléculas coestimuladoras y co-inhibidoras respectivamente, como vimos antes. En condiciones normales, estas proteínas mantienen la respuesta inmunitaria bajo control, bien para potenciar una respuesta inmunitaria, o bien para prevenir una reacción demasiado fuerte que podría dañar las células normales de nuestro organismo. Como ya hemos visto, la activación de la célula T requiere de una interacción del péptido antigenógeno asociado a una molécula tipo I o II del MHC y el TCR y una co-estimulación mediada por moléculas como **CD28**. Estas dos etapas, junto con una liberación específica de citocinas, son clave para que se produzca una respuesta celular eficaz. La molécula CD28 se expresa en linfocitos que han recibido la primera señal de reconocimiento antigenógeno y se une a CD80/86 en la superficie de células dendríticas maduras. Esta unión potencia la señal generada en la etapa inicial de reconocimiento antigenógeno mediada por el TCR e induce la activación de la célula T.

Para que no se produzca una activación excesiva que conlleve un daño en el organismo, en la célula T se produce un aumento de la expresión de **CTLA-4**, que tiene una secuencia muy similar a CD28, pero se une con una mayor afinidad a CD80 e induce una señal de inhibición de la función de la célula T, inhibiendo la liberación de IL-2, que es necesaria para la expansión del clon de linfocitos T activados. Este mecanismo ha sido confirmado en ratones que no expresan CTLA-4, que presentan una expansión masiva de linfocitos T. Además de este freno en la activación de linfocitos T, existe un mecanismo adicional por el cual se produce una inhibición de la función de los linfocitos T. Este mecanismo está mediado por la unión entre la molécula PD-1 en los linfocitos T activados y PD-L1 por la célula presentadora de antígeno. PD-L1 se une a PD-1, expresado en linfocitos T activados e inhibe la proliferación inducida por la unión MHC (Ag)-TCR y la producción de citocinas.

En condiciones normales, estas proteínas (CTLA-4 y PD-1) mantienen la respuesta inmunitaria bajo control, para prevenir una reacción demasiado potente que podría dañar las células normales al mismo tiempo que a las anómalas. Sin embargo, en pacientes con cáncer, la expresión de estas proteínas reguladoras en células tumorales se ha visto que está muy asociada a una evasión por parte del tumor de una respuesta inmunitaria específica (74).

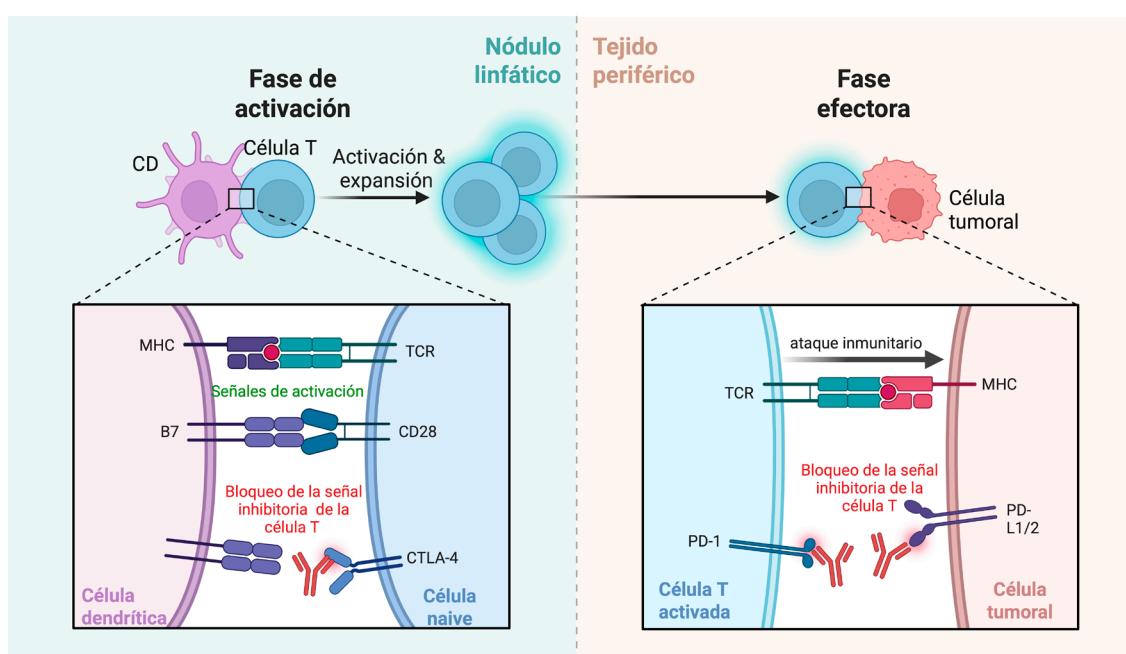


Figura 29. Presentación antigenica. Papel de las moléculas CTLA-4 y PD-1 en la inhibición de la activación de los linfocitos T.

Cuando se demostró la relevancia de estas proteínas en el control de la respuesta inmunológica se postuló que su bloqueo podría permitir que el sistema inmunitario quedase habilitado de nuevo para destruir las células cancerosas. Además de CTLA-4 y PD-1, existen otras moléculas que bloquean la función de las células T (por ejemplo, LAG-3 y TIM-3). Éstas se expresan en linfocitos T activados y pueden bloquear la respuesta inmunitaria generada. De hecho, la expresión de estos marcadores en linfocitos del microambiente tumoral está asociada a una baja respuesta antitumoral. Estas moléculas se expresan también en células Tregs e inhiben la función de las células T, por lo que se han seleccionado como dianas terapéuticas para revertir una situación de inmunotolerancia en el microambiente tumoral.

Los primeros medicamentos aprobados por la FDA y EMA frente a moléculas co-inhibidoras, han sido anticuerpos que bloquean la actividad de CTLA-4 y PD-1. El Ipilimumab, un AcMc **anti-CTLA-4**, primer modulador regulador de la respuesta inmunitaria supuso un aumento en la supervivencia de pacientes con melanoma en comparación con aquellos tratados con la vacuna antigénica (gp100) o con dacarbacina (quimioterapia utilizada en pacientes con melanoma avanzado). Este AcMc que bloquea la actividad de CTLA4 ha tenido también un gran beneficio clínico en pacientes con cáncer de pulmón en combinación con paclitaxel y carboplatino y en cáncer renal.

Con anticuerpos que **bloquean PD-1** también se han obtenido buenos resultados clínicos en pacientes con melanoma, cáncer renal y cáncer de pulmón y con menos efectos adversos que los anticuerpos frente a CTLA-4. Los anticuerpos Pembrolizumab y Nivolumab han demostrado gran eficacia y se está incrementando los tipos de tumores que pueden beneficiarse de este tratamiento.

Otros AcMcs que se han desarrollado y que están también teniendo mucho éxito en clínica son los dirigidos frente a **PD-L1** de la célula tumoral (como atezolizumab, avelumab y durvalumab).

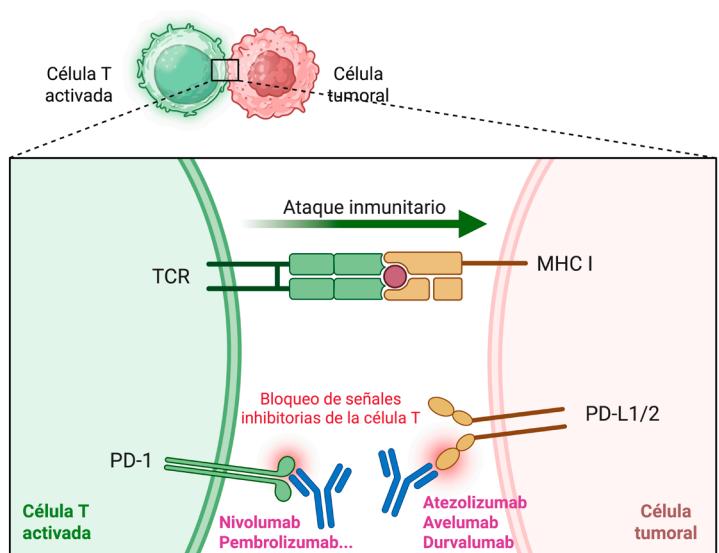


Figura 30. PD-1 en la activación linfocitaria.

Esquema que muestra la expresión de PD-1 en el linfocito T y el PDL-1 en la célula tumoral y los AcMcs desarrollados frente a dichas moléculas.

La razón de que los AcMcs anti-PD-1 y anti-PD-L1 tengan menos efectos secundarios en comparación con los anti-CTLA-4, se debe a que CTLA-4 es constitutivo de los linfocitos Treg, por lo que su bloqueo impide la acción reguladora sobre antígenos propios que ejercen estas células.

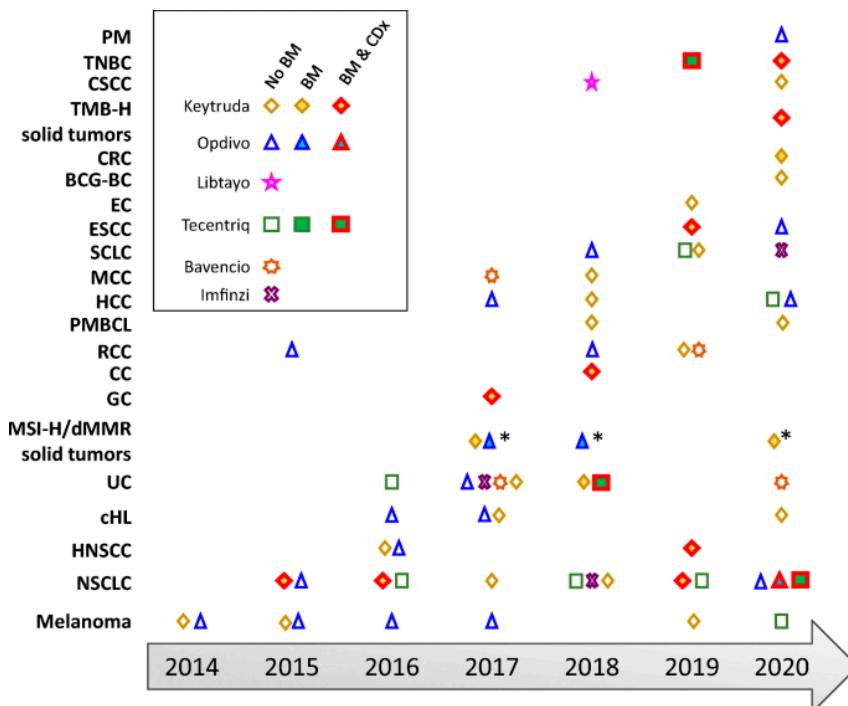


Figura 31. Inhibidores de puntos de control inmunitario en distintos tipos de cánceres.

Incremento en el número de tumores que están siendo tratados con anticuerpos frente a los puntos de control PD-1 y PD-L1. Tomado de (75).

4.5.5. ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS: TRANSPORTADORES DE PRECISIÓN

Como ya vimos, los anticuerpos monoclonales han revolucionado el tratamiento oncológico, bien dirigidos frente al tumor o mediante su acción bloqueando moléculas inhibitorias como el PD-1 o CTLA-4, entre otras.

Pero los anticuerpos pueden servir también como vehículos de transporte para llevar hacia la diana concreta otros compuestos, como pro-fármacos o fármacos, que se concentrarán en la célula tumoral. Estos son los Anticuerpos Conjugados con Fármacos (ADCs, del inglés, *Antibody-Drug Conjugates*).

Esta estrategia sería una “quimioterapia inteligente”, que combina la alta especificidad que proporcionan los anticuerpos, junto con la potencia citotóxica de los compuestos anti-tumorales. Para conseguir un buen ADC se necesitan tres elementos: 1) el anticuerpo monoclonal (que servirá de vehículo específico hacia la diana), 2) el agente citotóxico (fármaco de quimioterapia) y 3) un conector (o *linker*), entre el anticuerpo y el fármaco.

En el caso del fármaco, suelen emplearse quimioterápicos que son potentes, pero tóxicos si se emplean a dosis altas de forma sistémica. De esta forma se necesita mucha menos cantidad de fármaco, se concentrará en el tumor gracias al anticuerpo, y se disminuirá la toxicidad sistémica.

Con respecto al agente conector debe tener una estructura química estable, para evitar liberar el fármaco en circulación, pero fácil de romper cuando el anticuerpo con el fármaco se encuentre en el entorno del tumor o dentro de las células tumorales.

Los ADCs tienen ventajas ya que son específicos, una vez llega el anticuerpo a su diana es internalizado por la célula tumoral, y en el interior celular (sobre todo en los lisosomas), el conector se degrada por acción de enzimas o por el bajo pH, liberándose el agente quimioterápico para poder actuar sobre la célula. Los ADCs incrementan la acción al concentrar el tratamiento tóxico en el tumor, mientras se minimiza el daño a los tejidos sanos, superando una de las limitaciones fundamentales de la quimioterapia tradicional.

NOMBRE COMERCIAL	FÁRMACO	DIANA	TIPO DE CÁNCER PRINCIPAL
Trastuzumab Emtansina (Kadcyla®)	DM1 (Derivado de Maytansina)	HER2	Cáncer de Mama HER2-positivo (metastásico)
Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®)	Deruxtecan (Inhibidor de Topoisomerasa)	HER2	Cáncer de Mama HER2-positivo, Cáncer de Mama HER2-bajo, Cáncer Gástrico
Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)	SN-38 (Inhibidor de Topoisomerasa)	TROP2	Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC) y Cáncer Urotelial
Brentuximab Vedotina (Adcetris®)	MMAE (Auristatina)	CD30	Linfoma de Hodgkin y Linfoma Anaplásico de Células Grandes

Tabla 8. Tipos de ADCs: anticuerpo, fármaco, diana y aplicaciones clínicas

El éxito que están teniendo estos conjugados anticuerpo-fármaco, está impulsando a la investigación en el desarrollo de nuevos vehículos y cargas cada vez más sofisticadas. Es previsible que en los próximos años se cuente con una amplia gama de anticuerpos como transportadores de fármacos, para un gran número de tumores sólidos y hematológicos.

4.5.6. PERSPECTIVAS FUTURAS

De forma paralela a los AcMcs anti-PD-1 y anti-PD-L1, se encuentran en desarrollo anticuerpos agonistas de CD40L, 4.1BB y OX40 que potencian la función linfocitaria y que en un futuro podrían utilizarse en una terapia combinada con los anticuerpos que bloquean las moléculas co-inhibidoras.

Además de los AcMcs se han aprobado otras moléculas como vemurafenib, dabrafenib, y trametinib (que bloquean vías de señalización de Tyr-Kinasas (BRAF y MEK). Estas terapias avanzadas, incluyendo a los AcMcs frente a los puntos de control, han sustituido el tratamiento utilizado durante más de treinta años, la dacarbacina y una dosis elevada de IL-2, debido a su gran beneficio clínico y aumento de la supervivencia.

Actualmente se están llevando a cabo un gran número de ensayos clínicos con terapias combinadas y estudios para seleccionar aquellos marcadores que están asociados a una mejor respuesta clínica. Estos marcadores, en un futuro podrán ofrecer gran información acerca de la evolución de cada tumor frente a un tratamiento específico e indicar aquellos mecanismos inmunitarios más relevantes para que se produzca una respuesta antitumoral eficaz.



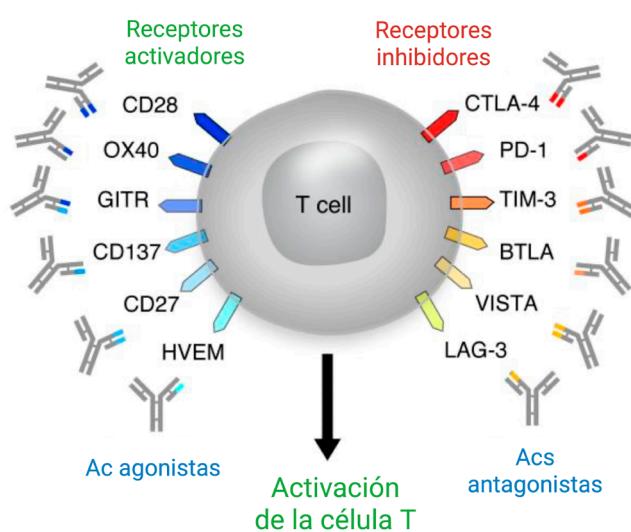


Figura 32. Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos T

El extraordinario desarrollo de los AcMcs y la larga lista de ellos que están actualmente en ensayos clínicos hace augurar que algunos de ellos puedan ser aprobados para su uso terapéutico en distintos tipos de cáncer. Cada vez más nos estamos acercando a una medicina de precisión personalizada, que permitirá usar aquellos AcMcs más específicos dependiendo del tipo de tumor que tenga cada paciente, bien solos o combinados con otras terapias.

4.6. ANTICUERPOS BI-TRIESPECÍFICOS

Antonio Tapia Galisteo & Luis Álvarez-Vallina, CNIO, Madrid

Los AcMcs han logrado éxitos clínicos sin precedentes en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones inherentes a su estructura y actividad:

1. la mono-especificidad reduce sus funciones a la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC)/complemento (CDC) o al bloqueo de la interacción ligando/receptor, y pueden producirse casos de escape clonal si el antígeno deja de expresarse.
2. su elevado peso molecular dificulta la penetración en tumores sólidos
3. el riesgo de toxicidad asociada a una región Fc (fragmento cristalizable) funcional por activación de células inmunitarias (76).

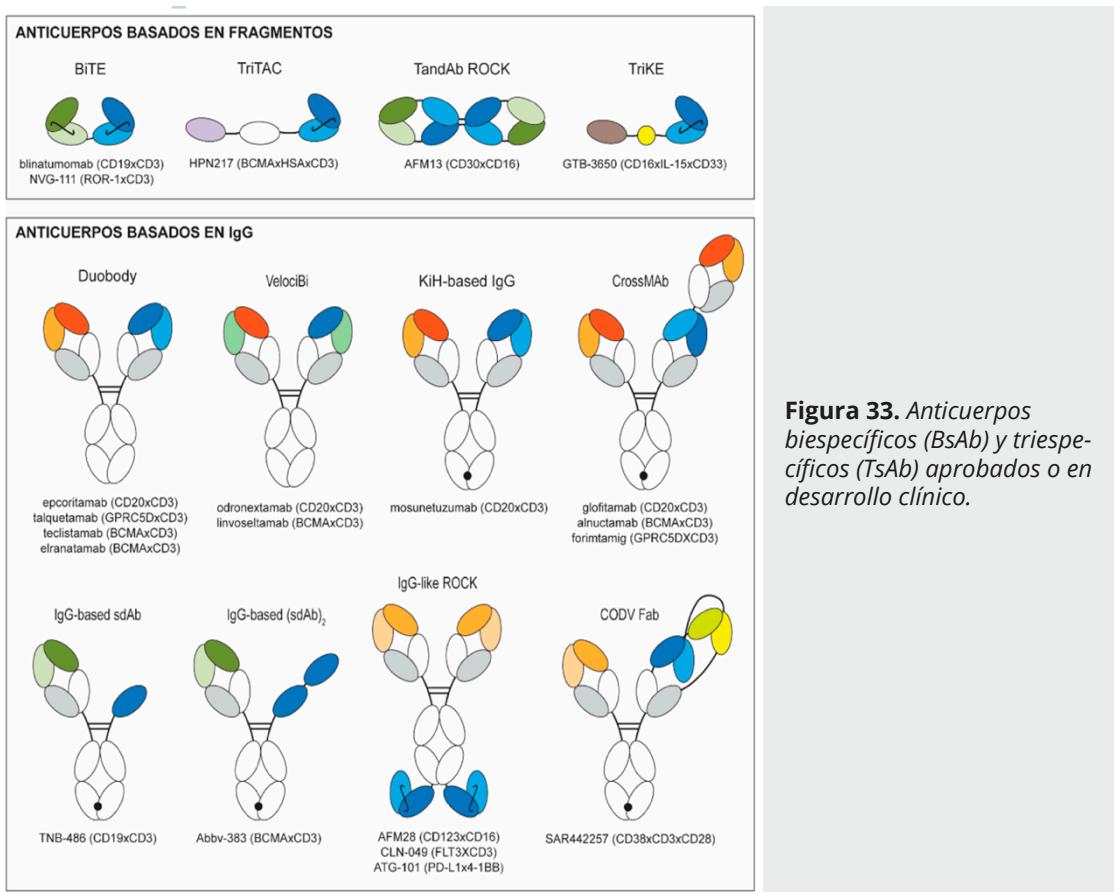


Figura 33. Anticuerpos biespecíficos (*BsAb*) y triespecíficos (*TsAb*) aprobados o en desarrollo clínico.

En las últimas décadas, el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética ha permitido el diseño de una nueva generación de **anticuerpos multi-específicos**, con decenas de formatos diferentes y nuevos mecanismos de acción no existentes en la naturaleza.

Esta nueva clase de moléculas puede actuar como puentes entre el tumor y las células efectoras, como los linfocitos T y las células NK, redirigiendo la capacidad citolítica de estas últimas contra las células tumorales que expresen uno o varios TAAs. También pueden bloquear simultáneamente varias rutas de señalización implicadas en la proliferación celular y/o puntos de control inmunitarios (77). Atendiendo a su estructura, los anticuerpos multiespecíficos se pueden dividir en dos clases:

1. **Anticuerpos basados en inmunoglobulina (IgG)**, que conservan la estructura básica de una IgG convencional, con una región Fc funcional o silente.
2. **Anticuerpos basados en fragmentos de anticuerpo**, que generalmente carecen de región Fc (78).

En el primer caso, el diseño de **anticuerpos multiespecíficos basados en IgG** consiste en combinar las cadenas pesadas y ligeras de dos IgG con especificidades diferentes y/o fusionar fragmentos de anticuerpo para dotar a la molécula de multiespecificidad. En este contexto, se han desarrollado diversas tecnologías que permiten diseñar este tipo de moléculas. Una de las primeras aproximaciones, denominada “**cuadroma**”, consistió en la fusión de dos hibridomas con distintas especificidades, lo que dio lugar a IgG híbridas biespecíficas. Sin embargo, la alta frecuencia de secreción de IgG no deseadas o no funcionales dificultó el uso de esta tecnología.

Con el fin de solventar este inconveniente, la tecnología «**Knob into Hole**» (KiH) se ha afianzado como una de las más utilizadas en la actualidad. Su fundamento se basa en la producción de **anticuerpos**

bispecíficos (BsAb, del inglés *Bispecific Antibodies*) basados en IgG, para lo que se fuerza la heterodimerización de las cadenas pesadas de dos IgG diferentes introduciendo mutaciones complementarias en el dominio constante de la cadena pesada CH3 de ambas, lo que disminuye considerablemente la formación de productos no deseados. También es posible usar cadenas ligeras comunes o intercambiar los dominios constantes de la cadena pesada y ligera (CH-CL) de la misma IgG parental para asegurar la correcta asociación de las cadenas pesadas y ligeras correspondientes y formar anticuerpos multiespecíficos funcionales. Además, diferentes fragmentos de anticuerpo pueden fusionarse a la estructura de estos para modular la especificidad y aumentar el número de antígenos reconocidos (77).

El segundo caso se basa en el uso de fragmentos de anticuerpo como «bloques de construcción», entre los que se encuentran los fragmentos de unión al antígeno (Fab, del inglés *fragment antigen binding*), los fragmentos variables de cadena única (scFv, del inglés *single-chain fragment variable*) con dominios variables de la cadena pesada y ligera (VH y VL, respectivamente) de una IgG unidos por un enlace peptídico flexible (o linker), y los dominios derivados de los anticuerpos de cadena única pesada de camélidos (VHH) o de peces cartilaginosos (VNAR). La combinación de varios fragmentos con especificidades diferentes puede dar lugar a una gran variedad de anticuerpos multiespecíficos. Uno de los formatos más utilizados es el **tándem scFv**, que consiste en la fusión de dos scFv en una sola cadena polipeptídica con un linker corto que favorece la interacción VH-VL entre dominios con la misma especificidad y dota a la molécula de la suficiente flexibilidad para interaccionar con los correspondientes antígenos. (77).

La elección de formatos de anticuerpo basados en IgG con región Fc dota a la molécula de mayor estabilidad, solubilidad y una vida media más elevada, al tiempo que presenta una menor capacidad de penetración tumoral. En cambio, el reducido peso molecular de los anticuerpos basados en fragmentos potencia su capacidad de penetración, pero disminuye su vida media (79). En función del número de cadenas o fragmentos combinados, se pueden generar **anticuerpos bispecíficos** o **triespecíficos** (TsAb, del inglés, *Trispecific Antibodies*) y, por tanto, definir la funcionalidad de las moléculas.

■ ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

La biespecificidad dota a los anticuerpos de nuevas propiedades respecto de los AcMcs clásicos. Atendiendo a sus mecanismos de acción, estas moléculas biespecíficas pueden clasificarse en dos grandes grupos:

1. Abs que bloquean simultáneamente dos rutas de señalización celular
2. BsAb activadores de células efectoras del sistema inmunitario (ICE, del inglés *Immune Cell Engager*).

Hasta febrero de 2025, son diez los BsAbs que han sido aprobados por la FDA y/o la EMA con indicaciones oncológicas (77, 80). De ellos, solamente el anticuerpo anti-EGFR x anti-cMET amivantamab, aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, está diseñado para bloquear exclusivamente rutas de proliferación tumoral, aunque otros cuatro BsAb se encuentran en fases tardías de ensayo clínico.

El campo de los ICE, en cambio, ha experimentado un éxito mucho mayor, contando actualmente con nueve agentes aprobados para el tratamiento oncológico (Tabla 8). Generalmente, esta clase de anticuerpos presenta un dominio anti-CD3 para activar linfocitos T (**TCE**, del inglés, *T Cell Engager*) o anti-CD16 para activar células NK (**NKCE**, del inglés *NK Cell Engager*), así como un dominio frente al antígeno tumoral. Aunque son cientos los ICE que se encuentran en desarrollo clínico, únicamente los TCE han sido aprobados hasta la fecha.

El primer **TCE** aprobado en la historia fue catumaxomab, un BsAb híbrido de rata-ratón anti-EpCAM x anti-CD3, que fue comercializado en 2009 para el tratamiento de la ascitis maligna y, posteriormente, retirado por motivos comerciales. En 2014, el anticuerpo blinatumomab, que combina los anticuerpos anti-CD19 y anti-CD3, se convirtió en el primer y único TCE en formato tándem scFv aprobado hasta la fecha para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Este formato, que está constituido por dos scFv unidos en tándem, un scFv anti-TAA y un scFv anti-CD3, también se denomina BiTE® (Bispecific T cell Engager). El blinatumomab ha demostrado una elevada potencia terapéutica a muy baja dosis, aunque su reducido peso molecular (55 kDa) y la ausencia de una región Fc reducen su vida media, por lo que debe administrarse de manera continua por vía intravenosa mediante bombas de infusión. Posteriormente, otros siete TCE basados en IgG han sido aprobados:

1. anti-CD20 x anti-CD3: epcoritamab (2023), glofitamab (2023), mosunetuzumab (2023) y odronextamab (2024),
2. anti-BCMA x anti-CD3: elranatamab (2023) y teclistamab (2022),
3. anti-GPRC5D x anti-CD3: talquetamab (2023).

Asimismo, en 2024 se aprobó otro TCE basado en fragmentos, el anti-DLL3 x anti-CD3 tarlatamab. Esta última molécula es un BiTE® que cuenta con una región Fc modificada para aumentar su vida media. Cabe destacar que en 2022 se comercializó tebentafusp, una proteína de fusión formada por un anticuerpo scFv anti-CD3 y un TCR anti-gp100. Aunque la mayoría de los TCE aprobados se centran en los antígenos CD19, CD20 y BCMA, son muchos los que se están estudiando para aumentar el repertorio de agentes inmunoterapéuticos, como son las dianas FcRH5, CD38, SLAMF7, CD33, CD123 o FLT3 (77).

A excepción de la aprobación de **tarlatamab** para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico, todos los TCE disponibles en el mercado han sido aprobados para tratamiento de tumores hematológicos. La falta de TCE disponibles para tumores sólidos se debe a una serie de factores: la ausencia de antígenos específicos de tumor, que se traduce en una considerable toxicidad asociada al tratamiento debido al reconocimiento de tejidos sanos que expresan bajos niveles del TAA diana; la variabilidad antigénica que favorece el escape tumoral, ya sea por la presencia de clones preexistentes negativos para el TAA o por la pérdida de su expresión debido a la presión selectiva provocada por la terapia. Y, por último, la compleja red molecular que orquesta el microambiente tumoral y que genera una fuerte inmunosupresión, lo que conduce a una pérdida de la eficacia de los tratamientos basados en inmunoterapia (79).



T CELL ENGAGERS APROBADOS			
Nombre	Especificidad	Indicación	Año aprobación
Blinatumomab	CD19, CD3	Leucemia linfoblástica aguda	2014
Mosunetuzumab	CD20, CD3	Linfoma folicular	2022
Epcoritamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso	2023
Glofitamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso	2023
Odronextamab	CD20, CD3	Linfoma de células B grandes difuso RR/ Linfoma folicular	2024 (EU)
Teclistamab	BCMA, CD3	Mieloma múltiple	2022
Elranatamab	BCMA, CD3	Mieloma múltiple	2023
Talquetamab	GPRC5D, CD3	Mieloma múltiple	2023
Tebentafusp	gp100, CD3	Melanoma uveal	2022
Tarlatamab	DLL3, CD3	Cáncer de pulmón microcítico	2024 (US)

Modificado de Tapia-Galisteo (2024). JHO/Actualización de Antibody society (Febrero 2025)

Tabla 9. Tipos de T cell engagers aprobados.

En este contexto, se están implementando diferentes estrategias para superar los diferentes obstáculos. En relación con la toxicidad, una estrategia pionera es la modificación de los TCE con dominios de enmascaramiento que inhiben su capacidad de reconocimiento de los antígenos a nivel sistémico, pero permiten su actividad en presencia de un microambiente tumoral enriquecido en actividad proteasa. Algunos estudios realizados en modelos murinos y primates no humanos han mostrado que esta modificación disminuye considerablemente la toxicidad en tejidos sanos y permite alcanzar una dosis máxima tolerada muy superior a la de los TCE convencionales (81).

Otra estrategia consiste en separar el TCE en dos módulos independientes e incorporar a cada uno de ellos dominios de heterodimerización dependientes de una droga administrada exógenamente, de modo que la formación de moléculas funcionales podría regularse farmacológicamente.

La elección de un tipo de diseño u otro, la afinidad y la disposición espacial del TAA pueden tener profundas implicaciones en la actividad de las células efectoras. La funcionalidad y la eficacia de los TCE dependen de su capacidad para promover la formación de una sinapsis inmunológica de calidad. Una estrecha proximidad entre las membranas de la célula tumoral y la célula efectora es fundamental para inducir el ensamblaje de una sinapsis inmunológica funcional y efectiva. En este contexto, el reducido tamaño de los TCE basados en fragmentos puede suponer una ventaja, ya que permite el establecimiento de una sinapsis citolítica estable y eficiente (82, 83). Del mismo modo, la selección de un antígeno diana con un gran dominio extracelular y la disposición espacial de un epítopo distal puede provocar la formación de una sinapsis menos eficiente. Finalmente, la afinidad de ambos brazos del anticuerpo ha sido objeto de debate y estudio en las últimas décadas. Mientras que para la porción anti-CD3 se suelen escoger fragmentos con una baja o intermedia afinidad con el

fin de evitar una activación excesiva del linfocito T, los fragmentos dirigidos frente al antígeno tumoral (TAA) suelen tener una mayor capacidad de unión. Cabe destacar que algunos estudios indican que, dependiendo del tipo de tumor y del antígeno, los fragmentos anti-TAA de afinidad moderada pueden ser más efectivos, ya que pueden disminuir el riesgo de escape tumoral por pérdida de expresión del antígeno y/o reducir el riesgo de toxicidad asociado al reconocimiento del antígeno diana en tejidos sanos (77).

■ ANTICUERPOS TRIESPECÍFICOS (TSABS)

En los últimos años, el campo de los anticuerpos triespecíficos (TsAbs) ha experimentado un crecimiento exponencial, con varios candidatos en fases tempranas de ensayos clínicos. El desarrollo de anticuerpos con una tercera especificidad dota a estas moléculas de propiedades sin precedentes. La principal ventaja es el reconocimiento dual de dos antígenos, bien en la célula tumoral o en la célula efectora, lo que posibilita solucionar algunos de los problemas a los que se enfrentan los BsAbs (77).

1. TsAbs para reconocimiento dual de **células efectoras**. En este caso permite contrarrestar el efecto inmunosupresor al que estas células se enfrentan comúnmente durante la fase de eliminación tumoral. En este sentido, los TsAb permiten incorporar un dominio agonista de receptores de co-estimulación o un dominio antagonista de puntos de control inmunológico inhibidores. En ambos casos, el objetivo final es potenciar la actividad antitumoral y la expansión de las células efectoras. En el caso de los TsAb para reconocimiento dual de linfocitos T, el dominio agonista suele ir dirigido hacia **CD28 o 4-1BB**, mientras que el antagonista hacia **PD-1, CTLA4, TIM3, LAG3 o TIGIT**.

En el caso de las células NK, los TsAb suelen estar enfocados en la interacción con otros receptores activadores, como **NKp30, NKp46 y NKG2D**. En un estudio preclínico con un TCE tri-específico anti-CD38 x anti-CD3 x anti-CD28 se observó una alta capacidad citotóxica de linfocitos T a concentraciones inferiores a los niveles bien tolerados en primates no humanos, lo que indica que la monovalencia para CD28 permite un mejor perfil de seguridad que las IgG agonistas de CD28 convencionales, cuyos efectos en ensayos clínicos fueron devastadores en el pasado (84).

2. TsAbs para reconocimiento dual del **tumor** permite abordar varios de los problemas mencionados en la sección anterior. La unión de dos TAA diferentes posibilita: (1) prevenir o reducir el escape tumoral provocado por la presión selectiva de la inmunoterapia, dada la menor probabilidad de una modulación a la baja de dos antígenos simultáneamente; (2) superar la heterogeneidad clonal preexistente en el tumor, en el que puede haber tanto células tumorales que expresen ambos antígenos como clones que expresen únicamente uno de los dos; y (3) aumentar la selectividad de la terapia al reconocer simultáneamente dos TAA expresados a mayores niveles en el tumor que en tejidos sanos (85-87). En un estudio preclínico desarrollado por Zhao y colaboradores, en el que se comparó la eficacia de un TCE tri-específico anti-CD19 x anti-CD33 x anti-CD3 y los correspondientes BsAbs, se observó un efecto anti-tumoral más potente por parte del TsAb en modelos animales, al tiempo que la molécula controló mejor la supervivencia a largo plazo y evitó la recidiva, al contrario que los BsAb (88).

Finalmente, el diseño de TsAb puede posibilitar el aumento de la vida media de aquellas moléculas basadas en fragmentos mediante la incorporación de un dominio de unión a albúmina, que garantiza que los anticuerpos perduren durante más tiempo a nivel sistémico (89). Asimismo, algunos trabajos han incluido citocinas dentro de la estructura de los anticuerpos para favorecer la expansión clonal de las células efectoras, como el formato TriKE, que incorpora un fragmento de IL-15 para promover la activación y expansión de células NK (77).

4.7. VACUNAS ANTI-TUMORALES

Pablo Sarobe, CIMA, Pamplona &, David Sancho, CNIC, Madrid.

4.7.1. HISTORIA

El cáncer se caracteriza por el crecimiento descontrolado de una población celular que puede originar un tumor primario y que, en última instancia, mediante la migración de algunas de estas células, puede dar lugar al crecimiento de focos distales o metástasis. Estas propiedades diferenciales de las células tumorales se asocian a la presencia de mutaciones, que no sólo dan lugar a proteínas con cambios en su secuencia de aminoácidos, sino a la expresión aberrante de proteínas que mantienen su secuencia original.

Como ya se comentó, desde finales del siglo XIX, a través de los trabajos de W Coley, se sabe que la inflamación, mediante el reclutamiento de poblaciones celulares inmunitarias con capacidad de eliminación de patógenos, podía tener efectos antitumorales. Posteriormente, resultados en animales con defectos genéticos, que carecían de funciones asociadas a la inmunidad, determinaron la importancia de la respuesta inmunitaria en el control del crecimiento del cáncer. Estos y otros datos llevaron a la hipótesis de que la potenciación de la inmunidad frente a las células tumorales podría tener un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento del cáncer.

Los avances en salud proporcionados por la vacunación frente a agentes infecciosos llevaron a la idea de que las vacunas frente a las células tumorales podrían ser una buena estrategia para la inducción de inmunidad antitumoral, y con este propósito, desde finales del siglo pasado, se han desarrollado multitud de aproximaciones para generar vacunas frente al cáncer.

4.7.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE UNA VACUNA PARA ACTIVAR LA INMUNIDAD CELULAR

Aunque la inmunidad mediada por anticuerpos podría colaborar en el reconocimiento y eliminación de las células tumorales, la inmunidad celular mediada por linfocitos T juega un papel primordial. Por este motivo, la mayoría de las vacunas que se han desarrollado tienen como fin activar esta población celular. Los mecanismos que llevan a la activación de los linfocitos T implican la colaboración de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, DCs) encargadas de presentar el antígeno en las moléculas de MHC junto con señales de co-estimulación y factores solubles inmunopotenciadores.

En el caso de los microbios, la captura del microbio por las DCs no solo proporciona el material antigenico, sino que también aporta las señales inductoras de la generación de co-estímulo y factores solubles. Por este motivo, las vacunas antimicrobianas basadas en microorganismos enteros (vivos, atenuados o inactivados), habitualmente no requieren de componentes adicionales. Las vacunas de subunidades, que habitualmente incluyen antígenos purificados o fragmentos de ellos, requieren la presencia de compuestos adicionales (adyuvantes) que proporcionen las funciones inmunoestimuladoras. El conocimiento de la necesidad de estos factores en el diseño de una vacuna ha hecho que el desarrollo de las vacunas antitumorales se haya enfocado habitualmente en estos dos campos, antígenos y mecanismos de inmuno-potenciación.



ANTÍGENOS TUMORALES

Como se ha indicado anteriormente, las células tumorales se caracterizan por la expresión de proteínas con cambios en su secuencia de aminoácidos, así como por la expresión aberrante (por su localización o nivel de expresión) de proteínas que mantienen su secuencia original. Esto ha llevado a pensar que estas proteínas podrían considerarse como **antígenos tumorales** y utilizarse como dianas en la construcción de vacunas. En este sentido, se puede distinguir entre (i) antígenos específicos de tumores (TSA), que incluyen a los antígenos que presentan mutaciones y a los antígenos de los tumores causados por virus (Ej: EBV, HPV, en los que algunas proteínas virales podrían considerarse como antígenos tumorales) y (ii) antígenos asociados a tumores (TAAs) que pueden expresarse también en células sanas (aunque a diferentes niveles o con otra distribución).

Durante los años 80-90 del siglo pasado, con los avances en las técnicas de clonaje y análisis de la expresión de genes, se identificaron una serie de genes que codificaban para antígenos tumorales con potencial aplicabilidad en el diseño de vacunas. La mayoría de ellos eran TAAs e incluían entre otros:

1. **Ags tumorales universales** expresados en la mayoría de los tumores, como telomerasa o survivina, independientemente de su origen.
2. **Ags cáncer-testiculares** expresados tanto en las células tumorales como en células germinales del testículo (MAGE, RAGE, etc),
3. **Ags específicos de tejido** implicados en la diferenciación tisular y que se expresan en células sanas y malignas de ese tejido. Ejemplo antígenos de melanocitos (como Melan-A/MART-1 y gp100).
4. **Ags oncofetales** expresados en la fase embrionaria y en los tumores, como la alfafetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA).

Los TAAs presentan un grado variable de inmunogenicidad, y en algunos pacientes con cáncer es posible la detección de linfocitos dirigidos frente a algunas de estas dianas, lo que ha reforzado su papel como componentes de vacunas. No obstante, al expresarse también en tejido sano, están sujetos a fenómenos de tolerancia central, por lo que el repertorio de linfocitos específicos frente a péptidos de estas moléculas puede estar reducido, o incluir únicamente a linfocitos con receptores de antígeno de baja afinidad.

Durante la última década, con la implementación de nuevas metodologías masivas de secuenciación génica, se han identificado las mutaciones presentes en las células tumorales, que en algunos casos dan lugar a nuevas secuencias de aminoácidos que pueden ser presentadas a los linfocitos T en forma de neoantígenos (neoAgs). La caracterización de la relevancia de la inmunidad frente a neoAgs en diferentes inmunoterapias (inhibidores de inmunocheckpoints o estrategias de terapia celular adoptiva basada en la administración de linfocitos T infiltrantes de tumores) ha sugerido que los neoAgs podrían ser adecuados para el diseño de vacunas. Por un lado, se trata de moléculas expresadas específicamente en las células tumorales y, por otro, no están sujetos a tolerancia central, lo que sugiere una mayor inmunogenicidad.

ESTRATEGIAS DE INMUNOPOTENCIACIÓN

Además de la selección de antígenos, el campo de la vacunación antitumoral ha realizado importantes avances en el desarrollo de métodos de inmunopotenciación. La limitada inmunogenicidad de algunos antígenos tumorales ha requerido la implementación de plataformas de vacunación más potentes que la mera administración de las células tumorales. En general, se trata de estrategias que

buscan potenciar la inmunidad innata, principalmente a nivel de la presentación antigénica por las células dendríticas.

Dada la gran inmunogenicidad de muchos microorganismos, en algunos casos se han utilizado versiones recombinantes con modificaciones genéticas que llevan a la atenuación del microbio y permiten la expresión del antígeno tumoral de interés en un contexto inflamatorio. Esto incluye diferentes tipos de virus, como los adenovirus, poxvirus (diferentes variedades de virus vaccinia), lentivirus, entre otros, así como bacterias (Ej: *Salmonella*) o levaduras.

En otros casos, en lugar del uso de microorganismos, se ha optado por utilizar vectores genéticos (plásmidos de ADN o moléculas de ARNm), que además de contar con la secuencia del propio antígeno, incluyen componentes moleculares que favorecen la activación de las células dendríticas, como las secuencias CpG de los plásmidos bacterianos o secuencias del ARNm. Finalmente, en otros casos se ha optado por introducir como inmunoestimuladores a moléculas expresadas en microorganismos altamente inmunogénicos (como ligandos de los receptores TLR, lipopolisacárido, oligonucleótidos con secuencias CpG, ARN de cadena doble, lipopéptidos, etc) o moléculas expresadas por leucocitos que activan a las células dendríticas (Ej. CD40L).

Puesto que todas estas modalidades de vacunación van encaminadas a potenciar la presentación antigénica por las DCs, una estrategia alternativa ha sido la administración directa de estas células derivadas del propio paciente, bien a partir de precursores, o en la mayoría de los casos, a partir de monocitos circulantes. Estas DCs se pulsan *in vitro* con el antígeno tumoral de interés y se estimulan con agentes activadores, para favorecer todos sus mecanismos de interacción con los linfocitos T.

ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNACIÓN ANTITUMORAL

Durante las últimas décadas se han realizado un gran número de ensayos clínicos en pacientes con cáncer, empleando diferentes modalidades de vacunación, en distintos tipos de cáncer, y en diferentes estadios de la enfermedad. Aunque los resultados han sido muy variables, en general se puede concluir que las **vacunas antitumorales** habitualmente son seguras, con efectos secundarios leves generalmente asociados a fenómenos locales en la zona de vacunación. Estas vacunas han sido capaces en la mayoría de los casos de generar una respuesta inmunitaria detectable tras los protocolos de administración, lo que indica su capacidad inmunogénica. Sin embargo, se ha observado una gran heterogeneidad, presumiblemente debido a las diferencias existentes en términos de los antígenos utilizados, la modalidad de vacunación y las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

A pesar de estos datos, el efecto clínico de la vacunación ha sido muy limitado, con menos del 10% de los pacientes con un beneficio terapéutico. Esto ha llevado a que en la actualidad podamos hablar de muy pocas vacunas con efecto antitumoral que hayan podido ser aprobadas. Provenge es la única vacuna terapéutica, indicada para pacientes con **cáncer de próstata** resistentes a la castración. Se trata de una vacuna que contiene células presentadoras de antígeno generadas a partir de leucocitos tratados con GM-CSF y pulsados con el antígeno PAP. Por otro lado, existen dos vacunas profilácticas, las vacunas contra **el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma**. No son vacunas propiamente antitumorales, sino que se trata de vacunas frente a virus cuya infección puede desembocar en cáncer (hepatocarcinoma y cáncer de cuello de útero, respectivamente).

Aunque se trata de un problema complejo, porque hay diferentes tipos de tumores e incluso distintos pacientes con el mismo tumor, se han propuesto varias hipótesis para explicar la pobre actividad clínica de las vacunas. Una de las posibles causas estaría relacionada con la inmunogenicidad limitada de los antígenos incluidos en las vacunas. Como se ha indicado, hasta esta última década, en la que ha sido posible la identificación masiva de mutaciones, la mayoría de los antígenos usados eran TAAs.

Esto podría estar relacionado con una menor inmunogenicidad asociada a la tolerancia central, en la que, a pesar de detectarse la activación de ciertas respuestas frente a los antígenos vacunales, estas podrían carecer de la suficiente afinidad como para reconocer a las células tumorales y proceder a su eliminación.

Otra de las causas propuestas para explicar la pobre eficacia clínica ha sido la existencia de mecanismos de inmunosupresión existentes en el microambiente tumoral. Cuando en las primeras fases de desarrollo de vacunas se apostaba por potenciar la inmunidad, se desconocían las características del microambiente tumoral, tan hostil para la activación y para la fase efectora de los linfocitos. Sin embargo, con la posterior identificación de los puntos de control inmunitario (PD-1, CTLA-4, etc) y otros mecanismos inmunosupresores, se puso en evidencia que la mera inmunopotenciación no necesariamente sería eficaz en la eliminación del tumor, y que la modulación de los factores negativos (como ocurre con la inmunoterapia basada en inhibidores de inmuno *checkpoints*) también es necesaria.

Además, los análisis realizados durante los últimos años han mostrado que las características del microambiente tumoral son distintas, con diferentes subtipos (en cuanto al grado y tipo de infiltrado leucocitario) entre pacientes con el mismo tumor e incluso entre los diferentes estadios tumorales. Esto ha permitido entender cuál podría ser el contexto más adecuado para la administración de las vacunas.

4.7.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde el punto de vista de la mejora de los antígenos, la posibilidad de la identificación masiva de neoAgs específicos de cada paciente permite el uso de antígenos tumorales altamente específicos y generalmente inmunogénicos. Existen datos de ensayos clínicos, inicialmente en tumores altamente mutados como melanoma o cáncer de pulmón, y posteriormente en otros tumores, donde además de confirmar la inmunogenicidad de estos antígenos, se observa un efecto clínico significativo. Estos datos están llevando a la realización de nuevos ensayos clínicos en cohortes de pacientes con distintos tipos de cáncer.

Además de los neoAgs generados a partir de mutaciones, identificados a través de las metodologías clásicas de secuenciación de ADN y ARN, los avances en otras metodologías como el RiboSeq y técnicas de proteómica, están permitiendo la identificación de nuevas moléculas con expresión específica en el tumor y que también podrían entrar a formar parte del repertorio de antígenos tumorales para vacunación. Esto incluiría proteínas generadas a partir de fenómenos alterados de splicing y edición del ARN y traducciones no canónicas, así como modificaciones post-traduccionales y fenómenos de splicing de proteínas. Se trata de un campo de reciente aparición, que ha demostrado la existencia en pacientes con cáncer de linfocitos específicos frente a estos nuevos antígenos, pero que todavía no se ha desarrollado en el campo de la vacunación.

Otra área de futuros avances es la utilización de una administración personalizada, basada en el uso de biomarcadores que sugieran beneficio clínico en función del microambiente tumoral que posea cada paciente. Así, además de la activación de la inmunidad promovida por la vacuna, se trataría de evitar los factores inmunosupresores impuestos por el ambiente tumoral en cada caso, de modo que no solo se favoreciera la generación de nueva inmunidad, sino que se optimizara la capacidad efectora de los linfocitos activados por la vacuna. En este sentido, la carga tumoral juega un papel relevante en la inhibición de la inmunidad, por lo que habría que plantearse las vacunas en un contexto de baja carga tumoral (Ej: tras la cirugía u otras terapias que disminuyan el volumen tumoral) y/o en combinación con terapias que bloqueen los mecanismos inmunosupresores. Un ejemplo de esto son los prometedores resultados obtenidos en un tumor tan resistente como el cáncer de páncreas, en

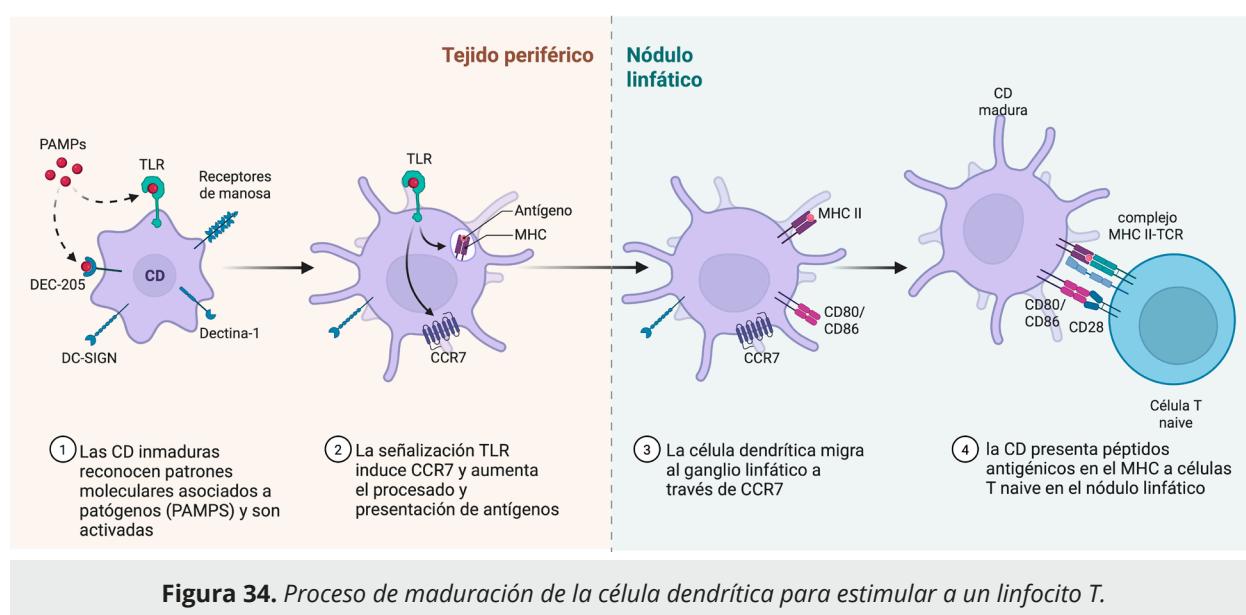
el seno de un ensayo piloto de vacunación con neoAgs tras la cirugía y en combinación con quimioterapia y anticuerpos anti-PD-1. La profundización en esta línea y la realización de ensayos clínicos en grupos más numerosos de pacientes y con otros tipos de cáncer, nos indicarán el potencial terapéutico de las nuevas vacunas antitumorales

4.8. CÉLULAS DENDRÍTICAS

David Sancho, CNIC, Madrid

4.8.1. HISTORIA

Las células dendríticas (DCs) son un grupo heterogéneo de células inmunitarias innatas presentadoras de antígenos que regulan la inmunidad adaptativa, también contra el cáncer (90). La generación de respuestas inmunitarias antitumorales depende de la presentación de antígenos tumorales a los linfocitos T vírgenes en concierto con señales funcionales de las DCs.



La abundancia de DCs se correlaciona fuertemente con un buen pronóstico en pacientes con cáncer y el beneficio clínico de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI). Los avances tecnológicos han proporcionado una nueva perspectiva sobre los estados funcionales de las DC intratumorales en una variedad de tipos de cáncer, aumentando así el conocimiento de la diversidad de subtipos de DC y sus roles, tanto normales como alterados, en esta enfermedad. El conocimiento acumulado ilustra el potencial de las DC como objetivos o agentes terapéuticos y como predictores de las respuestas de los pacientes a inmunoterapias. De hecho, la modulación terapéutica directa de las funciones de las DC en pacientes o la manipulación *ex vivo* de las DCs para su uso como vacunas contra el cáncer son campos en rápido desarrollo que ya han producido sus primeros éxitos clínicos. Sin embargo, a pesar de la capacidad de las DCs para generar inmunidad anticancerígena, las terapias contra el cáncer basadas en DC siguen sin alcanzar su máximo potencial. Una de las razones puede estar en que las DCs no son homogéneas, sino que hay varios subconjuntos de DCs cuya clasificación se ha basado históricamente en la ontogenia; sin embargo, los análisis unicelulares actuales revelan además una diversidad de estados funcionales de las DCs en el cáncer.

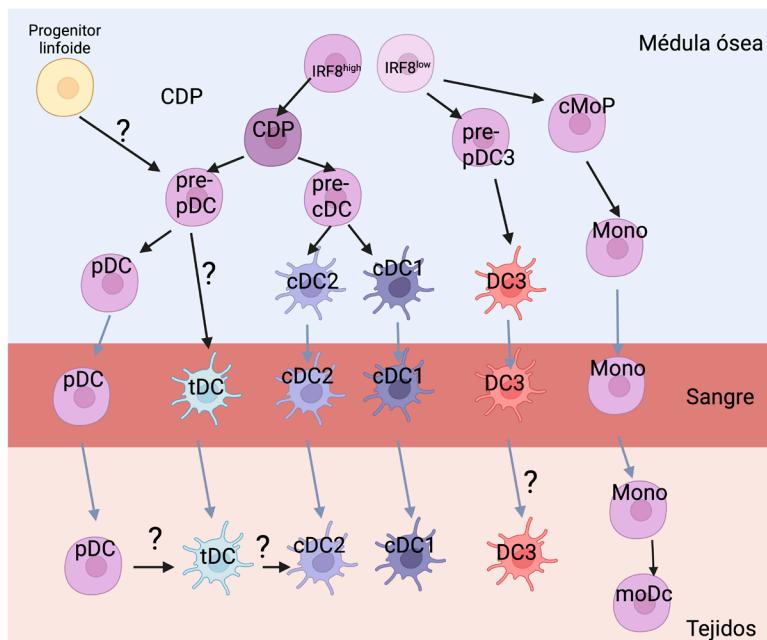


Figura 35. Ontogenia de subpoblaciones de células dendríticas humanas.

Los precursores de células dendríticas se originan en la médula ósea. Las células dendríticas primarias (pDC), DC1, DC2 y DC3 se desarrollan a partir de precursores distintos de los demás linajes de células dendríticas. Las moDC son células dendríticas que se diferencian de los monocitos en tejidos periféricos. La vía de desarrollo de las tDC (células dendríticas transicionales) aún no se ha caracterizado con mayor precisión. La diferenciación celular se indica en negro y la migración celular en azul. Los signos de interrogación indican aspectos aún no aclarados. DCP: progenitor común de células dendríticas; cMoP: precursor común de monocitos; GMDP: progenitor de granulocitos-monocitos y células dendríticas (93).

Las DCs pueden promover la activación de potentes células T antitumorales y respuestas inmunitarias a través de numerosos mecanismos, aunque también pueden ser secuestradas por factores mediados por tumores para contribuir a la tolerancia y la progresión del cáncer. En consecuencia, las actividades de las DCs son a menudo determinantes clave de la eficacia de las inmunoterapias, incluidos los ICI. Potenciar las funciones antitumorales de las DCs o utilizarlas como herramientas para orquestar la inmunidad anticancerígena a corto y largo plazo tiene un potencial terapéutico inmenso, pero aún no se ha explorado suficientemente ni ha obtenido el éxito esperado.

Las células dendríticas convencionales (cDC) se desarrollan a partir de progenitores de células dendríticas comunes en la médula ósea y se dividen en dos grandes categorías: **cDC1 y cDC2**. Mientras que las cDC1 son un subconjunto claramente identificable y homogéneo desde el punto de vista transcripcional, las cDC2s son más heterogéneas.

Las células dendríticas plasmacitoides (pDC) son una fuente importante de interferones de tipo I en el cáncer, pero generalmente son células presentadoras de antígeno bastante ineficientes. Sin embargo, tras una activación y reinfusión *ex vivo* adecuadas, las pDC pueden atraer y estimular de forma potente a células T específicas del tumor en pacientes con melanoma. No obstante, la abundancia de pDCs se ha asociado tanto a situaciones favorables (como el cáncer de mama) como desfavorables.

También se han descrito **DCs derivadas de monocitos (MoDC)** infiltrados en tejidos a consecuencia de procesos inflamatorios, incluido el cáncer. En general, se considera que son menos inmunoestimulantes que las cDC, pero pueden inducir respuestas de células T anticancerígenas. Las firmas de expresión génica intratumoral elevadas definidas mediante el uso de MoDC en reposo o activados generados *in vitro* no tienen un valor pronóstico notable en pacientes con cáncer, aunque las correlaciones varían entre estudios individuales y tipos de cáncer. En los ensayos clásicos de tratamiento con DCs en transferencia adoptiva, se han usado frecuentemente estas MoDCs.

De todos estos tipos de DCs, las que se han asociado hasta ahora con un papel más sólido en terapia anti-tumoral son las **cDC1s**, lo que sugiere que las estrategias futuras para inmunoterapia del cáncer deberían centrarse en este subtipo de DCs.

4.8.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

Como los linfocitos T CD8+ son los principales efectores de la inmunidad antitumoral, se considera primordial promover la presentación cruzada de TAAs por parte de las DCs. Las cDC1 a menudo se asocian con una presentación cruzada superior de antígenos, lo que da como resultado una inmunidad de linfocitos T CD8+ más fuerte, y las cDC1 pueden apoyar adicionalmente la polarización de células Th1 de los linfocitos T CD4+. Las cDC1 son esenciales para el rechazo de tumores altamente inmunogénicos, y la vacunación terapéutica con cDC1 naturales cargados con TAA reduce el crecimiento tumoral.

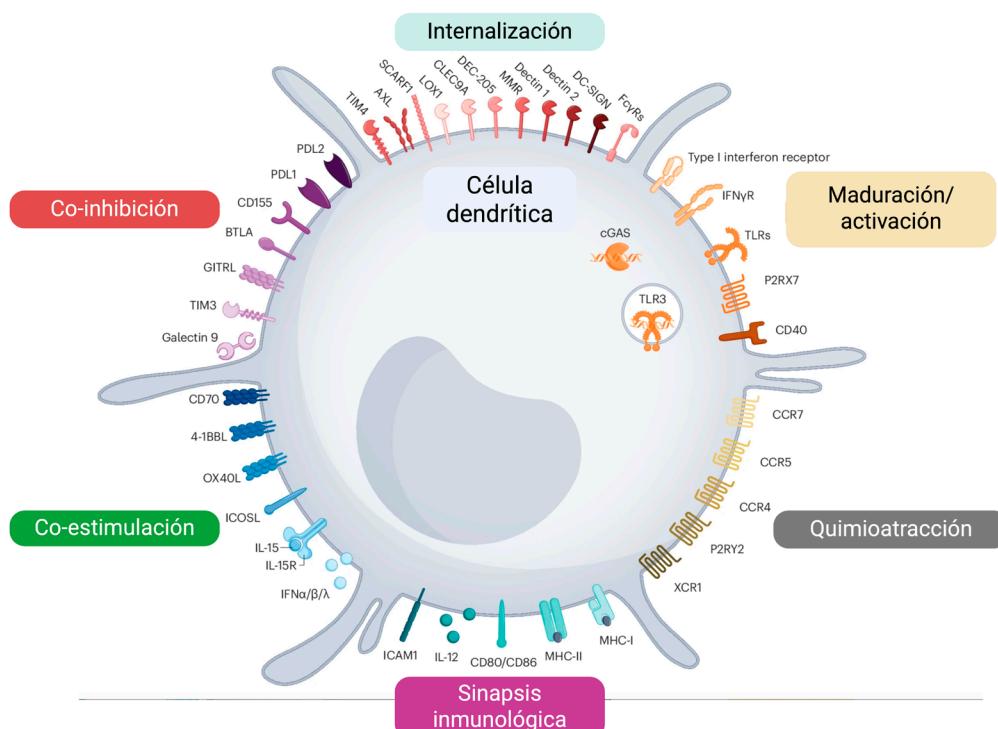


Figura 36. Las células dendríticas convencionales de tipo 1 (cDC1).

Son células presentadoras de antígenos especializadas en la presentación cruzada, un proceso en el que los antígenos extracelulares se internalizan, procesan y presentan en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). El reconocimiento de los péptidos antígenicos presentados de forma cruzada en el MHC-I, pueden ser reconocidos por TCRs de los linfocitos T CD8+. La figura muestra una representación esquemática de los diversos receptores de superficie e intracelulares expresados por las cDC1, clasificados según su función en procesos clave. (Tomado de (91)).



Las cDC2 y las MoDC también pueden presentar antígeno de forma cruzada y las cDC2 parecen ser esenciales para la preparación de respuestas antitumorales de células T CD4+ Th17. Además, tanto las cDC2 como las MoDC son fundamentales para la presentación directa o la presentación cruzada de TAAs después del tratamiento con ciertas quimioterapias contra el cáncer. Al detectar señales apropiadas, las DC maduran y expresan receptores de quimiocinas y moléculas coestimulantes. El receptor de quimiocina mejor caracterizado que es sobreexpresado en las DCs en maduración es el CCR7, que es necesario para la migración de las DCs que se infiltran en el tumor hacia los nódulos linfoides que lo drenan. Sin embargo, el CCR7 también puede estar involucrado en el reclutamiento de las DC hacia el microambiente tumoral.

Entre las moléculas co-estimulantes, el CD80 y el CD86 expresados por las DCs controlan la activación o supresión de las células T a través de la interacción con CD28 o CTLA-4, respectivamente. Otras vías co-estimulantes involucradas en la preparación y reactivación de las células T mediadas por las DC son un foco principal de investigación para mejorar la inmunidad mediada por células T en la inmunoterapia del cáncer; estas incluyen los ejes de señalización CD40-CD40L, CD137-CD137L, OX40-OX40L, GITR-GITRL y CD70-CD27.

Mucha investigación actual se centra en la posible utilización de las DCs para mejorar la inmunoterapia frente al cáncer. El uso de vacunas DC para el cáncer se ha investigado ampliamente y hasta la fecha se han completado más de 200 ensayos clínicos. Este enfoque implica el aislamiento o la generación y amplificación *in vitro* de DC autólogas seguidas de su manipulación *ex vivo* y re-infusión en pacientes. Estos estudios se realizaron a cabo predominantemente en pacientes con melanoma, cáncer de próstata, glioblastoma o carcinoma de células renales debido a la naturaleza inmunogénica de estos cánceres y, lo que es más importante, demostraron la seguridad clínica y la potencia de la vacuna generada con DCs para inducir células NK, T CD8+ y CD4+ anticancerígenas. Además, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos tenían cáncer avanzado después del fracaso de otros tratamientos, es digna de mencionar la tasa de respuesta global promedio del 8 al 15%.

La única vacuna basada en células presentadoras de antígeno clínicamente aprobada hasta la fecha es sipuleucel-T (Provenge), que consiste en células de sangre autóloga cargadas con un antígeno de proteína de fusión recombinante compuesto de fosfatasa ácida prostática y GM-CSF. Se demuestra que prolonga la mediana de supervivencia general de los pacientes con cáncer de próstata en aproximadamente 4 meses. Los avances científicos recientes sugieren que la eficacia de las vacunas DC podría mejorarse aún más si se consideran otros factores, que analizamos a continuación.

■ INFLUENCIA DEL SUBTIPO DE DC USADO EN TERAPIA.

Las MoDCs autólogas obtenidas a partir de monocitos sanguíneos CD14+ derivados del paciente o de la diferenciación de progenitores CD34+ son eficaces contra diferentes tipos de cáncer. Se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase III que utilizan la vacunación contra el cáncer basada en MoDC en varios ensayos clínicos en diversos tumores. Sin embargo, los subtipos de DC de origen natural poseen mayores capacidades de presentación de antígenos que las MoDCs generadas *in vitro* debido a una mayor expresión de moléculas del MHC y especialización funcional y se proponen como la base de las vacunas de próxima generación. Las cDC1 inducen inmunidad mediada por células T CD8+, mientras que la vacunación preventiva con cDC2 se basa en respuestas de células Th17.

Los avances en las técnicas de aislamiento de DC naturales a partir de productos de leucocitosis condujeron a los primeros ensayos clínicos en pacientes con cáncer. En un ensayo clínico se utilizaron cDCs y pDCs de sangre enriquecida de pacientes con melanoma después del tratamiento con FLT3L y se descubrió que generaba respuestas de células T específicas de antígeno. La transferencia terapéutica de cDC1 de bazo cargados con antígeno tumoral indujo una notable activación de células T CD8+

y CD4+ específicas de la vacuna, que dependió de su potencial intrínseco de presentación cruzada y condujo a un mejor control del cáncer en ratones. Sin embargo, hasta donde sabemos, el potencial de los cDC1 humanos de origen natural para la vacunación terapéutica contra el cáncer no se ha evaluado hasta ahora, probablemente debido a su baja frecuencia en la sangre periférica, a pesar de su correlación con un pronóstico favorable. Como limitaciones potenciales, las DC *ex vivo* derivadas de pacientes con cáncer pueden ser disfuncionales y pueden representar solo una pequeña población de células sanguíneas (menos del 1%). Las nuevas técnicas de cultivo celular que pueden generar células en gran medida equivalentes a los subconjuntos de células dendríticas naturales pueden superar los problemas de disponibilidad de las células dendríticas. Otro aspecto es que la activación adecuada de las células dendríticas antes de la re-infusión en los pacientes, podría paliar las posibles disfunciones de estas células.

CARGA DE ANTÍGENOS EN LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS.

El antígeno ideal para la carga de células dendríticas *ex vivo* depende del contexto clínico preciso (por ejemplo, la expresión de TAA y la disponibilidad de tejido tumoral). En comparación con la administración no dirigida, el acoplamiento de TAA a anticuerpos específicos de las DCs promueve la presentación cruzada por parte de las DCs, lo que conduce a respuestas de células T CD8+ específicas de TAA. La transferencia adoptiva de DCs cargadas con neoantígeno específico a pacientes con melanoma amplifica la diversidad de células T específicas, una estrategia que actualmente se está probando en varios ensayos clínicos.

MADURACIÓN Y ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS.

En estado estacionario, una función importante de las células dendríticas es mantener la tolerancia central y periférica, lo que probablemente contribuyó a los resultados decepcionantes de los primeros intentos de vacunación con células dendríticas inmaduras no activadas. De hecho, los primeros estudios clínicos demostraron la importancia de la maduración de las células dendríticas moleculares para su migración e inducción de células T efectoras y condujeron a la creación de cócteles de maduración de células dendríticas con diversas señales activadoras, como citocinas, y estimulantes moleculares que se asemejan a señales de microbios. Cabe destacar que la naturaleza de estos adyuvantes y agentes activadores debe adaptarse a cada subconjunto de células dendríticas, ya que su eficacia depende de la expresión de receptores para estos adyuvantes.

RUTA Y DOSIS DE VACUNACIÓN CON DC.

La migración de las DCs transferidas a los nódulos linfoides drenantes del tumor para la activación de los linfocitos T es importante para la eficacia de la vacunación con DC. Esta característica no solo está influenciada por la maduración y activación de las DCs, sino que también depende del sitio de la inyección. Se han probado las rutas de administración de la vacuna con DCs tanto en inyección subcutánea, intratumoral, intravenosa, intradérmica, intranodal y, recientemente, intralinfática. Si bien la vacuna sipuleucel-T aprobada clínicamente se administra de manera segura por vía intravenosa, se debate la forma más efectiva de administración de las DCs y puede depender de la DC y del tipo de cáncer. Se sugirió que el pre-acondicionamiento del sitio de vacunación con DCs y la inyección de un mayor número de DCs aumentaría la eficacia de la vacuna. Un problema para la terapia adoptiva con DCs es la limitación en la suficiente generación/aislamiento de DCs.



TRATAMIENTOS COMBINADOS.

Un gran desafío en la vacunación con DCs es el microambiente inmunosupresor creado por el tumor. Dicha inmunosupresión está influenciada por el tipo y la carga tumoral, el estado inmunitario del paciente y las características inmunológicas, metabólicas e hipóxicas del microambiente tumoral y se manifiesta por la pérdida de antígenos y la producción de mediadores inmunosupresores/citocinas, entre otros factores. Superar esta inmunosupresión es crucial para mejorar la vacunación con DCs.

Cabe destacar que la acción de las DCs está asociada o incluso subyace a la eficacia de las terapias contra el cáncer que se utilizan actualmente, como la ICI, la quimioterapia y la radioterapia. Por lo tanto, se ha propuesto la combinación de la vacunación con DCs con esas terapias. En particular, la vacunación en combinación con la ICI parece ideal ya que las células transferidas pueden fomentar la activación inicial de las células T efectoras específicas del antígeno, eventualmente restringida por la actividad co-inhibitoria que es abordada por la ICI.

4.8.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Los éxitos recientes han alimentado el interés en mejorar la inmunidad de las células T antitumorales para la terapia del cáncer. Las DCs son las células presentadoras de antígeno más potentes, capaces de activar linfocitos T vírgenes y pueden inducir respuestas de memoria inmunitaria en el cáncer. Si bien las DCs suelen ser disfuncionales o tolerogénicas en el tumor, un mejor conocimiento de cómo se regulan las DCs en este contexto puede permitir la explotación terapéutica en varios entornos clínicos.

Un tema de interés es cómo los diferentes subconjuntos de DCs pueden conducir a respuestas inmunitarias funcionales únicas en el contexto del cáncer. Los estudios futuros deberán abordar esta complejidad para avanzar en la comprensión de la biología de las DCs en diferentes cánceres humanos y aprovechar todo su potencial terapéutico. En este sentido, el subconjunto de cDCs1 está vinculado a la inducción de la inmunidad que controla el cáncer y al aumento de la supervivencia en ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, las MoDCs son fundamentales durante el tratamiento con agentes de quimioterapia inductores de muerte celular inmunogénica y radioterapia, y las cDC2s son clave para la inducción de la inmunidad de las células T CD4+ antitumorales.

El aumento de la eficiencia de la inmunoterapia con DCs conlleva la administración junto con (neo) antígenos, la movilización de células dendríticas endógenas y el uso de adyuvantes. La vacunación con células dendríticas pueden ser particularmente eficaces para retrasar o prevenir tanto la recaída como la metástasis después de procedimientos quirúrgicos de reducción de masa. En general, necesitamos aprender más sobre cómo podemos explotar de manera óptima subconjuntos específicos de células dendríticas con funciones especializadas para orquestar respuestas inmunitarias eficaces contra el cáncer. Y es también fundamental aprender los efectos directos e indirectos de las inmunoterapias, como los ICI, sobre las actividades de las células dendríticas (especialmente las cDC1). Dada la importancia de la comunicación cruzada entre células dendríticas y células T para el éxito de la terapia basada en ICI, las estrategias para aumentar la abundancia de células dendríticas o mejorar sus funciones antitumorales tienen un gran potencial de sinergia terapéutica. Es probable que el potencial de las terapias basadas en células dendríticas resida en el tratamiento de pacientes con una baja carga tumoral y la vacunación basada en células dendríticas se caracteriza por una baja incidencia y gravedad de eventos adversos. Además, es fundamental conocer mejor cómo es la memoria generada por la vacunación con DCs que pueda prevenir metástasis con mayor eficiencia que otras terapias. Por ello, la terapia con DCs en pacientes a los que se ha extirpado el tumor primario para prevenir la metástasis debería priorizarse.

4.9. TERAPIA CELULAR ADOPTIVA CON TILS

Alena Gross & Inmaculada Creus, VHIO, Barcelona

El uso de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs, del inglés, *tumor infiltrating lymphocytes*) del propio paciente, como modalidad de terapia celular adoptiva autóloga es un potente método terapéutico contra el cáncer, con respuestas objetivas observadas en un subconjunto de pacientes con melanoma metastásico (92, 93), además de resultados clínicos preliminares prometedores en otros tipos de tumores. El objetivo final del uso de linfocitos T autólogos es aumentar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y destruir específicamente las células cancerosas y así desencadenar una potente respuesta antitumoral.

4.9.1. HISTORIA

El desarrollo de la terapia con TILs comenzó a tomar forma en la década de los 80. El **Dr. Steven Rosenberg** y su equipo, en el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de Estados Unidos, fueron los pioneros en impulsar esta técnica, demostrando que las células inmunitarias podían ser empleadas para combatir el cáncer. La descripción en 1976 de la interleucina 2 (IL-2) que permitía, por primera vez, la expansión de linfocitos *ex vivo* fue un hito significativo. Aprovechando este descubrimiento, el grupo del Dr. Rosenberg demostró en 1986 que el cultivo de fragmentos de tumor en presencia de IL-2 favorecía la expansión *in vitro* de TILs y, además, que estos eran capaces de mediar una respuesta antitumoral en ratones. Solo dos años más tarde, en 1988, Rosenberg y su equipo reportaron el primer ensayo clínico en humanos en el que se administraron conjuntamente TIL autólogos e IL-2 (esta última para sostener la actividad linfocítica) a 86 pacientes con melanoma metastásico y observaron en 34% de ellos, una respuesta objetiva (94).

Posteriores ensayos clínicos y optimizaciones se fueron desarrollando, pero una de las mejoras en la eficacia más importantes llegó en 2005 con la introducción de un régimen preparatorio de inmunodeplección administrado antes de la transferencia adoptiva. Se descubrió que la administración de una dosis, no curativa, de quimioterapia o radiación era capaz de eliminar las células supresoras del paciente y, a la vez, incrementar la disponibilidad de IL-7 e IL-15 que promueven la proliferación y reposición clonal de los linfocitos administrados, aumentando la persistencia de los TILs en el paciente y la duración de la respuesta antitumoral (95).

A lo largo de los años y hasta la actualidad, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos que han combinado la administración de un producto de TILs expandidos *ex vivo* en IL-2 tras la ya mencionada quimioterapia preparativa y junto con altas dosis de IL-2. Aún con pequeñas variaciones técnicas en la expansión *ex vivo* de TILs (expansión a partir de fragmentos de tumor, a partir de una suspensión celular del tumor, así como diferencias en la duración de la expansión o enriquecimiento de TILs CD8+), todos ellos considerados productos TILs “no seleccionados”, porque no se han seleccionado por su reconocimiento tumoral, se han descrito respuestas antitumorales objetivas similares con un rango entre 34-44% (93).

Recientemente se han alcanzado dos hitos muy importantes en el campo de la terapia TILs. Por un lado, en un ensayo clínico de fase 3 publicado en 2022 se demostró que la terapia con TILs en pacientes con melanoma metastásico, la mayoría refractarios a terapia con los AcMcs anti-PD-1/PD-L1, tuvo una actividad antitumoral superior a la administración del Ac ipilimumab (anti-CTLA-4).

El segundo y más reciente hito, de febrero del 2024, fue la aprobación acelerada del primer producto de TIL comercial AMTAGVI por parte de la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico que no han respondido a tratamientos estándar, en base a los resultados de un ensayo

clínico fase 2. La aprobación de este producto TIL, también conocido como Lileucel, significan para el campo un paso agigantado para acercar este tratamiento a pacientes sin la necesidad de que estén participando en ensayos clínicos (96). Aun así, estos tratamientos aún no están disponibles en Europa y muchos otros países. Además, no está claro el acceso real que tendrían los pacientes a esta terapia aun siendo aprobada y comercializada, dada la complicada logística de la producción de TILs desde la resección hasta su administración, el potencial precio de mercado y el complejo manejo de las toxicidades asociados a las altas dosis de IL-2 y la quimioterapia, por lo que existe la necesidad de desarrollar productos de TIL académicos para que los pacientes puedan acceder a esta terapia.

Aunque en las últimas décadas la inmunoterapia con TIL se ha establecido como una estrategia prometedora de inmunoterapia celular adoptiva para pacientes con cánceres sólidos avanzados, especialmente en el melanoma metastásico, todavía hay mucho margen para mejoras significativas. Por ejemplo, diversos estudios han reportado evidencia de que la selección, expansión y administración de un producto celular con una frecuencia alta de linfocitos específicos de tumor, puede inducir regresión tumoral y que la combinación con el AcMc anti-PD-1 puede aumentar la eficacia de esta terapia (97). En este sentido, la investigación continúa evolucionando con el desarrollo de nuevas estrategias destinadas a optimizar la eficacia de estos productos celulares y ampliar su aplicación a un mayor número de pacientes y otras indicaciones, como se detallará más adelante.

4.9.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

La acumulación de linfocitos con especificidad antitumoral en el tumor hace patente que el sistema inmunitario es capaz de inducir una reacción inmunitaria contra el tumor. Sin embargo, el desarrollo del cáncer aún en presencia de esta reacción antitumoral pone en evidencia la falta de eficacia de los linfocitos endógenos, ya sea porque no existen en suficiente frecuencia o porque se encuentran en un estado disfuncional en el microambiente tumoral. La terapia celular avanzada con TILs intenta suplir la insuficiente actividad antitumoral de los linfocitos endógenos, a través de la administración de grandes cantidades de linfocitos antitumorales altamente activados *ex vivo*.

Los TILs se generan a partir de resecciones quirúrgicas o pequeñas biopsias tumorales frescas. Mediante una fase inicial de expansión de hasta 4 semanas, y en presencia de altas dosis de IL-2, se obtiene un producto celular mixto de linfocitos sin ningún tipo de modificación genética. Posteriormente, los TIL se expanden hasta un número muy grande de células (aproximadamente de entre 1×10^9 a 1×10^{11}) en un protocolo de expansión rápida de 11-14 días, produciendo así el producto celular final que se usa para la infusión al paciente (98) (Fig 37).



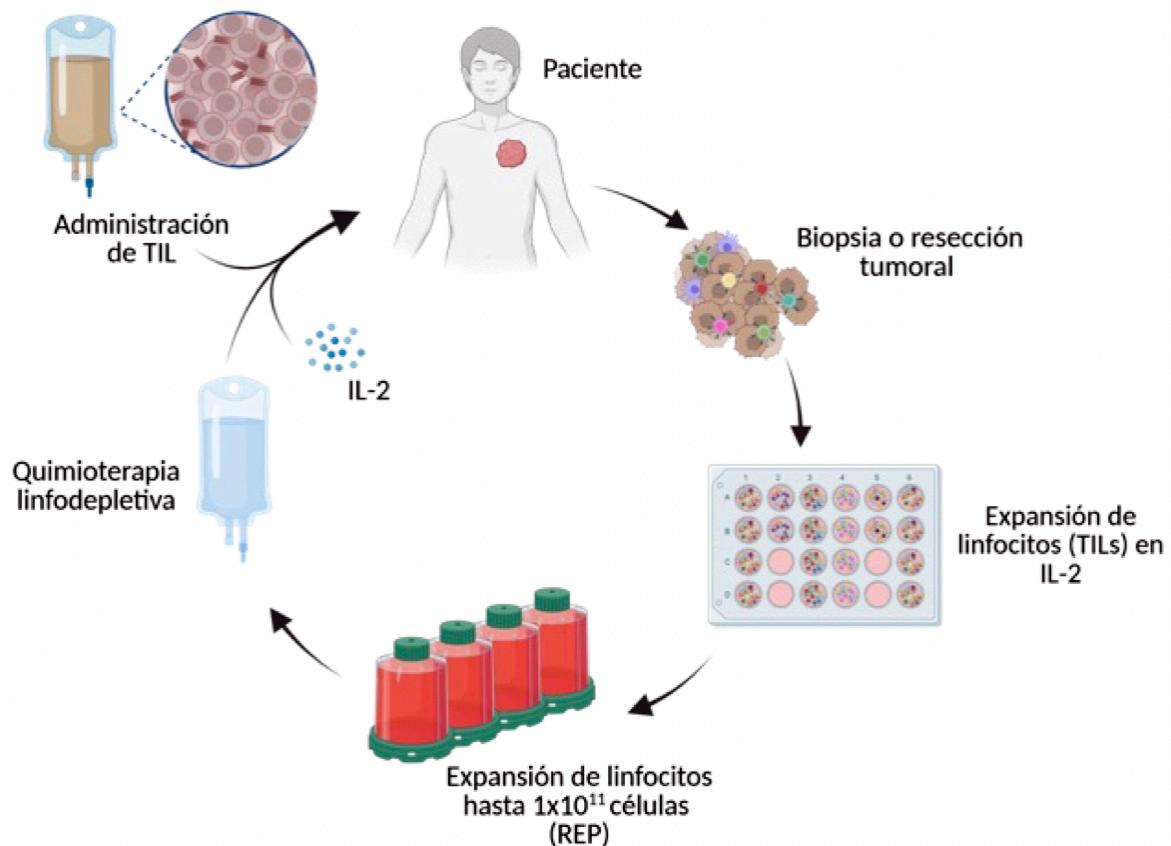


Figura 37. Generación de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) para transferencia adoptiva.

A partir de una biopsia o resección tumoral se expanden los TILs en presencia de altas dosis de IL-2 durante un periodo de hasta 4 semanas. Luego, opcionalmente, se analiza su reactividad antitumoral y tanto si hay preselección o no, se expanden hasta aproximadamente 1×10^{11} en 11-14 días. El producto celular final se infunde al paciente, juntamente con IL-2 y tras un régimen de quimioterapia. TIL, Linfocito Infiltrante de Tumor. REP, Protocolo de Expansión Rápida. Imagen creada con Biorender.com

Aunque actualmente todavía no existen biomarcadores predictivos validados de respuesta o resistencia a la inmunoterapia con TIL, se han descrito varios aspectos que se han asociado positivamente con la eficacia de la terapia. Por un lado, la cantidad de linfocitos administrados y, más específicamente, el número de linfocitos con especificidad antitumoral, es decir, con capacidad para reconocer mutaciones. Por otro lado, aunque los productos celulares están compuestos de una frecuencia variable de linfocitos T CD4+ y CD8+, la frecuencia y el número absoluto de linfocitos CD8+, su estado de diferenciación y su persistencia tras la transferencia adoptiva correlacionan con su actividad clínica (95). Estas observaciones han proporcionado pistas para guiar el desarrollo de productos de TILs con un potencial antitumoral superior.

En los últimos años, y gracias a los avances tecnológicos, especialmente en el campo de la secuenciación, muchos estudios han caracterizado de manera sistemática los diferentes tipos de antígenos reconocidos por los TIL, y sus implicaciones como dianas terapéuticas. Por un lado encontramos los antígenos de baja especificidad, cuyo uso como diana para la transferencia adoptiva con linfocitos no es deseable ya que conlleva un alto riesgo de toxicidades autoinmunitarias debido al reconocimiento de células sanas (99). Estas toxicidades, en ocasiones letales, ponen de manifiesto la potente actividad efectora de los linfocitos T y la importancia de la selección del antígeno tumoral diana para esta terapia.

Por otro lado, encontramos los antígenos de alta especificidad tumoral, es decir, aquellos expresados solamente por células tumorales. Estos incluyen los antígenos de línea germlinal (CG, del inglés *cancer germline*) que se expresan en una variedad de tumores, y aunque se han utilizado como dianas en algunos ensayos con resultados positivos, también se han observado casos de toxicidades severas debido, por ejemplo, al posible reconocimiento de péptidos homólogos en otras regiones del organismo.

También están los antígenos virales, que se expresan como resultado de la transformación inducida por virus oncovíricos y han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos con TILs específicos de oncoproteínas. Y finalmente los neoantígenos, que se describen como antígenos extraños, derivados de mutaciones somáticas u otras alteraciones genéticas (splicing, traducción, etc.) que son exclusivas de tumor y por lo tanto no se encuentran en ningún tejido sano. Los neoantígenos son una diana terapéutica óptima y se han correlacionado con la respuesta a los TIL así como otras inmunoterapias. (Fig 38).

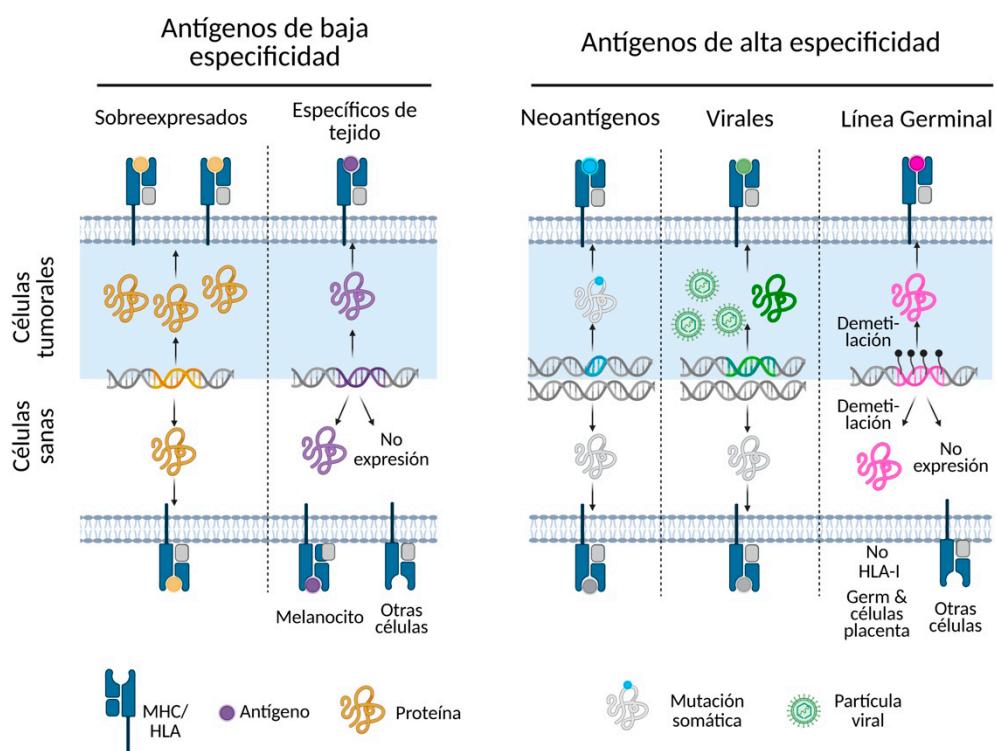


Figura 38. Categorías de antígenos tumorales reconocidos por TILs.

Expresión de antígenos con baja y alta especificidad tumoral en células tumorales (panel superior) y normales (panel inferior). Los antígenos de baja especificidad tumoral incluyen los derivados de proteínas sobreexpresadas en células tumorales en comparación con células normales, y proteínas involucradas en la diferenciación del tejido específico del cual se origina cada tumor. Los antígenos de alta especificidad tumoral incluyen aquellos derivados de mutaciones específicas del tumor o neoantígenos, oncoproteínas virales y antígenos de línea germinal. Imagen modificada de Coulie et al. 2014 con Biorender.com.

En cuanto al papel de los linfocitos T CD8+ en la terapia y cómo su estado de diferenciación afecta a la respuesta antitumoral, es importante destacar que las células T, dependiendo de la intensidad y duración de la estimulación antigenica, inician un proceso de proliferación y diferenciación. Este proceso va desde un estado menos diferenciado (*naive*) hasta un estado efector altamente activado, con gran capacidad citotóxica pero menor capacidad proliferativa (100). Sin embargo, en un contexto de estimulación antigenica crónica, las células T se inactivan progresivamente, y aunque en individuos

sanos este mecanismo previene enfermedades autoinmunitarias, en el contexto del cáncer puede permitir que el tumor evada el ataque del sistema inmunitario debido a la disfunción de las células T.

En la terapia con TILs, la intensa estimulación *ex vivo* previa a la infusión en el paciente genera un producto linfocítico altamente diferenciado y activado que se ha asociado a una menor persistencia y eficacia antitumoral. Además, al llegar al tumor y reconocer antígenos tumorales es probable que los TILs adquieran un fenotipo de linfocitos agotados, exhaustos, lo que implica una baja capacidad proliferativa y reducida actividad antitumoral en el microambiente tumoral. Varias publicaciones defienden que la administración de células menos diferenciadas puede favorecer la erradicación de tumores establecidos en modelos murinos en comparación con la infusión de células más diferenciadas. Por lo tanto es crucial desarrollar estrategias que permitan potenciar la capacidad proliferativa y citotóxica de los linfocitos T administrados, mediante el uso de citocinas alternativas a la IL-2, fármacos, metabolitos o incluso ingeniería genética (96).

4.9.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de la eficacia de la terapia con TIL, sobre todo en pacientes con melanoma avanzado, existen varias limitaciones que tanto la academia como la industria están intentando solventar.

El porcentaje de linfocitos con especificidad antitumoral puede diferir en gran medida entre pacientes y dependiendo del tipo tumoral, dado que va a depender de la respuesta antitumoral presente en el tumor a nivel basal y su capacidad de proliferación durante la expansión *ex vivo*. Para reducir esa variabilidad, están desarrollando terapias con TIL “de próxima generación” que podrían tener más eficacia no solo en melanoma sino potencialmente en otros tipos de tumores sólidos. Una opción para obtener un producto celular con mayor número de células reactivas es realizar una selección, mediante detección *ex vivo*, de los cultivos de TILs que reconocen antígenos específicos de tumor o neo-antígenos. De esta manera, en lugar de expandir indiscriminadamente todos los TILs, incluyendo células no específicas, se pueden seleccionar aquellos reactivos frente al tumor para su expansión posterior, generando así un producto de infusión más enriquecido en linfocitos reactivos.

Además, también es posible potenciar la expansión de los linfocitos reactivos durante el cultivo *ex vivo* mediante la estimulación *in vitro* con neoantígenos o mutaciones del tumor, favoreciendo así la proliferación de los linfocitos específicos por encima de las células pasajeras (92, 96).

Otra opción es enriquecer, mediante selección de determinados marcadores de superficie como PD-1, CD39, CD103 que se expresan preferencialmente en los TIL antitumorales. Siguiendo este razonamiento, existen varios ensayos clínicos en marcha que exploran el uso de distintos marcadores para la selección y posterior expansión de linfocitos antitumorales.

Una de las limitaciones es que es necesario que el paciente tenga un tumor sólido accesible para obtener una biopsia y generar los TIL. Para solventar esta necesidad se está investigando el uso de la sangre como fuente de linfocitos reactivos para pacientes donde obtener una biopsia sea imposible, como en el caso de tumores no resecables. Debido a que una fracción muy pequeña de linfocitos circulantes tiene especificidad antitumoral, su enriquecimiento es clave para obtener un producto de infusión óptimo. El enriquecimiento puede venir dado por la detección y aislamiento de células T que tengan expresión en superficie de ciertos marcadores que hayan sido correlacionados con la descripción de células T reactivas. Como alternativa, también se ha planteado secuenciar y clonar los TCR derivados de TILs con especificidad tumoral y posteriormente modificar genéticamente los linfocitos de sangre periférica del paciente, confiriéndoles de esta manera especificidad tumoral.

Otra de las limitaciones de esta terapia es que el acondicionamiento con quimioterapia y el uso de IL-2 tras la administración del producto celular frecuentemente dan lugar a toxicidades de diversa

gravedad. Para combatirlo, se están explorando diversas estrategias que incluyen modificaciones genéticas en los TIL. Por ejemplo, la empresa Obsidian therapeutics está llevando a cabo un ensayo clínico con una pequeña cohorte de pacientes con melanoma metastásico tratados con TILs modificados para expresar constitutivamente la citocina IL-15 en su superficie, lo que podría eliminar la necesidad de administrar IL-2. Otras modificaciones contemplan el silenciamiento de PD-1 o SOCS1 para revitalizar a los linfocitos T, o la reprogramación epigenética de los mismos. Finalmente, también se está investigando la posibilidad de substituir la IL-2 convencional por agonistas modificados para intentar reducir los efectos adversos asociados a dicha citocina y, a la vez, manteniendo la activación de linfocitos T reguladores.

Por último, se está proponiendo facilitar la legislación para que productos celulares como los TIL puedan llegar a más pacientes. Se está trabajando a nivel europeo para que terapias celulares avanzadas tengan marcos regulatorios flexibles en comparación a los estrictos marcos regulatorios a los que están sometidos los medicamentos convencionales. Debido a que se trata de una terapia personalizada para cada paciente, con variaciones interindividuales inherentes al proceso, y que el proceso de expansión celular es más biológico que químico, es más complejo, menos predecible, y los controles de calidad y consistencia deberían ser adaptados y flexibilizados acordemente. Además, dado su carácter personalizado, requerir el mismo nivel de pruebas y aprobaciones que los medicamentos convencionales, hace retrasar significativamente el acceso de los pacientes a tratamientos potencialmente curativos.

Los ensayos clínicos para TIL y otras terapias celulares a menudo implican cohortes más pequeñas en comparación a medicamentos convencionales, y la evidencia hasta ahora ha demostrado que las terapias con TIL pueden ofrecer beneficios significativos, especialmente en cánceres donde otros tratamientos han fracasado. Por lo tanto, las regulaciones deberían ser flexibles para permitir una evaluación más rápida de estas terapias y así poder acercarlas antes a pacientes sin otras opciones de tratamiento.



4.10. CÉLULAS CAR-T Y TCR-T.

Manel Juan, IDIBAPS, Barcelona &, Cristina Eguizabal, CIVITAS, IIS Biobizkaia)

4.10.1. HISTORIA

Si algo está claro de los datos ya planteados en los apartados anteriores es que los linfocitos T, si van dirigidos contra antígenos tumorales, pueden desarrollar un alto potencial terapéutico contra el cáncer, siendo la citotoxicidad intrínseca la función más evidente antitumoral. El reconocimiento de antígenos tumorales es pues la clave para esta función y los receptores contra el antígeno determinan el inicio de esta función, determinando la especificidad de la misma respuesta antitumoral si el receptor reconoce estos antígenos en las células neoplásicas.

El problema conceptual de esta función reside pues en dirigir con especificidad activadora los linfocitos y para ello se requieren dos condiciones principales: (1) que los receptores antitumorales se encuentren en un número "suficiente" de linfocitos que reconozcan específicamente los tumores y (2) que, junto al reconocimiento específico, estos linfocitos reciban señales de activación eficaces que permitan la proliferación clonal y la persistencia linfocitaria sin "agotamiento" celular. Para la primera condición existe la posibilidad de modificar genéticamente las células T efectoras para que incorporen uno (o varios) receptores que permitan desarrollar este reconocimiento específico. Para la segunda, aunque los componentes moleculares de la sinapsis inmunológica, de por sí, puede permitir un funcionamiento suficiente antitumoral, a menudo se necesitan elementos accesorios adicionales, puesto que la búsqueda terapéutica se realiza cuando existe tumor detectable clínicamente y eso indica una importante cantidad de células neoplásicas.

La modificación genética del DNA de linfocitos T se ha utilizado como herramienta principal, puesto que estos al activarse y proliferar mantienen en su genoma la modificación introducida. Empezando por la introducción de receptores antitumorales para conseguir el objetivo de especificidad se planteó introducir por ingeniería molecular la secuencia de un receptor de linfocitos T anti-tumoral, un TCR. Más allá de la complejidad intrínseca de poder disponer de estos receptores (aunque complejo es factible), el principal problema del uso de TCR es que incluso para antígenos extendidos en diversos tumores, cada TCR sólo reconoce un péptido tumoral dentro del contexto de un determinado alelo de histocompatibilidad, y el nivel de polimorfismo y poligenia del complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA) es tan alto que la empresa que supone disponer de TCRs para todas las variantes de antígenos tumorales (millones de posibilidades si consideramos los millares de neoantígenos de millones de tumores distintos) y todos los alelos que existen de HLA (también miles), hacen que las aproximaciones reales se hayan focalizado en TCRs contra antígenos asociados a tumor (presentes en tumores diversos y por tanto más habituales que los específicos de tumor y en los neo-antígenos, pero definiendo una menor especificidad pues habitualmente se expresan en algunos tejidos no-tumorales) y contra los alelos HLA más prevalentes (99).

Aunque ya existen propuestas de modificación genética de linfocitos con TCR que incluso han llegado a la aprobación regulatoria, el plantear un receptor específico que reconozca a antígenos tumorales sin la restricción HLA fue sin duda una opción desde el primer momento para poder desarrollar una terapia con linfocitos T; en este sentido los anticuerpos que no tienen la restricción HLA ya llevaban años mostrando su potencial, pero su transducción en los linfocitos T aunque sean en forma transmembrana no permite que los linfocitos se activen, pues, aunque en linfocitos T disponen de las moléculas asociadas a las inmunoglobulinas de membrana en linfocitos T estas no sólo no se expresan, sino que la línea de activación de linfocitos T depende de otras vías de señalización. Sin duda era fundamental acoplar al receptor antigenógeno basado en las regiones de reconocimiento de los anticuerpos (Fab) con las zonas de señalización de linfocitos T. Se planteó una estructura híbrida

(quimera) de anticuerpo-TCR: una región extracelular para reconocer el antígeno (derivada de anticuerpo), y una región de señalización (derivada del receptor TCR) para los linfocitos T (Fig 39).

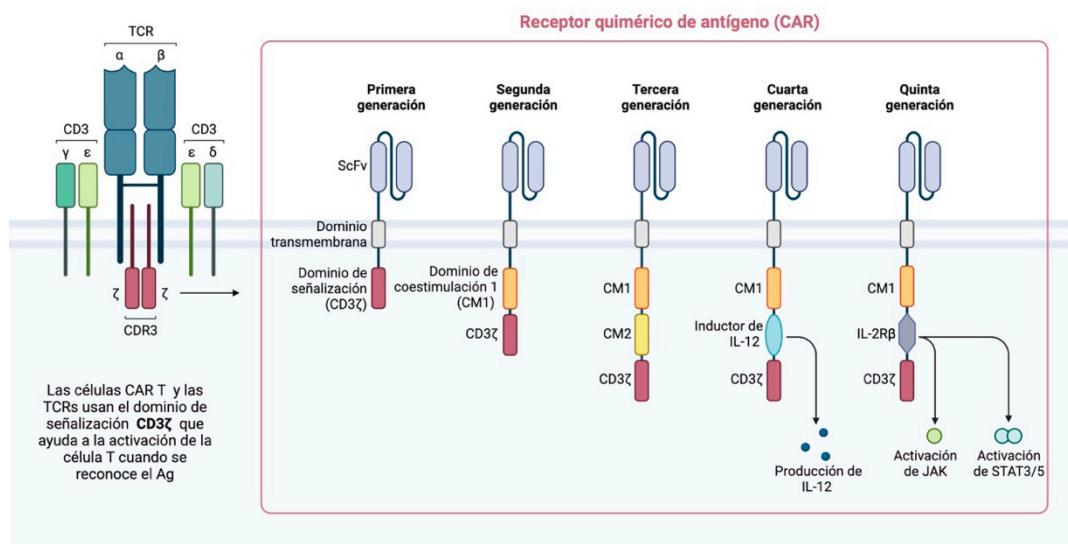


Figura 39. Receptor TCR clásico y receptor químérico CAR.

En este sentido el conocimiento básico de la activación de los linfocitos T ha ido discriminando elementos fundamentales en base a señales intracelulares que van sucediéndose para conseguir el efecto deseado de la activación antitumoral. En 1989, los Dres. **Gideon Gross y Zelig Eshhar** desarrollaron las primeras células T modificadas genéticamente para expresar un receptor químérico (CAR, del inglés, *chimeric antigen receptor*) en el Instituto Weizmann de Israel. Años más tarde, el equipo de la Universidad de Pensilvania, liderado por el **profesor Carl H. June**, demostró la eficacia de estos linfocitos T modificados genéticamente en humanos para el tratamiento de leucemias y su uso clínico, y gracias a su trabajo, se desarrolló y comercializó a nivel mundial bajo el nombre sistemático de Tisagenlecleucel (ver más abajo), en lo que cabe considerar la **primera terapia combinada genética-celular aprobada** por la FDA (2017) y la EMA (2018) bajo producción de Novartis.

El receptor de antígeno químérico o CAR es una terminología propuesta por el Dr. Michael Sadelain en el Memorial Sloan Kettering Center de New York y ahora ampliamente aceptada como término genérico de estos productos. Denomina una construcción molecular de un receptor “químérico”, pues a partir de un fragmento variable monocatenario extracelular (scFv) derivado de un anticuerpo (98) añade a nivel de la misma molécula otras secuencias estructurales y señalizadoras que compactan funciones de reconocimiento y activación celular. Así habitualmente el scFv está (a) conectado a un fragmento bisagra (b), que actúa como un “espaciador” entre la parte extracelular e intracelular, generalmente un CD8α, que potencia las respuestas iniciadas por el TCR, (c) un dominio transmembrana y en general (d) el dominio activador de la cadena CD3ζ, o del receptor FcRy (un motivo de activación intracelular basado en tirosinas fosforilables conocidos como ITAMs por *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*, en inglés) (101).

Esta fue la estructura de los primeros CAR que llamamos “de primera generación” (1G). La activación de los linfocitos T está mediada por la unión del TCR al antígeno del huésped. Pronto se vio que se necesitan dos o más señales para activar eficazmente a los linfocitos T. Así es como se incorporan a la quimera otros dominios que denominamos coestimuladores o moduladores de la activación. Mientras que la señal activadora proviene de las señales ITAMs asociadas al TCR, una segunda señal (del grupo que hemos marcado como (e)) funciona como “coestimuladora” permitiendo completar y

modular la función, en general definida por la molécula CD28. En consecuencia, diversos investigadores diseñaron un CAR que incluía el modelo de dos señales de activación de células T: el dominio coestimulador CD28 y los dominios CD3 ζ ITAM en lo que se denomina CARs de segunda generación (2G). Pero para su uso antitumoral en humanos donde el mantenimiento de la respuesta es muy relevante, se ha descrito que otros dominios coestimuladores, como el 4-1BB, presentan mejoras *in vivo* en la persistencia y la función de las células CAR-T. Como resultado, se han desarrollado los CAR de tercera generación (3G) que incluyen dos dominios coestimuladores: 4-1BB principalmente junto a los dominios de CD28 y CD3 ζ . Se ha descrito que estos CAR de 3G o incluso los 2G que substituyen el dominio de CD28 por el de 4-1BB solo, presentan mayor expansión *in vivo* y actividad antitumoral que los “convencionales” con CD28.

La evolución de estas propuestas moleculares ha ido más allá ante la gran heterogeneidad de las células cancerosas y su microambiente inmunosupresor, especialmente en tumores sólidos. Esto ha llevado a desarrollar lo que conocemos como “cuarta” generación de CAR (4G), conocida también como TRUCK al usar citocinas para “vencer” este microambiente “negativo” para el éxito de la inmunoterapia. Estos CARs 4G pueden así incorporar modificaciones adicionales que a través de otros genes de expresión constitutiva o inducible (para una proteína transgénica, por ejemplo, una citocina, que es liberada por la propia CAR-T) modulan la propia respuesta antitumoral. Se puede así lograr no sólo una mejora de las propiedades de las células T, sino también el reclutamiento de células inmunitarias adicionales o modificar un microambiente tumoral inmunosupresor. De hecho, la estructura de las células CAR-T se encuentra en constante mejora, y la quinta generación de células CAR-T (5G) (102) (figura 39), también conocida como “la próxima generación”, se encuentra actualmente en desarrollo activo con la esperanza de superar las dificultades de las generaciones anteriores de terapia con células CAR-T.

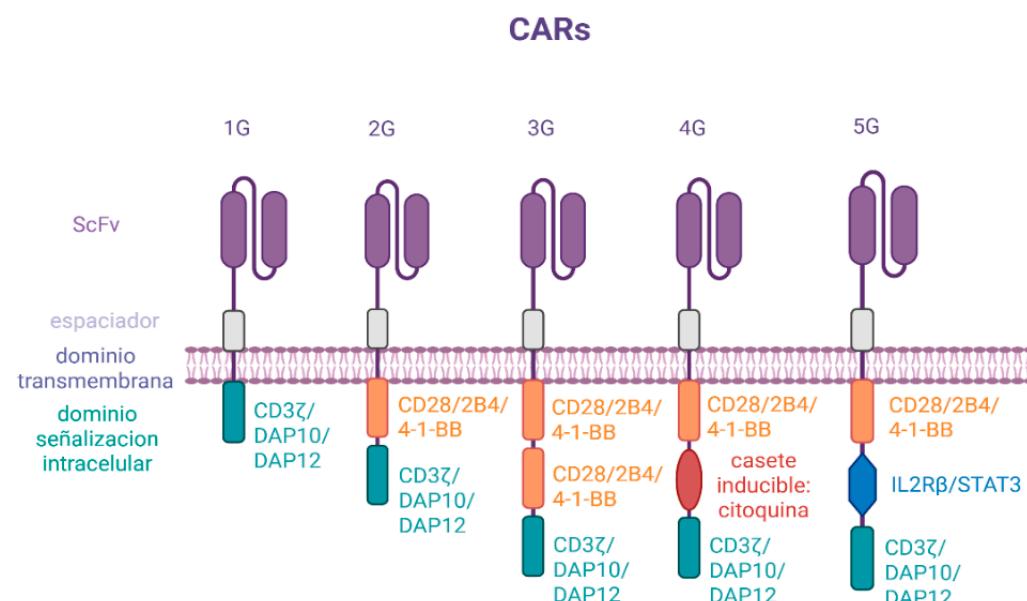


Figura 40. Diseño de la generación de CAR según motivos y funciones intracelulares de células NK.

De izquierda a derecha: Los CAR de primera generación (1G) presentan un motivo de activación intracelular basado en tirosina, como una cadena CD3 ζ , DAP10 o DAP12. Los CAR de segunda generación (2G) incluyen un dominio coestimulador (CD28, 4-1BB o 2B4) en tandem con CD3 ζ , DAP10 o DAP12. Los CAR de tercera generación (3G) contienen dos elementos coestimuladores (CD28, 4-1BB o 2B4) en tandem con CD3 ζ , DAP10 o DAP12. Los CAR de cuarta generación (4G o TRUCK) se modifica un CAR 2G adicionalmente con un casete de expresión inducible o constitutivo para una proteína transgénica, como una citocina. Los CAR de quinta generación (5G) se modifica un CAR 2G junto con IL2RB y STAT3.

NOMBRE SISTEMÁTICO	DIANA	APROBACIÓN FDA (EMA)	NOMBRE COMERCIAL	EMPRESA - PROVEEDOR	INDICACIONES (RESUMEN)
tisagenlecleucel	CD19	Agosto 2017 (Agosto 2018)	Kymriah	Novartis	ALL B de precursores hasta 25 años, R/R; LBCL R/R tras ≥2 líneas (DLBCL, HGBCL, DLBCL derivado de FL); FL R/R tras ≥2 líneas.
axicabtagene ciloleucel	CD19	Agosto-Octubre 2017 (Agosto 2018)	Yescarta	Kite (Gilead)	LBCL refractario a 1 ^a línea o recaída ≤12 meses; LBCL R/R tras ≥2 líneas (DLBCL, PMBCL, HGBCL, DLBCL de FL).
brexucabtagene autoleucel	CD19	Julio 2020 (Diciembre 2020)	Tecartus	Kite (Gilead)	Adultos con LLA-B R/R; MCL R/R.
lisocabtagene maraleucel	CD19	Febrero 2021 (Abril 2022)	Breyanzi	Bristol Myers Squibb	DLBCL (2 ^a línea temprana, inelegibles a TAPH o recaída ≤12 meses; o R/R tras ≥2 líneas); CLL/SLL R/R tras ≥2 líneas; FL R/R tras ≥2 lín. (acelerada); MCL R/R tras ≥2 lín.i
idecabtagene vicleucel	BCMA	Marzo 2021 (Agosto 2021)	Abecma	Bristol Myers Squibb (Celgene)	Mieloma múltiple R/R tras ≥2 líneas (IMiD, IP y anti-CD38).
ciltacabtagene autoleucel	BCMA	Febrero 2022 (Mayo 2022)	Carvykti	Janssen (J&J) / Legend	Mieloma múltiple R/R tras ≥4 líneas (aprob. inicial 2022; posteriores ampliaciones no cambian la fecha de 1 ^a aprobación).
varnimcabtagene autoleucel	CD19	Febrero 2021: Aprobación AEMPS, uso en España bajo E.H.)	ARI-0001 / Qartemi	Hospital Clínic de Barcelona (E.H.) / Immuneel (India)	LLA de células B CD19+ en recaída o refractaria tras ≥2 líneas o post-trasplante, en adultos ≥25 años (uso en España; Exención Hospitalaria). En India DLBCL
cesnocabtagene autoleucel	BCMA	Agosto 2024: Aprobación AEMPS, uso en España bajo E.H.)	ARI-0002h	Hospital Clínic de Barcelona (E.H.)	Mieloma múltiple en recaída y refractario tras ≥2 líneas con progresión al último tratamiento (uso en España; Exención Hospitalaria).
afamitresgén autoleucel	MAGE-A4 HLA-A*02	Agosto 2024 (N.A.)	Tecelra	Adaptimmune	Adultos con sarcoma sinovial irresecable o metastásico, HLA-A*02:01/02:02/02:03/02:06 positivos y tumor MAGE-A4+, tras quimioterapia (aprob. acelerada).

Tabla 10. Resumen de CAR-T de segunda generación aprobados, y sus principales características

Se incluyen los productos con aprobación de uso de inmunoterapia celular CAR-T (incluyendo al final el único TcR aprobado por FDA. LLA / LLA-B: leucemia linfoblástica aguda (de estirpe B). R/R: en recaída y/o refractaria. LBCL / DLBCL: (inglés) large B-cell lymphoma / diffuse large B-cell lymphoma → en español, LBDCG (linfoma B difuso de células grandes). HGBCL / LCBAG: linfoma B de alto grado. FL: linfoma folicular. PMBCL / LBPM: linfoma B primario mediastínico de células grandes. MCL / LCM: linfoma de células del manto. CLL/SLL → LLC/LCP: leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas. IMiD: fármacos immunomoduladores (p. ej., lenalidomida, pomalidomida). IP: inhibidor del proteasoma (p. ej., bortezomib, carfilzomib). anti-CD38: anticuerpo monoclonal anti-CD38 (p. ej., daratumumab, isatuximab). TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. HLA: antígeno leucocitario humano. TCR: receptor de células T.

Estos CAR 5G incluyen CAR convencionales significativamente mejorados, incorporando estructuras adicionales a los CAR tradicionales para reconocer más de un antígeno o dianas de baja densidad antigénica (por ejemplo, incorpora CD3ζ y receptores de membrana adicionales: IL-2Rβ y STAT3) (102). Estamos claramente ante una revolución molecular que, por sí misma, ante el altísimo número de combinación de dominios o genes (incluso con bloqueos de otras moléculas celulares) llevan al campo a los límites de imaginación que permiten denominarlo “revolución o explosión cámbrica” por similitud con la infinidad de especies animales que aparecieron, y se extinguieron, en el periodo cámbrico. Tras demostrar qué propuestas, incluyendo usos de otras células inmunitarias como macrófagos o células NK (ver siguiente apartado) pueden ser eficaces, aun contando que muchas de ellas desaparecerán al no hacerlo, llevará a disponer de un sinfín de nuevos abordajes terapéuticos no sólo antitumorales sino de aplicación en prácticamente todas las enfermedades que llamamos inmunomediadas. Por el momento tenemos ya diversos productos (todos CAR-T 2G) que han demostrado su eficacia contando ya con aprobación de uso (Tabla 9).

Tanto la terapia con CARs dirigidos a CD19 como frente a BCMA han mostrado espectaculares regresiones de linfomas, leucemias y mieloma múltiple. En estos casos la pérdida de células normales se puede superar con la administración periódica de inmunoglobulinas. En cualquier caso, los pacientes sometidos a estas terapias con células CAR-T tiene que ser minuciosamente controlados por el alto riesgo de padecer el síndrome de liberación de citocinas, consecuencia de la acción antitumoral de las células transferidas. La administración de AcMcs frente a la IL-6 o frente a su receptor pueden ayudar a controlar este evento adverso que podría tener consecuencias fatales para el paciente.

4.10.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

A menudo los productos CAR-T considerados terapias avanzadas y por tanto medicamentos, se confunden entre ellos. Más allá de su función, principalmente antitumoral, centrada en inducir activación de linfocitos citotóxicos CD8+ (pero con un papel también importante de la activación de los linfocitos CD4+) a través de la señalización del dominio CD3ζ, la producción de citocinas y la proliferación, se consiguen cuando se completa una segunda señal a través de los dominios de co-estimulación CD28 o 4-1BB, al que se suma la capacidad de inducir persistencia de los linfocitos que puede dar principalmente el dominio 4-1BB tanto en estructuras 2G como 3G. Con estas señalizaciones post-recibimiento de las regiones scFv se consiguen activaciones y funciones eficaces anti-tumorales como han demostrado los distintos productos que han conseguido aprobación de comercialización.

En todo caso es fundamental que se entienda que el mecanismo de acción y por tanto su función es (a) dependiente del dintel de reconocimiento basado en la afinidad del scFv, que puede hacer que haya un umbral de activación que permita que una baja expresión de la molécula a reconocer en la célula diana permita que el CAR-T no actúe; (b) la función a ejercer la define el tipo de célula a modificar con el CAR (si es un linfocito citotóxico hará citotoxicidad, pero si es una Treg desempeñará una función supresora); (c) el receptor “nativo” del linfocito T transducido puede jugar un papel muy relevante, como ha quedado demostrado al confirmar más de 18 años de persistencia de un 1G CAR-T (anti-GD2) cuando la modificación genética se realiza sobre linfocitos específicos que se han seleccionado por tener un receptor contra un antígeno en infección viral crónica (en el caso, EBV) (103).

Otro aspecto central para tener en cuenta es que principalmente en la actualidad hablamos de productos personalizados autólogos, que funcionalmente debe verse como una opción terapéutica muy distinta, aunque por el momento se mueven bajo criterios similares. En el caso de los CAR-T autólogos (la situación más habitual ahora mismo entre las propuestas terapéuticas no sólo entre las comerciales, sino también entre muchas otras propuestas en fase de ensayo) las células del paciente son el origen (leucoaféresis de partida) y el factor más importante que define la función del producto terapéutico.

En el caso de los productos CAR alogénicos de donante, las células conceptualmente son las mismas y un procedimiento bien definido deberá producir productos más homogéneos; el control del proceso de producción con un único origen y todos los componentes homogéneos, según procedimientos GMP, garantiza esta homogeneidad del producto. En cambio, cuando hablamos de productos autólogos y tenemos que usar unas células del mismo paciente que no sólo son distintas con las de otro paciente, sino que son muy variables en los distintos momentos en los que las obtenemos (pensemos que son pacientes que reciben muchos tratamientos con gran afectación hematológica) por lo que único que realmente puede controlarse es el procedimiento productivo, asumiendo que al final tendremos un producto personalizado intrínsecamente heterogéneo al de otro paciente, sin que podamos en ningún caso hablar de producción rutinaria, pues son productos hechos a medida del paciente. Estas dos palabras, asociados a los conceptos comentados son fundamentales para aceptar la producción bajo la autorización de uso excepcional que se denomina **“exención hospitalaria”** y que es una herramienta fundamental para justificar el desarrollo de productos CAR-T autólogos al **“lado del paciente”** (*point-of-care* en inglés). (104). De hecho, la personalización y la variabilidad del producto son piezas clave que hacen del procedimiento autólogo un todo que empieza por la selección del paciente, el pre-acondicionamiento, la infusión y el manejo del paciente, para entender el éxito final de esta terapia que a pesar de considerarse un fármaco, tiene en realidad mucho más de procedimiento que de fármaco (Figura 41).

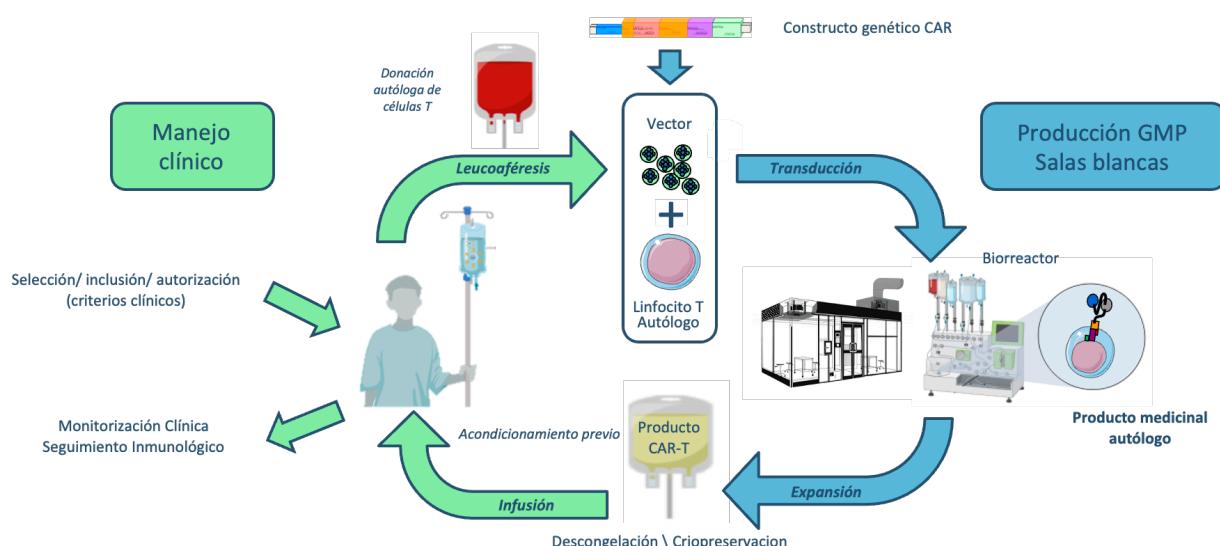


Figura 41. Procedimiento de producción autóloga de CAR-T.

Todo lo dicho por supuesto no sólo aplica a los CAR-T, sino también a la modificación genética de linfocitos T con TCR específicos, que a pesar de la limitación adicional del polimorfismo de HLA, ha llegado a ser una realidad también comercial con un producto aprobado por la FDA desde agosto del 2024 para el tratamiento de Sarcoma sinovial, afamitresgén autoleucel (Tecelra® de Adaptimmune) que reconoce al péptido **GVYDGREHTV** de la proteína MAGE-4 (posiciones 230-239 de la secuencia) en HLA-A02. De hecho, la primera aprobación de usos para TCR en formato biespecífico con un scFv anti-CD3 fue el tebentafusp (Kimmtrak® de Immunocore) para el péptido **YLEPGPVTA** de la proteína gp100 (posiciones 280-288 de la secuencia) también en HLA-A2 en melanoma uveal, que fue aprobado por la FDA en enero de 2022. Cabe esperar que el número de TcRs que demuestren su función y se aprueben se irá incrementando en los próximos años, incorporando quizás cambios estructurales que permitan mejorar la afinidad y cambiar la señalización.

En todas estas propuestas de ingeniería génica linfocitaria es necesario disponer de métodos para introducir los genes: por medio de transducción retroviral o lentiviral, o por transferencia de electroporación, o por técnicas CRISPR-Cas, es posible dotar a los linfocitos T con receptores como los CARs o los TCRs y otras moléculas modificadoras de respuesta. Luego estas células T genéticamente modificadas, suelen expandirse *ex vivo* en número suficiente, conservando su capacidad de reconocer y actuar específicamente frente a las células dianas.

Cabe recordar que si bien los CAR-T reconocen antígenos tumorales expresados en la superficie de la célula sin restricción por el HLA del paciente, los TcRs que sí tienen esta restricción, pueden reconocer antígenos intracelulares o captados extracelularmente. A su vez las CAR-T reconocen los antígenos con la especificidad y afinidad ligada al anticuerpo scFv utilizado (que suele ser de alta o media afinidad), mientras que los TcR suelen tener afinidades menores, aunque hay una tendencia a incrementar esta afinidad por mutagénesis dirigidas sobre los TcR naturales. Ambos receptores, CARs y TCRs, aunque son intrínsecamente específicos, cabe estudiar las reacciones cruzadas con antígenos expresados en células normales que pueden conducir a una toxicidad severa inesperada. Los efectos adversos son limitantes y deben ser solventados y cada vez disponemos de más biomarcadores y herramientas para su control.

4.10.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Ya se ha comentado que podemos calificar la presente situación como “revolución cámbrica” que pretende significar que estamos delante de una situación donde millones de opciones terapéuticas son posibles en base tanto a:

- a) combinaciones moleculares a nivel genético (genes y dominios en los receptores, en otros genes para citocinas, anticuerpos funcionales o incluso biespecíficos secretables),
- b) las distintas células modificables (en el siguiente apartado se comentan las NKs, aunque más allá de poblaciones concretas, existen combinaciones y la más relevante el uso de células del paciente o de donante para producto autólogo o alogénico),
- c) los procedimientos de producción (desde los vectores, a las citocinas, los tiempos de expansión, que sea una transducción *in vivo*, etc.),
- d) el manejo clínico (en este sentido destacamos las indicaciones de prácticamente todos los tumores sólidos) y
- e) las normas de aprobación (para producción centralizada o descentralizada, exención hospitalaria, etc.).

Por tanto, cinco niveles con variables desde decenas a millares de opciones que condicionan los millones de posibilidades de los cuales sólo acabaran consolidándose unos pocas eficaces, eficientes y con intereses diversos (comerciales, políticos, éticos, ...).

Tenemos por delante unas perspectivas que pueden revolucionar el futuro de la medicina y donde los pasos que se realicen en los últimos años a todos estos niveles pueden condicionar los siguientes. En estos momentos (105) parece que los principales cambios a implementar tienen que ver con la aprobación de CAR-T en nuevas indicaciones hematológicas (estirpe T, cuadros mieloblásticos, ...), tumores sólidos (especialmente tumores del sistema nervioso central, gastrointestinales, ...), indicaciones autoinmunitarias, control del rechazo, desarrollo de productos alogénicos de donante, transducción *in vivo* con vectores con especificidad hacia las células inmunitarias innatas (especialmente nanopartículas lipídicas con anticuerpos), producción académica complementaria a la industrial, la producción descentralizada junta al paciente, ... y como en casi todo la aportación que sin duda lo que llamamos inteligencia artificial en todos los aspectos apuntados.

En todo caso las propuestas de futuro aquí apuntadas son simplemente una selección propuesta por los autores de este apartado, y como ocurrió en la revolución cámbrica, la adaptación al entorno (sanitario, económico y político en este caso) acabará definiendo el futuro de este nuevo campo que se abre para la mejora de nuestra salud.

4.11. CAR-NK.

Cristina Eguizabal, CVTTH, IIS Biobizkaia

4.11.1. HISTORIA

Junto a las CAR-T en base a la función citotóxica de las células asesinas naturales o natural killer (NKs) también se ha planteado el desarrollo de terapias CAR-NK. De hecho, las células NK pueden activarse a través del dominio de señalización CD3 ζ , lo que resulta en una activación de la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) mediada por el receptor CD16. Por lo tanto, la gran mayoría de las construcciones de CAR utilizadas para la ingeniería de células NK contienen este componente de señalización, presente clásicamente en los CAR 1G. A pesar de que los CAR 2G tradicionales diseñados para células T, es decir, los CAR que contienen dominios CD3 ζ y CD28 o 4-1BB, son funcionales en las células NK, es necesario explorar nuevos enfoques para las células NK. Se están desarrollando futuras generaciones de CAR con el objetivo de modular y mejorar aún más la activación y persistencia de las células diseñadas con CAR para matar células tumorales.

Recientemente se han descrito CARs 4G o TRUCKs donde las células NK han sido dotadas de dos productos transgénicos, el CAR y la secreción de citocinas como IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23. Las construcciones de CAR que han implementado dominios coestimuladores 2B4, DAP-10 o DAP-12 específicos de NK en lugar de CD28 o 4-1BB se caracterizan por tener una citotoxicidad mejorada y una mayor secreción de IFN- γ (101, 106).

Tanto es así, que en la actualidad existen aproximadamente 100 ensayos clínicos con CAR-NK para tratamiento tanto de tumores hematológicos como cánceres sólidos, siendo el desarrollo de un CAR-NK 4G el que se ha utilizado recientemente en un ensayo clínico académico pionero de Fase I/II en el MD Anderson Cancer Center, dirigido a las células CD19 de tumores hematológicos, con excelentes resultados a nivel de seguridad y eficacia. Se administraron células CAR-NK de la sangre del cordón umbilical a 37 pacientes con cánceres hematológicos positivos para CD19 en recaída o refractarios, no mostrando toxicidad, y los resultados fueron muy positivos a nivel de respuesta general y con casos de remisión completa (106).

Por consiguiente, el diseño de un CAR perfecto para células NK sigue siendo un desafío actual, donde un profundo conocimiento de la señalización de las células NK y del diseño del CAR es crucial para mejorar la potencia y el rendimiento *in vivo* de dicha terapia.

4.11.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

Las células NK son linfocitos que desempeñan un papel importante en la inmunidad innata. Las células NK pueden matar directamente células infectadas por virus o tumorales sin previa estimulación, sin necesitar presentación antigenica mediada por las moléculas de HLA. Las células NK se diferencian de las células progenitoras linfoides comunes y tienen una vía de desarrollo independiente de las células T y B. Las células NK CD56^{bright} inmaduras generalmente se convierten en células NK CD56^{dim} maduras en la médula ósea humana. Esta diferencia en la expresión de CD56 divide a las células NK

en dos subtipos: células NK CD56^{bright} y células NK CD56^{dim}, que se distribuyen principalmente en los órganos linfoides secundarios y sangre periférica, respectivamente.

Las células NK CD56^{bright} secretan diversas citocinas, regulan las respuestas inmunitarias y poseen funciones mortíferas. Las células NK CD56^{dim}, forman parte de una subpoblación terminalmente diferenciada, poseen una potente capacidad mortífera. La función de las células NK está regulada por la expresión diferencial de receptores activadores e inhibidores. Durante la maduración de las células NK CD56^{bright} a CD56^{dim}, aumenta la expresión del receptor activador CD16 (también conocido como Fc_YRIII), lo que media la citotoxicidad tipo ADCC. Las células NK responden rápidamente sin pre-sensibilización a antígenos y ejercen efectos letales sin especificidad, por lo tanto, las células NK son claros «centinelas» del sistema inmunitario.

La respuesta de las células NK frente a los tumores se debe principalmente al equilibrio entre los receptores activadores e inhibidores de la superficie. CD16 es el principal receptor activador que activa de forma independiente las células NK en ausencia de coestimulación con citocinas. Además, los receptores activadores, incluidos NKp30, NKp44, NKp46, NKG2D y 41BB, trabajan juntos para activar el efecto citotóxico de las células NK. Los receptores inhibidores en la superficie de las células NK incluyen principalmente receptores tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) que se unen a moléculas MHC de clase I (principalmente antígeno leucocitario humano [HLA]-A/B/C).

En las células tumorales, el nivel de moléculas propias de MHC de clase I en la superficie de la célula diana se regula a la baja, lo que debilita las señales inhibidoras e induce la activación de las células NK (modo de pérdida de reconocimiento de lo propio o *lost shelf*, en inglés). Las células NK suelen estar latentes en la sangre, pero en presencia de tumores, se activan y entran en el microambiente tumoral para ejercer sus efectos antitumorales.

Las células NK activadas cumplen su función de eliminación a través de cinco vías:

1. promover la apoptosis de células tumorales secretando gránulos citotóxicos, como perforinas y granzimas
2. unión del receptor activador Fc_YRIII a la región Fc de IgG para mediar la ADCC
3. liberar el factor citotóxico NK soluble (NKCF), que se une a los receptores de la superficie celular diana y mata y lisa selectivamente las células diana
4. inducir la apoptosis de las células diana expresando moléculas de la familia del factor de necrosis tumoral de membrana (mTNF) (FASL, TRAIL y mTNF) y uniéndose a ligandos de la membrana de la célula diana
5. la liberación de citocinas (incluidos el IFN-γ, el TNF, IL-10, la IL-13 y GM-CSF) que sirven como señales para que otras células inmunitarias participen en las respuestas inmunitarias. Estas vías confieren a las células NK excelentes capacidades antitumorales (101, 107).

La memoria inmunitaria parecía una característica única de la inmunidad adaptativa, pero no de la innata. Sin embargo, se ha observado memoria entrenada en diversas células de sistema inmunitario innato, incluidos los macrófagos y también las células NK. Recientemente se han descubierto características similares a la inmunidad adaptativa en las células NK. La infección por citomegalovirus o por el SARS-CoV-2 se ha descrito que conduce a la expansión de células NKG2C+. También, la activación inespecífica con un cocktail de citocinas de IL-12, IL-15 e IL-18 induce la diferenciación de células NK a un fenotipo de memoria, con mayor capacidad de activación tras recibir un posterior estímulo. Aún se están explorando estrategias para el uso de estas células NK adaptativas con memoria en la inmunoterapia tumoral clínica (108).

En resumen, el mecanismo de acción de las células CAR-NK, dependiendo del tipo de CAR (1G, 2G, 3G, 4G o 5G) utilizado, se está logrando mejorar frente a las funciones descritas de citotoxicidad de las células NK, convirtiéndolas en un potente ejército perfeccionado contra tumores.

4.11.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Debido al auge de la inmunoterapia para el tratamiento de cánceres hematológicos, se han producido grandes avances en este campo, especialmente con la llegada de los tratamientos con CAR-T. Sin embargo, a pesar de los resultados exitosos obtenidos con el tratamiento autólogo con CAR-T, todavía hay algunos aspectos como efectos secundarios indeseables, como son la tormenta de citocinas, la neurotoxicidad o incluso la enfermedad injerto contra huésped (EICH) causada por células CAR-T alogénicas. Por tanto, el campo de las terapias CAR, se están impulsando hacia nuevas alternativas para poder mejorar estos aspectos.

En efecto, debido a la falta de los efectos secundarios o la EICH en los tratamientos alogénicos han puesto a las células NK en el punto de mira. Durante los últimos años, las células CAR-NK han demostrado ser un producto óptimo para el tratamiento de neoplasias hematológicas *in vitro*. Recientemente, los datos clínicos de uno de los pocos ensayos clínicos que se están llevando a cabo no solo ha demostrado su eficacia, sino también su seguridad utilizando células CAR-NK alogénicas. Por lo tanto, las células CAR-NK pueden servir como un producto *off the shelf* para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas refractarias, sin necesidad del producto específico del paciente como en los tratamientos CAR-T.

Por otra parte, la posibilidad de obtener células NK generadas *in vitro* para este fin podría conducir a la producción masiva de células CAR-NK alogénicas universales, lo que podría acabar en una reducción de costes y un acceso más abierto a este tratamiento. Además, las combinaciones de productos CAR-NK con otras inmunoterapias e incluso con otras células CAR-T se están convirtiendo en una opción prometedora.

Los beneficios de las células CAR-NK sobre las células CAR-T auguran aplicaciones prometedoras en la inmunoterapia celular contra neoplasias hematológicas malignas como fármaco celular alternativo o combinado. Sin embargo, aún quedan retos por abordar. Por ejemplo, debido a la heterogeneidad de las células NK con diversas características funcionales, se debe explorar la selección de subpoblaciones de células NK apropiadas (por ejemplo, subpoblaciones de células asesinas, naïve o de memoria) para expandir y armar específicamente las células CAR-NK. Las células NK son conocidas por su dificultad en la transducción de vectores. Aunque varios protocolos con retrovirus y lentivirus han sido desarrollados con éxito, todavía hay espacio para nuevas técnicas con el fin de mejorar la transducción de células NK, como son la electroporación de ARNm o la tecnología CRISPR/Cas9. Como se ha comentado previamente, las células CAR-NK se piensa como producto *off the shelf*, por lo que la criopreservación también es un paso crucial. Por tanto, es determinante dilucidar el medio y el protocolo de criopreservación adecuado para las células CAR-NK para el éxito de la terapia. Debido a su corta persistencia *in vivo*, el efecto citolítico de las células NK pudiera también estar restringido, lo que requerirá el apoyo continuo de citocinas o varias infusiones de células CAR-NK para aumentar su eficacia.

Otro aspecto es la fuente de células NK (bien de sangre periférica, sangre de cordón umbilical, a partir de células CD34+ de sangre de cordón umbilical o hiPSCs) y, por lo tanto, en el futuro se podría utilizar el tipo celular más apropiado para neoplasias malignas refractarias. Además, aún no se ha encontrado la mejor configuración de CARs para potenciar la activación, proliferación, actividad citolítica y secreción de citocinas de las células NK. Tal vez el futuro de estas construcciones de CAR para las células NK radica en explorar la activación de las células NK con dominios como NKG2D, DAP10, DAP12

y 2B4 con el fin de mejorar su rendimiento. Además, las direcciones futuras de la terapia celular CAR-NK podrían administrarse en combinación con otras terapias, ya sea linfodepleción, radiación, bloqueadores de puntos de control inmunitario o incluso las células CAR-T.

No obstante, como resultado de los recientes avances, los rápidos desarrollos y los retos futuros para la mejora, la inmunoterapia basada en células CAR-NK es hoy en día un escenario alentador para el tratamiento del cáncer. Los antígenos asociados al tumor no requieren el reconocimiento de las moléculas de HLA de los pacientes, lo que permite fabricar bancos de células CAR-NK *off the shelf* en lugar de fabricar células CAR-NK individualizadas.

En conclusión, a medida que se obtengan más datos en ensayos clínicos en los próximos años, las terapias con células CAR-NK podrían proporcionar un progreso significativo en la inmunoterapia tumoral. Además, las terapias CAR-NK en combinación con otras inmunoterapias o incluso con otras células CAR-T puede allanar un nuevo camino para la inmunoterapia contra tumores hematológicos y sólidos.

4.12. CÉLULAS MADRE MULTIPOTENTES Y PLURIPOENTES.

Cristina Eguizabal, CVTTH, IIS Biobizkaia

4.12.1. HISTORIA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Las células madre son células que aún no están diferenciadas y tienen la capacidad de expandirse ilimitadamente y diferenciarse en células específicas distintas. Hay diversos tipos de células madre que van desde células madre menos diferenciadas/más potentes o pluripotentes como son las células madre embrionarias (ESCs) y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), hasta células madre más diferenciadas/menos potentes o multipotentes, tales como las células madre mesenquimales (MSCs), entre otras (Figura 42).

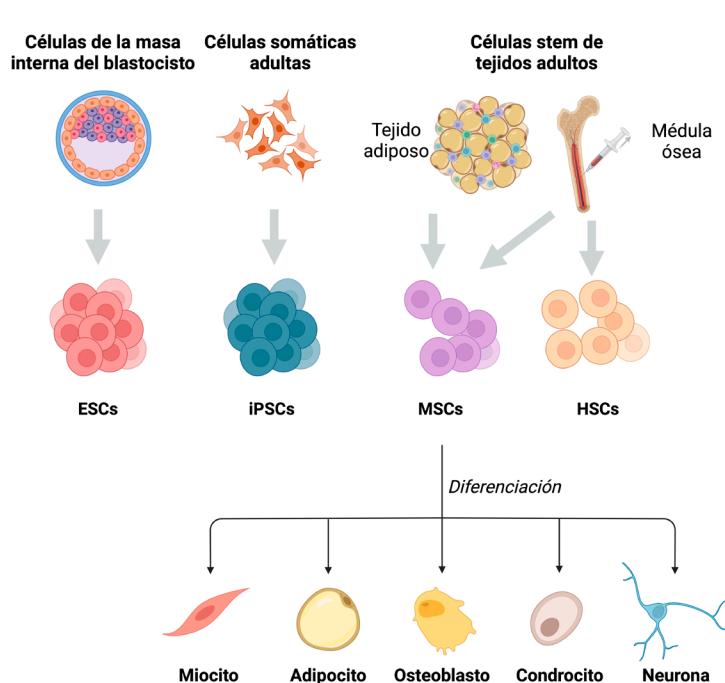


Figura 42. Diferentes tipos de células madre.

Capacidad de las células stem mesenquimales para diferenciarse en distintos tejidos.

Las células madre mesenquimales (MSCs) fueron descubiertas por primera vez en el estroma de la médula ósea en 1967 y se identificaron como “unidades formadoras de colonias de fibroblastos”. Posteriormente, se ha encontrado que las MSCs están distribuidas en casi todos los tipos de tejidos, incluyendo, entre otros, el cordón umbilical, el tejido adiposo, y la pulpa dental (109). Como uno de los tipos celulares más extendidos en el cuerpo humano, las MSCs exhiben una capacidad excepcional para diferenciarse en múltiples linajes celulares mesenquimatosos, como adipocitos, osteocitos y condrocitos (Figura 42). Las MSCs han suscitado un considerable interés debido a su privilegio inmunológico, específicamente baja inmunogenicidad (ausencia de expresión de MHC-I y expresión casi despreciable de MHC-II en la superficie). La estandarización del control de calidad del tratamiento con MSCs puede acelerar el avance de las aplicaciones clínicas de las MSCs. Desde 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular y Génica y el Comité Científico de MSC han promovido la estandarización de la terapia con MSCs tanto en investigaciones preclínicas como en estudios en humanos. El control de calidad define explícitamente la identificación, pureza, potencia, capacidad proliferativa, estabilidad genómica y pruebas microbiológicas de las MSCs. A finales de 2023, se habían registrado más de 1000 ensayos clínicos basados en MSCs en clinicaltrials.gov para confirmar la viabilidad y efectividad de las terapias con MSCs para diversas enfermedades. Las MSCs se han aplicado con éxito para tratar enfermedades inflamatorias y lesiones de órganos, como la enfermedad injerto contra huésped y el lupus eritematoso sistémico, debido a su capacidad para migrar a sitios de lesión tisular y participar en la reparación. Y no ha habido registros explícitos de rechazo significativo de donantes en varios ensayos clínicos para el tratamiento. De manera similar, caracterizados por inflamación crónica, los tumores pueden considerarse “heridas que nunca sanan”. Las MSCs son continuamente reclutadas a los tumores y se convierten en componentes cruciales del microambiente tumoral. Los métodos de bioingeniería, como un enfoque poderoso para mejorar la eficacia de las MSCs, pueden ampliar las aplicaciones del tratamiento con MSC, particularmente en terapias antitumorales. Las MSCs han sido modificadas para entregar interferones, interleucinas, agentes antiangiogénicos, proteínas pro-apoptóticas, profármacos o virus oncolíticos, para inducir directamente la apoptosis tumoral o activar células inmunitarias para combatir tumores.

A mediados de los años 90 del siglo pasado, uno de los centros de investigación de células madre más activos, en ese momento restringido al trabajo con ratones en la mayoría de los países, fue el Centro Nacional de Investigación de Primates de Wisconsin en EE. UU. Fue aquí donde los científicos derivaron en 1994 la primera línea de células madre embrionarias de primates a partir de embriones de *macacos rhesus*. Como era habitual en la época, la línea fue cultivada sobre una capa de fibroblastos de ratón y los científicos pudieron demostrar la capacidad de las células para crecer continuamente en cultivo durante más de un año. Además, una vez inyectadas en ratones inmunodeficientes, estas células podían diferenciarse espontáneamente en derivados de las tres capas germinales: endodermo, ectodermo y mesodermo, una prueba clave de pluripotencia que se sigue utilizando hasta el día de hoy. Sin lugar a dudas, su experiencia con las células madre embrionarias de mono aceleró su curva de aprendizaje en el manejo de células madre de primates, y el mismo equipo de científicos liderado por el Dr. J. A. Thomson pudo, 4 años después, derivar la primera línea de células madre embrionarias humanas (hESC). Los investigadores utilizaron 36 embriones de pacientes que se sometieron a FIV, quienes donaron sus embriones tras completar su tratamiento. De esos embriones, se aislaron 14 masas celulares internas (ICMs), y se derivaron cinco líneas de hESC (110). Desde entonces hasta la actualidad numerosas líneas de hESCs se han derivado en todo el mundo para estudios preclínicos y se han utilizado en numerosos ensayos clínicos para tratar diversas patologías entre ellas, cáncer.

En 2006, el campo de las células madre pluripotentes (PSC) fue revolucionado nuevamente por la generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), una tecnología pionera en el laboratorio del Dr. S. Yamanaka en Kioto, Japón. El equipo de Yamanaka demostró que la expresión forzada de cuatro factores de transcripción (Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc) podría reprogramar células adultas de ratón a un estado pluripotente notablemente similar al de las células madre embrionarias (ESCs).

Menos de un año después, la misma tecnología fue utilizada para la derivación de iPSCs humanas (hiPSCs), proporcionando una fuente alternativa de células madre pluripotentes humanas sin la necesidad de usar embriones humanos, aliviando así algunas de las preocupaciones éticas asociadas con las hESCs (110). El profundo impacto de la tecnología iPSC en el estudio de la biología celular, y especialmente la reprogramación nuclear, fue reconocido cuando el Dr. S. Yamanaka, junto con el Dr. J. Gurdon, recibieron el Premio Nobel de Fisiología. Los métodos iniciales para la derivación de iPSC utilizaron vectores retrovirales o lentivirales para administrar los cuatro factores de reprogramación, lo que resultó en la integración del ADN exógeno en el genoma de la célula huésped, llevando consigo el riesgo de mutagénesis por inserción. Para superar este problema, se han desarrollado varios métodos no integrativos para la generación de iPSC humanas, incluidos plásmidos de ADN episomales, virus de Sendai, adenovirus, ARNm modificados sintetizados y proteínas. Varias fuentes celulares y combinaciones de éstos o diferentes factores también se han utilizado con éxito para la reprogramación, haciéndola más segura y eficiente en el proceso, llevando a numerosos ensayos clínicos esta tecnología para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas el cáncer.

4.12.2. APLICACIONES CLÍNICAS

La afinidad de las MSCs por los tejidos dañados y los sitios tumorales las convierte en un vector prometedor para la entrega de agentes terapéuticos a los tumores. Las MSCs pueden ser modificadas genéticamente utilizando vectores virales para codificar genes supresores de tumores, citocinas inmunomoduladoras y sus combinaciones, así como otros enfoques terapéuticos, incluyendo la movilización de MSCs con quimioterapéuticos o nanopartículas como se han mostrado en 9 ensayos clínicos. Además, el desarrollo de terapias autólogas de células T con receptor de antígeno químérico (CAR-T) ha sido transformador para los pacientes con neoplasias hematológicas refractarias. Sin embargo, estas terapias autólogas son costosas y la calidad de las células derivadas del paciente suele ser variable, lo que dificulta la fabricación de los productos de células CAR-T. Para que estas terapias vitales sean más accesibles para los pacientes, se están desarrollando productos alogénicos de células NK y T derivadas de hPSC, listos para usar. Actualmente, 13 medicamentos de terapias avanzadas diferentes de células NK o T derivadas de hiPSC se han probado o se están probando en ensayos clínicos además de otro medicamento de células dendríticas derivadas de hESCs.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Varios ensayos clínicos han investigado el uso de MSCs en el tratamiento del cáncer (109). Estos ensayos tienen como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de las terapias basadas en MSCs, incluyendo su capacidad para entregar agentes terapéuticos a los tumores e inducir una respuesta inmunitaria anti-tumoral. Estos ensayos han mostrado un potencial prometedor en varios tipos de cáncer y estrategias terapéuticas. Varios ensayos se centran en el uso de MSCs diseñadas para expresar agentes terapéuticos específicos. Por ejemplo, las MSCs que expresan TRAIL (NCT03298763) están siendo probadas en ensayos de fase 1 para tumores sólidos avanzados, mientras que las MSCs diseñadas para expresar interleucina-12 (IL-12) para el cáncer de cabeza y cuello (NCT02079324) y MSCs que expresan la enzima citosina deaminasa para glioma (NCT04657315). Además, se están utilizando MSCs como transportadoras de virus oncolíticos en múltiples ensayos clínicos, con el objetivo de dirigir terapias directamente a los sitios tumorales. Estos ensayos clínicos ejemplifican los enfoques diversos e innovadores que se están explorando para aprovechar el potencial terapéutico de las MSCs en el tratamiento del cáncer. Al aprovechar sus capacidades naturales de homing tumoral y combinarlas con poderosos agentes anti-tumorales, las MSCs pueden ofrecer tratamientos dirigidos y efectivos en los sitios de cáncer. Sin embargo, estos ensayos clínicos también han delineado las dificultades en la utilización de este enfoque novedoso y proporcionado información invaluable para apoyar la investigación adicional en estos prometedores enfoques de tratamiento.

CÉLULAS NK DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOENTES INDUCIDAS HUMANAS

La mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han probado medicamentos de terapias avanzadas desarrollados por la empresa californiana Fate Therapeutics (3,4). Su producto inicial (FT500) consistía en células NK derivadas de hiPSC sin ingeniería genética, que se administraron a 37 pacientes con tumores sólidos avanzados (NCT03841110). Desde entonces, FT500 ha sido reemplazado por productos NK mejorados, diseñados para expresar moléculas transgénicas que mejoran la supervivencia, la durabilidad y la eficacia de las células NK. Estos cambios incluyen modificaciones genéticas, como hnCD16 para mejorar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, e interleucina (IL)-15RF para permitir la persistencia de las células NK sin necesidad de citocinas exógenas. Además, la empresa introdujo receptores de antígenos químéricos (CAR) específicos para la enfermedad, como el antígeno de maduración de células B para el mieloma múltiple y el CD19 para el linfoma difuso de células B grandes. Esta estrategia permitió la recopilación gradual de datos de seguridad para su cartera de productos, aprovechando el potencial único de las hiPSC para producir células inmunitarias clonales con múltiples ediciones genéticas en todas las células. Varios de los productos de células iNK mejorados de Fate Therapeutics (FT516, FT522, FT538, FT576 y FT596) se han probado en pacientes con cánceres hematológicos, como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y linfoma de células B. Aunque no se han publicado los datos clínicos de estos ensayos, varios comunicados de prensa y resúmenes ofrecen una visión general de los resultados de los ensayos.

En general, los ensayos han demostrado seguridad y tolerabilidad con dosis administradas a pacientes de entre 30 millones y 1000 millones de células. La información disponible confirma la ausencia de toxicidad limitante de la dosis, síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias o enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y solo la observación ocasional de síndrome de liberación de citocinas. En estos ensayos, la eficacia se mide por el número de pacientes que logran una respuesta objetiva (reducción >30% de la carga tumoral o cáncer) y una respuesta completa. Aunque algunos de estos ensayos siguen activos, los datos provisionales de los comunicados de prensa indican que entre el 30% y el 50% de los pacientes logran una respuesta completa después de 30 días.

Más recientemente, Century Therapeutics inició un ensayo clínico para evaluar células CAR19-iNK derivadas de hiPSC en pacientes con neoplasias malignas de células B CD19-positivas en recaída o refractarias (NCT05336409). Este producto incluye varias modificaciones para facilitar la evasión inmunitaria, como la inactivación del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II y la sobreexpresión de HLA-E, así como un interruptor de seguridad. Un comunicado de prensa de junio de 2024 reveló que 12 pacientes habían sido tratados en un ensayo de escalada de dosis. Siete pacientes tratados con la dosis 1 (100 M) o la dosis 2 (300 M) con una pauta de dosificación mensual mostraron un perfil de seguridad favorable y 2 remisiones completas. El nivel de dosis 3 (1 o 3 dosis de células B) mostró un perfil de seguridad favorable y una remisión completa del 30 % al 60 %. Los hallazgos de este ensayo ayudarán a comprender los efectos de las ediciones genéticas hipoinmunes en la durabilidad de los productos celulares alogénicos.

Al igual que con los productos celulares CAR autólogos o alogénicos, el desarrollo de terapias con hiPSC-CAR para el tratamiento de tumores sólidos ha resultado más complejo. FT500, FT516 y FT538 se han probado en tumores sólidos, pero hay poca información disponible sobre los resultados de estos ensayos. Otros productos de células NK derivados de hiPSC en ensayo incluyen un producto de células NK anti-GPC3 desarrollado para tumores sólidos en Japón (jRCT2033200431) y un producto de células NK anti-CD33 (QN-023a) desarrollado para el cáncer hematológico en China.

CÉLULAS T DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOENTES INDUCIDAS HUMANAS

El desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas de células T derivados de hiPSC ha demostrado ser considerablemente más difícil que el de productos de células NK. Crear sistemas de fabricación escalables que imiten los pasos del desarrollo tímico necesarios para generar células T, como la selección positiva y negativa, sigue siendo un desafío (111). Fate Therapeutics introdujo en la práctica clínica un producto de células T derivado de hPSC (FT819), que tiene un CAR CD19 insertado en el locus constante alfa (TRAC) del receptor de células T (TCR). Esta edición elimina el TCR endógeno y se cree que reduce el riesgo de EICH. Un ensayo clínico en curso con FT819 en pacientes con linfoma de células B en recaída/refractario (NCT04629729) ha informado que la administración de entre 90 y 360 millones de células resulta en un perfil de seguridad favorable y una remisión completa en algunos pacientes. Otra versión de su producto de células T con 7 modificaciones genéticas (FT825) también está indicada para tumores sólidos en un ensayo clínico reciente.

En resumen, las células CAR-NK y CAR-T derivadas de hPSC disponibles en el mercado podrían ayudar a desarrollar terapias oncológicas transformadoras a un costo mucho menor y con un mayor acceso para los pacientes en comparación con los productos CAR autólogos. Los primeros datos clínicos en malignidades hematológicas indican que estos productos son bien tolerados, y algunos ensayos han mostrado datos de eficacia positiva temprana, aunque aún no están al nivel de las células CAR-NK y CAR-T autólogas. Estos productos están siendo editados genéticamente para aumentar su potencia y durabilidad y para dirigirse más fácilmente a tumores sólidos.

CÉLULAS DENDRÍTICAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOENTES HUMANAS

En el año 2018, un producto de células dendríticas derivadas de hESC para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (GRN-VAC02) fue desarrollado por Geron y posteriormente adquirido por Asterias Biotherapeutics (renombrado a AST-VAC2), y recientemente transferido a Lineage Cell Therapeutics (NCT03371485). Aunque los datos de este ensayo no se han publicado, se ha anunciado que AST-VAC2 fue bien tolerado e indujo una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados (111).

4.12.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

La inmunoterapia basada en células madre se considera un campo prometedor y en rápido desarrollo en el tratamiento del cáncer, ya que proporciona una alternativa alogénica prometedora a las terapias tradicionales como la radioterapia y la quimioterapia como se ha visto en diversos ensayos clínicos para el tratamiento tanto de tumores hematológicos como sólidos. Sin embargo, varios desafíos interfieren con el uso de esta tecnología, incluidos los problemas de seguridad relacionados con la capacidad de las células madre para promover el crecimiento del cáncer y los desafíos regulatorios y de fabricación que limitan la aplicación de esta terapia. Los avances recientes han ayudado a mejorar la efectividad de estos tratamientos, incluido el desarrollo de edición genética utilizando CRISPR confiriendo terapias más seguras y sistemas de entrega de medicamentos dirigidos. Varios estudios indican que el futuro reside en combinar la inmunoterapia con células madre alogénicas con otras terapias para mejorar su eficiencia y prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer. Se espera que este campo proporcione soluciones de tratamiento efectivas para pacientes con cáncer en un futuro cercano a través de la expansión de terapias personalizadas.



4.13. LINFOCITOS T REGULADORES.

Teresa Lozano & Juan José Lasarte, CIMA, Pamplona

4.13.1. HISTORIA

Los linfocitos T reguladores (Treg) son un linaje especializado de células T con propiedades inmunosupresoras que juegan un papel crucial en la activación controlada del sistema inmunológico. Su función es esencial para mantener la tolerancia a los autoantígenos y prevenir respuestas autoinmunitarias. En 2025, Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell y Shimon Sakaguchi, fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos que llevaron a la identificación de estas importantes células del sistema inmunitario. Simon Sakaguchi en 1982 definió las células T CD4+ CD25+, como capaces de regular la respuesta inmunitaria, aunque la falta de especificidad de estos marcadores llevó a cierto escepticismo sobre su relevancia en la tolerancia inmune. Por su parte, Mary Brunkow y Fred Ramsdell detectaron que la ausencia de un gen, denominado Foxp3, causaba un síndrome autoinmune hereditario en ratones. El descubrimiento del factor de transcripción FoxP3 en 2000, exclusivo de las Treg, consolidó la identificación de las células T reguladoras como un linaje celular distinto. Las deficiencias en el gen FoxP3 provocan linfoproliferación y autoinmunidad multiorgánica, que se hacen evidentes en ratones con mutaciones en este gen y en el síndrome IPEX en humanos (síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X), que se caracteriza por un cuadro de diabetes insulinodependiente, tiroiditis y una severa infiltración de células T en varios órganos, y que a menudo conduce a cuadros de autoinmunidad extremos.

Las células T CD4+ supresoras se pueden dividir en dos tipos de Treg: células T reguladoras "naturales" (nTreg) y células T reguladoras "inducidas" o "adaptativas" (iTreg). Estos dos tipos de células tienen diferentes vías de desarrollo y también diferentes mecanismos de supresión. Esta distinción ha llevado a la idea de que los nTreg participan en el mantenimiento de la autotolerancia y los iTreg en la eliminación de una respuesta inmunitaria en curso. Las células nTreg se generan en el timo dentro del proceso de selección tímica, que tiene como objetivo eliminar clones de linfocitos T autoreactivos que reconocen antígenos propios con alta afinidad. En este proceso, las nTreg reconocerían autoantígenos con una afinidad intermedia, de manera que aunque no promueve su eliminación, modifica su programa transcriptómico para volverlas anérgicas y supresoras. Por su parte, las iTreg normalmente se derivan de células T CD4+ efectoras convencionales que se convierten en células T reguladoras en la periferia después de la estimulación antigénica en condiciones especiales, como la presencia de citocinas inmunosupresoras como el TGF-β, entre otras (112).

En el ámbito inmunológico, las Treg son cruciales para la tolerancia frente a autoantígenos, protegiendo así contra enfermedades autoinmunitarias y alergias. También regulan la respuesta a agentes externos, moderando la intensidad inmunitaria para evitar daños al tejido sano. Durante el embarazo, las Treg son esenciales para proteger al embrión del sistema inmunitario materno. Estas funciones han posicionado a las Treg como una prometedora alternativa terapéutica en enfermedades autoinmunes. Sin embargo, su potente efecto inmunosupresor puede representar un desafío, especialmente en contextos donde una activación inmunitaria robusta es necesaria, como en el caso del cáncer. En tales situaciones, las células Treg pueden limitar la capacidad del sistema inmunológico para atacar eficazmente las células cancerosas, subrayando la necesidad de un enfoque equilibrado en el uso terapéutico de estas células.



Desarrollo de las células T en el timo

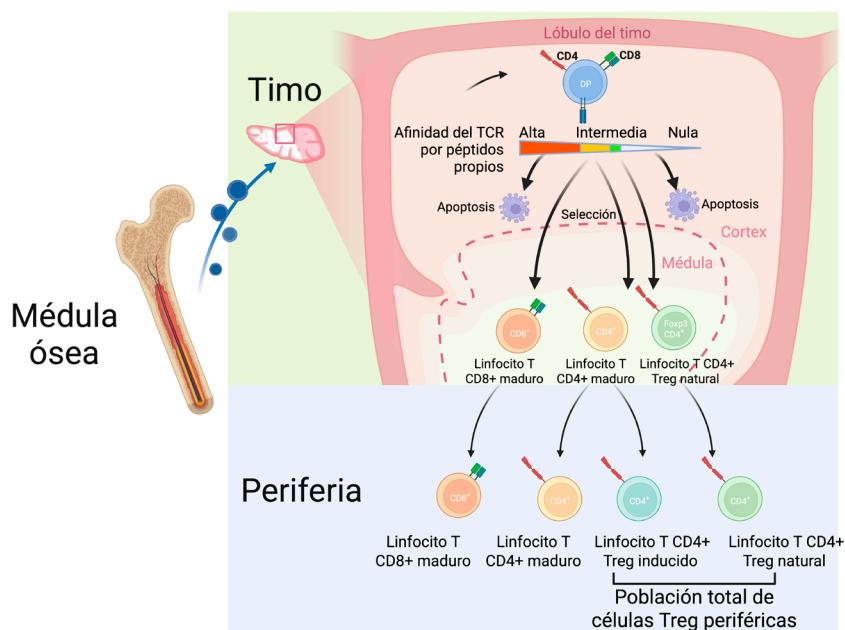


Figura 43. Proceso de ontogenia y selección tímica de linfocitos T.

Origen tímico y periférico de las células T Reguladoras naturales e inducidas.

CÉLULAS T REGULADORAS EN EL CÁNCER.

Se han encontrado Treg capaces de suprimir la función *in vivo* de las células T reactivas en tumores como melanoma, cáncer de pulmón, ovario, páncreas y mama, así como carcinoma hepatocelular. Además, numerosos trabajos sugieren que la infiltración de Treg en los tejidos neoplásicos podría estar asociada con un mayor riesgo de muerte y una supervivencia reducida. Por lo tanto, la presencia de Treg dentro de los tumores puede prevenir la activación de las respuestas inmunes antitumorales y, al mismo tiempo, favorecer el crecimiento del tumor (113). De hecho, se ha demostrado que contrarrestar la actividad de Treg puede provocar una inmunidad antitumoral eficaz. Actualmente se reconoce que la inhibición de la función Treg en pacientes con cáncer es un paso esencial para mejorar la eficacia de las terapias antitumorales, especialmente aquellas basadas en enfoques inmunoterapéuticos.

4.13.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

Los tumores pueden manipular su microambiente para favorecer el reclutamiento y la acumulación de células Treg que pueden secretar citocinas inmunosupresoras, como TGF-β e IL-10, que suprimen la actividad antitumoral de las células inmunitarias. Existe un gran interés en el desarrollo de estrategias para modular la función de las células Treg dentro del microambiente tumoral y mejorar la eficacia de las respuestas inmunitarias contra el cáncer sin comprometer la homeostasis inmunológica general del organismo.



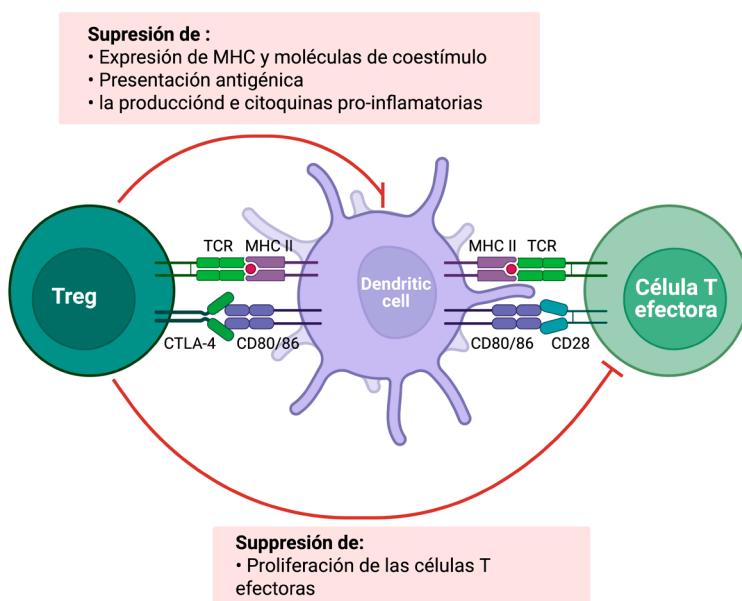


Figura 44. Acción supresora de las células T reguladoras.

Efecto sobre las células presentadoras de antígeno y células T efectoras.

Se ha sugerido que varias estrategias, como la administración de dosis bajas de ciclofosfamida, el uso de anticuerpos anti-CTLA4, anti-CD25 o proteínas de fusión entre la IL-2 y la toxina diftérica, tienen un efecto sobre el número total de Treg infiltrantes de tumores. Sin embargo, es importante destacar que estas estrategias de depleción de Treg mediante AcMcs o quimioterapias tienen limitaciones significativas. Por un lado, carecen de alta especificidad, lo que significa que pueden afectar a otras células del sistema inmunitario y dar lugar a efectos secundarios adversos. Además, estas terapias no son siempre efectivas en todos los pacientes y tipos de cáncer, y su eficacia puede variar.

Así, en la actualidad no existe ninguna molécula capaz de inhibir específicamente la actividad de las Treg. Algunos enfoques intentan inhibir la actividad de las células Treg silenciando el gen Foxp3 mediante el uso de sondas antisentido. Sin embargo, la expresión de FOXP3 no se limita al linaje de linfocitos y también está presente en algunas células cancerosas, especialmente en las células de cáncer de mama, donde se ha demostrado que es un gen supresor del cáncer y un importante regulador de varios oncogenes. Esto dificulta el desarrollo de estrategias de bloqueo de las células Treg de forma específica, si bien se están llevando a cabo investigaciones de búsqueda de moléculas y péptidos para bloquear la acción del factor de transcripción Foxp3, esencial para la función de las Treg. Estos enfoques están en las etapas iniciales de desarrollo y aún no han avanzado hacia fases clínicas.

El factor de transcripción Foxp3 es fundamental para la programación y función de las células Treg, confiriéndoles su característico fenotipo inmunosupresor. Foxp3 actúa como el regulador maestro de las Treg, controlando la expresión de un amplio repertorio de genes implicados en la supresión inmunitaria. Molecularmente, Foxp3 se une a regiones específicas del ADN, activando y reprimiendo genes que establecen y mantienen la identidad funcional de las Treg. Foxp3 coordina un complejo programa transcripcional que resulta en la expresión de moléculas que son fundamentales para la supresión inmunitaria efectiva (114). Entre ellas se encuentran las moléculas inmunosupresoras CTLA-4, GITR, PD-1, TGF- β o IL10, que promueven su acción inhibitoria de las respuestas inmunitarias antitumorales.

4.13.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

La regulación selectiva de las células T reguladoras (Treg) en el contexto del cáncer representa un área de investigación particularmente activa y prometedora, ya que busca mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral sin comprometer la homeostasis inmunológica general del paciente. En esta búsqueda, se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos que exploran la depleción o inhibición de las Treg en pacientes oncológicos.

Entre las aproximaciones investigadas se encuentran los intentos de promover la depleción de células reguladoras mediante AcMcs dirigidos contra moléculas expresadas selectivamente por las células T reguladoras (por ejemplo, anticuerpos anti-CD25, -CTLA-4, -CCR4, -GTR, -4-1BB y -CCR8. Así, el fármaco ipilimumab, que bloquea CTLA-4, intenta fortalecer la respuesta inmunitaria contra las células tumorales al tiempo que podría eliminar las células Treg CTLA4+, mientras que anticuerpos como daclizumab están diseñados para deplecionar específicamente las Treg que expresan altos niveles de CD25.

Además, los moduladores de puntos de control inmunitario, como los inhibidores de PD-1/PD-L1, tienen el potencial de desbloquear la inhibición de las células T efectoras en el microambiente tumoral, lo que podría indirectamente reducir la actividad de las Treg. Sin embargo, ciertos estudios sugieren que estos anticuerpos también podrían promover la expansión de las Treg, un efecto que sigue siendo objeto de investigación según el contexto clínico y experimental.

El uso de inhibidores de señales celulares (como los inhibidores de PI3K, LCK y FAK), que desempeñan un papel esencial en la supervivencia y función de las células T reguladoras, es un campo muy activo en la búsqueda de estrategias para potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales bloqueando la acción de las células Treg.

Por otra parte, se están investigando inhibidores de vías metabólicas, como los de la enzima IDO, que degrada el triptófano a metabolitos secundarios como la kinurenina con alto poder inmunosupresor, los cuales interfieren en la tolerancia inmune mediada por Treg. En esta línea, moléculas como la lenalidomida podrían reducir la presencia de Treg en ciertos contextos tumorales, mientras que la administración de interleucina-2 en bajas dosis y ciclofosfamida en dosis reducidas se exploran por su capacidad para impactar estas células en el entorno tumoral.

Los inhibidores de la generación de adenosina, mediante el bloqueo de las enzimas CD39 y CD73 (altamente expresadas en la superficie de las células Treg) emergen como una estrategia prometedora en inmunoterapia, ya que estas enzimas facilitan la creación de un microambiente inmunosupresor a través de la producción de adenosina. El bloqueo de CD39 y CD73 busca reducir los niveles de adenosina, restaurando así la función de las células T y otras células inmunes para potenciar la respuesta antitumoral.

Otra estrategia en desarrollo es el bloqueo de la migración de Treg hacia el tumor. Por ejemplo, el anticuerpo mogamulizumab, dirigido contra el receptor CCR4, podría inhibir el reclutamiento de Treg y facilitar su depleción mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). De manera similar, el bloqueo de los ejes de quimiocinas como CCL3-CCR1/CCR5, CXCL12-CXCR4 y CCL20 está siendo estudiado para reducir la infiltración de Treg en los tumores. El desarrollo de diferentes abordajes basados en anticuerpos o en conjugados entre anticuerpos y fármacos (*antibody drug conjugates*) dirigidos específicos contra las Treg es un área muy prometedora y en continua expansión (115).



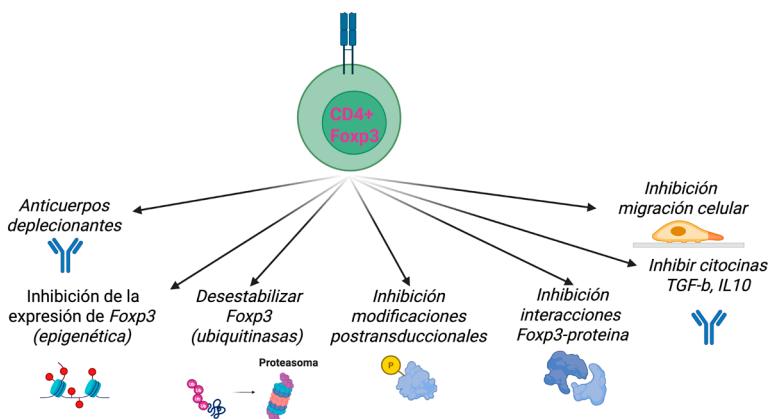


Figura 45. Estrategias en experimentación para inhibir la acción de las células T reguladoras.

En conjunto, estas iniciativas buscan equilibrar la respuesta antitumoral y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, evitando así el riesgo de autoinmunidad o daño tisular por respuestas inmunitarias desreguladas. A pesar de que aún queda camino por recorrer para que estas estrategias se establezcan como tratamientos estándar en la práctica clínica, la continua investigación y adaptación de estas aproximaciones apunta hacia un futuro prometedor en el bloqueo de la acción de las Treg en los tumores.



4.14. AVANCES EN TERAPIA DEL MICROAMBIENTE TUMORAL

Teresa Lozano & Juan José Lasarte, CIMA, Pamplona

4.14.1. HISTORIA

El estudio y la comprensión del microambiente tumoral (TME) y su papel en el éxito o fracaso de la inmunoterapia ha evolucionado significativamente en las últimas décadas. Inicialmente, la investigación oncológica se centraba en las células tumorales y sus alteraciones genéticas, pero progresivamente se reconoció que el TME, compuesto por células inmunitarias, fibroblastos, vasos sanguíneos y matriz extracelular, desempeña un papel crucial en la progresión tumoral y la respuesta terapéutica (116).

A partir de la introducción de la inmunoterapia moderna, especialmente los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICB), se observó que solo una fracción de los pacientes respondía favorablemente. A lo largo de los años, se han identificado múltiples factores dentro del microambiente tumoral como mecanismos por los cuales los tumores escapan al control inmunitario. Los mecanismos más relevantes que han sido identificados a lo largo de los años y recogidos en numerosas revisiones de la literatura recientes (117). Estos incluyen:

- ▶ Acumulación de células inmunosupresoras como linfocitos T reguladores (Treg), células mieloides supresoras (MDSC) y macrófagos asociados a tumor tipo M2, que inhiben la función de células T efectoras y NK, promoviendo un entorno tolerogénico.
- ▶ Expresión aumentada de moléculas de control inmunitario (checkpoints), como PD-L1 y CTLA-4, en células tumorales y células del microambiente, lo que induce agotamiento y anergia de linfocitos T.
- ▶ Alteraciones metabólicas: el consumo competitivo de nutrientes (glucosa, aminoácidos, lípidos) por células tumorales y la producción de metabolitos inmunosupresores (lactato, adenosina, ROS) generan un entorno hostil para la función inmunitaria efectiva.
- ▶ Factores solubles inmunosupresores: citocinas como TGF-β, IL-10 y VEGF, secretadas por células tumorales y estromales, suprimen la activación y proliferación de células inmunitarias.
- ▶ Remodelación de la matriz extracelular y factores biofísicos: la rigidez de la matriz, la presión intersticial y la hipoxia dificultan la infiltración y función de células inmunitarias, además de favorecer la selección de clones tumorales resistentes.
- ▶ Pérdida o alteración de la presentación antigenica: la reducción de la expresión de MHC-I y la alteración de la maquinaria de procesamiento antigenico permiten a las células tumorales evadir el reconocimiento por linfocitos T citotóxicos.

El entendimiento de estos mecanismos ha evolucionado desde una visión centrada en la célula tumoral hacia una perspectiva de "ecosistema tumoral", reconociendo que la eficacia o el fracaso de la inmunoterapia depende de la capacidad de revertir o modular estos mecanismos inmunosupresores del microambiente tumoral.

El desarrollo de tecnologías de análisis espacial y modelos avanzados, como organoides tumorales y plataformas microfluídicas, ha permitido caracterizar mejor la interacción entre el TME y el sistema inmunitario, identificando biomarcadores predictivos de respuesta y resistencia. Actualmente, la remodelación del TME y la combinación de estrategias inmunoterapéuticas dirigidas a sus componentes son áreas activas de investigación para mejorar los resultados clínicos.

4.14.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

El fracaso de la inmunoterapia para lograr un control prolongado del tumor es multifactorial. A continuación, se mencionan elementos de este microambiente que se han mostrado relevantes en el éxito/fracaso de las estrategias de inmunoterapia.

Tráfico linfocitario. Uno de los principales problemas de la terapia con células T adoptivas (ACT) es la baja eficiencia de las células inyectadas para infiltrarse en el tumor. Los linfocitos transferidos deben encontrar el tumor al circular por el torrente sanguíneo, pero desafortunadamente, solo una pequeña fracción de las muchas células T transferidas llega al tumor.

Es sabido que uno de los principales mediadores en el tráfico de linfocitos es la inflamación. No obstante, sus efectos pro-tumorogénicos en las células, el endotelio tumoral y el estroma dificultan considerablemente el tránsito de los linfocitos hacia el tumor para interactuar con las células cancerosas. La producción de mediadores enzimáticos y lipídicos, quimiocinas y citocinas afecta el tráfico de células T, y en muchos casos, el balance entre el reclutamiento de células pro-tumorales o anti-tumorales se inclina hacia las primeras, favoreciendo el escape del tumor a la inmunovigilancia. Las células T ajustan la expresión de CXCR3 para facilitar su propia infiltración, mientras que el eje CXCR4/CXCL12 puede dificultar esta infiltración. Receptores adicionales, como CCR5 y CCR6, ayudan en la migración de células inmunes, y la vía WNT/β-catenina puede excluir células T, pero existen posibles inhibidores farmacológicos para contrarrestar esto.

El microambiente tumoral también produce quimiocinas que atraen células T reguladoras inmuno-supresoras. Por ejemplo, las células Tregs migran eficientemente a tumores que expresan CCL17 y CCL22. Modificar estas interacciones puede mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral. Esta comprensión es esencial para desarrollar terapias más efectivas, pero es complicado debido a la variedad de quimiocinas involucradas. También, los mediadores inflamatorios producidos durante el desarrollo del tumor pueden reclutar células inmunes, e inflamación crónica puede ser perjudicial al promover el crecimiento tumoral.

Vasculatura tumoral y matriz extracelular aberrantes. La vasculatura tumoral, en muchos casos, constituye una barrera endotelial tumoral que inhibe la entrada de células T efectoras. La migración de linfocitos hacia los tejidos tumorales es un proceso multietapa que involucra rodamiento, activación, adhesión y migración transendotelial. Los linfocitos transferidos deben interactuar primero con el endotelio tumoral a través de interacciones entre mucinas, selectinas y moléculas de adhesión. Las anormalidades estructurales en la vasculatura tumoral y el estroma subyacente provocan que los vasos tumorales carezcan de la monocapa normal de células endoteliales, y esto, combinado con una cobertura anormal de pericitos, altera significativamente la migración transendotelial de las células del sistema inmunitario.

La infiltración de linfocitos en los tumores desmoplásicos, altamente fibróticos, puede verse obstruida. Los carcinomas se comportan como heridas crónicas, manteniendo al microambiente tumoral en un estado constante de reparación fibrótica con remodelación continua de la matriz extracelular. Las células tumorales atraen fibroblastos, que se convierten en fibroblastos asociados al cáncer (CAF), responsables de la acumulación de matriz. La estructura altamente fibrótica de la matriz, con fibras de colágeno tipo I fuertemente entrecruzadas, afecta la progresión del tumor, la metástasis y la respuesta a tratamientos, y es un marcador de mal pronóstico.



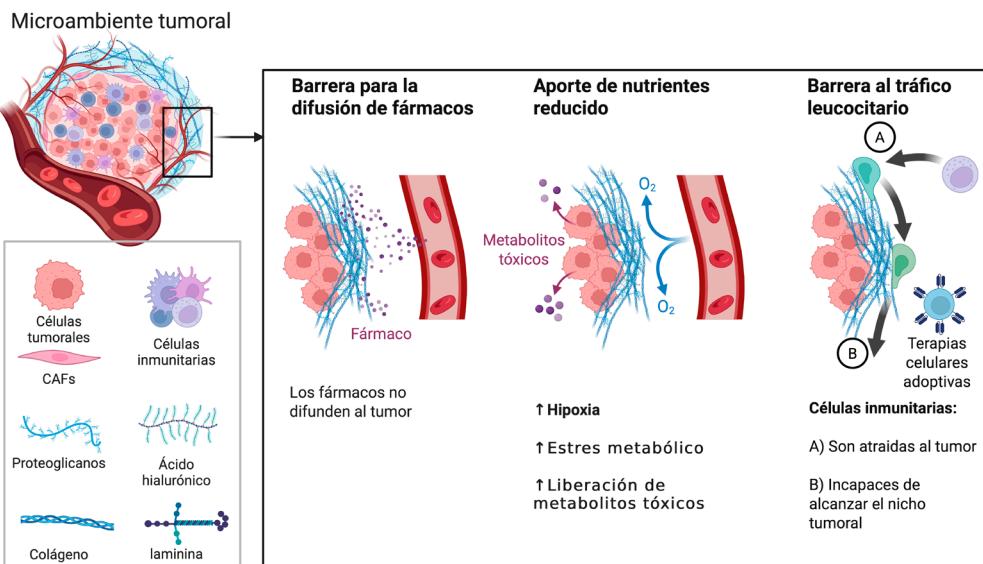


Figura 46. La matriz extracelular reduce la eficacia de las terapias antitumorales.

En los tumores donde las células inmunitarias no logran penetrar eficazmente, se observan densos depósitos de colágeno, fibronectina y ácido hialurónico (HA), que actúan como barreras rígidas, impidiendo el contacto entre células inmunes y cancerosas. La acumulación de HA se asocia con menor densidad de células T y resistencia a terapias.

Por estas razones, los componentes de la MEC son considerados dianas terapéuticas. Tratamientos con colagenasas, MMPs o hialuronidasas se han propuesto para mejorar la permeabilidad tumoral y la eficacia de terapias como las células CAR-T. Sin embargo, la activación indiscriminada de MMPs podría favorecer la metástasis.

Competencia metabólica y fluidos intersticiales tumorales. El microambiente tumoral se caracteriza por un metabolismo alterado de las células cancerosas, que consumen grandes cantidades de oxígeno y glucosa. Esto provoca hipoxia y deficiencia nutricional, inhibiendo la función de las células T. La hipoxia, al limitar el oxígeno, puede fomentar la angiogénesis y la metástasis, aunque sus efectos sobre las células T son mixtos: puede contribuir tanto a su activación como a su agotamiento.

La competencia por la glucosa entre células cancerosas y T también es crucial, ya que su escasez afecta la función inmunológica. Aumentar la disponibilidad de glucosa puede potenciar la actividad antitumoral de las células T, pero también corre el riesgo de alimentar el crecimiento tumoral. Además, la acumulación de lactato y un pH bajo, resultados del metabolismo del tumor, suprimen la función de las células T. Sin embargo, neutralizar el pH puede mejorar la respuesta inmunitaria.

Los aminoácidos como el triptófano y la arginina también son limitados en el TME, lo que perjudica la función de las células T. Inhibir las enzimas que degradan estos aminoácidos puede facilitar una mejor respuesta inmunitaria.

Por último, la acumulación de ácidos grasos en el TME puede ser perjudicial para las células T. Las células T reguladoras aprovechan estas grasas para suprimir a las células T CD8+, lo que favorece la resistencia al tratamiento. La figura 47 resume algunos de estos elementos resultantes del metabolismo tumoral y su impacto sobre el sistema inmunitario. En resumen, el metabolismo del tumor crea un ambiente hostil para las células T, y entender estos procesos es clave para mejorar las terapias contra el cáncer.

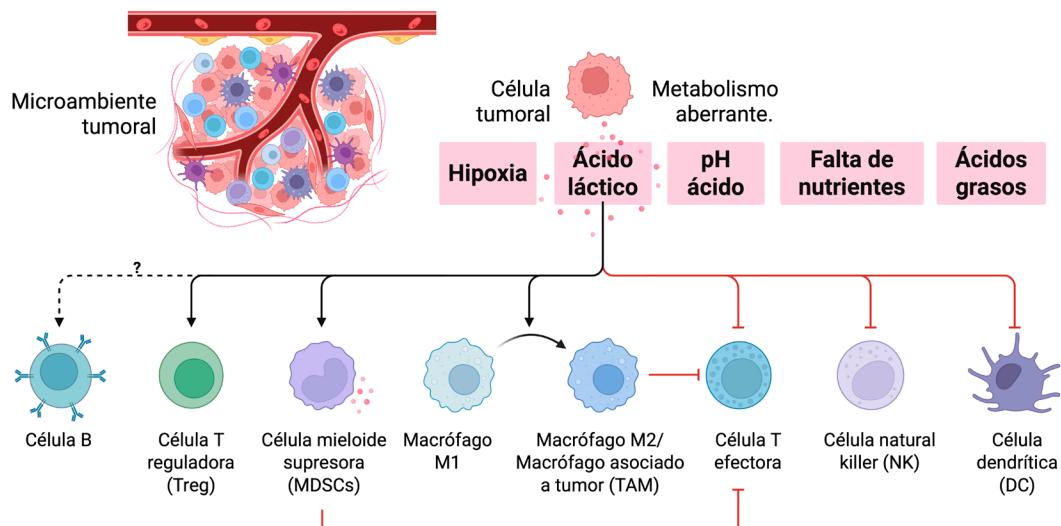


Figura 47. Efecto del metabolismo tumoral en las células del sistema inmunitario.

Presencia de células inmunosupresoras. En el microambiente tumoral, la presencia de células inmunosupresoras como las células T reguladoras (Tregs), macrófagos asociados a tumores (TAMs), células mieloídes supresoras (MDSC) y fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) dificulta que las células T reconozcan y eliminen las células tumorales. Las Tregs, esenciales para la tolerancia inmunológica, pueden suprimir las células T que atacan tumores, lo que se asocia con peor pronóstico.

Por su lado, los TAMs, involucrados en el inicio y progresión del tumor, se polarizan hacia un perfil antiinflamatorio que favorece el crecimiento tumoral. Las MDSC inhiben la función de las células T transferidas en la terapia adoptiva y pueden ser atacadas mediante inhibición de su expansión o función. Los CAFs, abundantes en el TME, interfieren con las funciones de las células inmunitarias al crear barreras físicas y secretar quimiocinas que mantienen a las células T alejadas del tumor. Los mastocitos, aunque más estudiados en enfermedades inflamatorias, también pueden regular funciones de células T en el contexto de tumores sólidos y representan otro posible objetivo en terapias adoptivas. Finalmente, los neutrófilos asociados a tumores (TANs) participan en la progresión y metástasis del cáncer, polarizándose hacia funciones inmunosupresoras y pro-tumorigénicas. Bloquear factores de reclutamiento y polarización podría mejorar las respuestas terapéuticas.



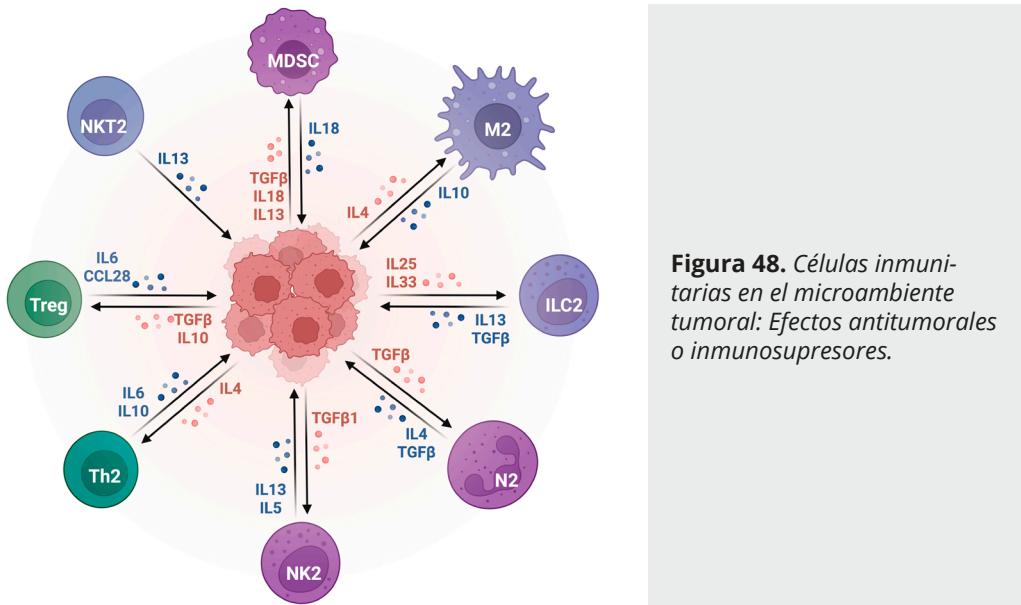


Figura 48. Células inmunitarias en el microambiente tumoral: Efectos antitumorales o inmunosupresores.

En conjunto, aunque estos componentes del TME presentan desafíos, cada uno ofrece oportunidades para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a potenciar la respuesta antitumoral.

4.14.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Datos de estudios preclínicos y ensayos clínicos iniciales con terapias de células T adoptivas han identificado cinco limitaciones principales en tumores sólidos: reclutamiento de células T, reconocimiento de células tumorales, activación y proliferación, persistencia, y superación del microambiente tumoral inmunosupresor. La mayoría de los estudios han abordado estas limitaciones de forma separada. Sin embargo, el problema es tan complejo que será necesario enfrentar simultáneamente diferentes obstáculos para aumentar la eficacia de las células T en tumores sólidos.

Un enfoque clave será la combinación de varias capas de ingeniería en el producto celular. Gracias al rápido desarrollo de la ingeniería de células T y la tecnología de edición genética, es posible evaluar conceptos ambiciosos y aplicar enfoques clínicos novedosos, especialmente en el ámbito de las terapias celulares CAR-T y TCR-Tg. No obstante, algunos problemas técnicos, como la menor eficiencia de transducción con tamaños de inserción mayores, pueden limitar el uso de células T con múltiples funciones añadidas. Además, la expresión constante de estos elementos terapéuticos puede incrementar la toxicidad de las células T, por lo que será necesario desarrollar estrategias de expresión inducible que permitan la activación de proteínas en el TME.

Un escenario prometedor es la combinación de células CAR-T o TCR-Tg con otras modalidades de tratamiento para maximizar el sinergismo y abordar diversas vías simultáneamente. Atacar las células estromales asociadas al cáncer, que promueven el crecimiento tumoral, la metástasis y la angiogénesis, o a la matriz extracelular, es otro enfoque prometedor para remodelar el TME y facilitar la penetración de células T en tumores sólidos. La mayoría de los experimentos de validación preclínica de células CAR-T se han realizado en modelos de ratones inmunodeficientes, subestimando el efecto del TME inmunosupresor. Por lo tanto, se deben explorar modelos preclínicos más adecuados y mecanismos de eficacia y resistencia a la terapia con células CAR-T. Los ensayos en curso revelarán si los nuevos enfoques de células CAR-T, incluidos aquellos que abordan las barreras del TME, beneficiarán a una población más amplia de pacientes con cáncer. Las lecciones que aprendamos de estos nuevos ensayos clínicos serán cruciales para seguir desarrollando nuevas terapias de células CAR-T para el tratamiento de tumores sólidos.

4.15. NANOTECNOLOGÍA EN TERAPIA ANTI-TUMORAL

Rosana Simón, CINBIO, Universidad de Vigo.

4.15.1. HISTORIA

La Nanotecnología es la ciencia que estudia la manipulación de la materia en la escala nanométrica (10^{-9} m). La obtención de materiales a un tamaño tan reducido, denominados nanomateriales, nanosistemas o nanopartículas, en el caso de materiales particulados, ha permitido desarrollar nuevas aplicaciones en campos tan diversos como la electrónica, la producción de energía, el sector textil o la medicina. Los nanomateriales pueden clasificarse por su composición química en orgánicos, inorgánicos o híbridos. Los más utilizados en nanomedicina son los de origen orgánico (lipídicos y poliméricos), porque son biodegradables y, en general, más biocompatibles que los de origen inorgánico. Pero solo unos pocos han recibido la aprobación para su uso médico, y muchos otros se encuentran en ensayos clínicos.

En el campo de la medicina, los nanomateriales pueden utilizarse para el transporte y la liberación controlada de fármacos, disminuyendo el número de administraciones, la dosis y los efectos secundarios asociados al fármaco (118). Los nanotransportadores pueden dirigir fármacos a tumores mediante transporte pasivo, aprovechando el efecto de permeabilidad y retención aumentada en tumores sólidos con buena irrigación, o transporte activo, utilizando ligandos o anticuerpos específicos en la superficie de las partículas para dirigirlas a la célula o tejido diana. El Doxil, fue el primer fármaco encapsulado en un nanosistema (nanofármaco) que recibió su aprobación para uso clínico en el año 1995. Consiste en una formulación liposomal de doxorrubicina que permite reducir la toxicidad cardíaca asociada al fármaco libre y mejorar su perfil farmacocinético. Además, estos nanosistemas permiten el transporte de fármacos hidrofóbicos. Un ejemplo es paclitaxel, un fármaco antitumoral muy eficaz para diversos tumores como mama, ovario, pulmón o páncreas. Debido a su baja solubilidad, se usaba disuelto en un surfactante no iónico, el Cremophor EL, responsable de las reacciones de hipersensibilidad asociadas al tratamiento y que hacían necesario pretratar al paciente con fármacos inmunosupresores antes de su administración. El desarrollo de nanopartículas de albúmina para el transporte del paclitaxel (Abraxane®), aprobadas para uso clínico en 2005, ha permitido disminuir de forma muy significativa la toxicidad asociada a su administración. Esto ha facilitado los ensayos clínicos que combinan este agente quimioterapéutico con agentes inmunoterapéuticos, como los anticuerpos frente a puntos de control inmunitario (ICI, del inglés *immune checkpoint inhibitors*).

Pero además de fármacos, los nanomateriales también pueden transportar moléculas biológicas de interés, como proteínas o ácidos nucleicos, siendo atractivos a nivel de inmunoterapia para el transporte de inmunomoduladores o antígenos. El primer nanofármaco aprobado para el transporte de moléculas biológicas fue el Onpattro, que recibió autorización para su comercialización en 2018. El Opattro fue un medicamento pionero en el uso de ácido ribonucleico (ARN) en medicina, antes de la llegada de las vacunas de ARN frente al Covid-19, para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina. Para el transporte del ARN interferente se utilizaron nanopartículas lipídicas, formadas por una mezcla de lípidos o grasas. Este fármaco sentó la base para el desarrollo de las vacunas de ARN mensajero frente al Covid-19, que fueron aprobadas de urgencia en diciembre 2021, y en las que se utilizó un nanotransportador similar (119).

Nanopartículas magnéticas o con capacidad para absorber radiación también han sido testadas en ensayos clínicos para hipertermia y terapia fototermal. Además, los nanomateriales pueden ser útiles en diagnóstico, para el transporte de agentes de contraste, y desarrollo de biosensores como las pruebas rápidas de antígenos que ya se usan en los test de embarazo o de Covid-19. La combinación

de varias funcionalidades ha dado lugar a nanosistemas multifuncionales, destacando aquellos que pueden ser usados para terapia y diagnóstico a la vez (nanoteragnosis).

4.15.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EJEMPLOS

VACUNAS BASADAS EN NANOTRANSPORTADORES

Las vacunas basadas en nanotransportadores representan una estrategia inmunoterapéutica clave para revertir el ambiente tumoral inmunosupresor y activar el sistema inmunitario frente a las células tumorales. Estas vacunas pueden contener antígenos tumorales en forma de proteínas, péptidos o ácidos nucleicos, cuya captación por las células presentadoras de antígeno es facilitada por nanotransportadores, que pueden transportar también adyuvantes para mejorar la inmunogenicidad. Las vacunas de ARN basadas en nanotransportadores lipídicos han demostrado eficacia en la lucha contra el SARS-CoV2, impulsando la investigación en inmunoterapia oncológica.

Un estudio publicado en *Nature* (2023) mostró resultados prometedores en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático, donde una vacuna de ARN personalizada, combinada con atezolizumab y quimioterapia, generó respuesta inmunitaria en el 50% de los pacientes y mejoró la supervivencia libre de progresión (120). En el ámbito preventivo, existen vacunas contra el virus del papiloma humano y la hepatitis B basadas en partículas similares a virus (VLPs), que imitan la estructura del virus original y facilitan su detección por células dendríticas. Estas vacunas requieren adyuvantes para potenciar su inmunogenicidad y han permitido prevenir otras enfermedades virales como la gripe o la hepatitis A. Además de las vacunas de ARN y VLPs, se investigan vacunas de ADN con nanotransportadores como nanopartículas de oro, utilizadas en la vacunación mediante pistolas de genes. También se han desarrollado nanopartículas lipídicas para facilitar la administración convencional subcutánea o intramuscular.

QUIMIOTERAPIA ASOCIADA A MUERTE CELULAR INMUNOGÉNICA E INMUNOMODULADORES

Las terapias que revierten la inmunosupresión tumoral están asociadas a importantes efectos secundarios asociados a la inmunidad debido a su administración sistémica, que pueden llegar a ser graves. Este es el caso por ejemplo de los ICI o las citocinas inmunoestimulantes. El uso de nanotransportadores capaces de liberar de forma más controlada estos fármacos en el ambiente tumoral podría reducir estos efectos no deseados.

Asimismo, su combinación con fármacos quimioterapéuticos, radioterapia o hipertermia ha demostrado ser capaz de incrementar la eficacia antitumoral, concentrando la activación del sistema inmunitario frente al tumor. La acumulación selectiva de nanopartículas en órganos como el bazo favorece su captación por células inmunitarias, mejorando la eficacia de los (ICI). Algunos fármacos quimioterapéuticos, como la doxorrubicina y el paclitaxel, inducen muerte celular inmunogénica (ICD), activando células dendríticas y estimulando la respuesta de linfocitos T. La combinación de estos fármacos con adyuvantes en nanopartículas ha demostrado buena eficacia en modelos murinos (121). Por ejemplo, se ha visto que el paclitaxel puede activar la maduración de células dendríticas mediada por el receptor TLR4, aumentando la respuesta de linfocitos T CD8+. La administración conjunta de paclitaxel con Imiquimod (agonista del TLR7) o con IL-2 en partículas poliméricas ha demostrado inducir una respuesta antitumoral eficaz en un modelo murino de melanoma.

NANOMEDICINA APLICADA A TERAPIAS CELULARES

Las terapias celulares también se podrían beneficiar del uso de nanomateriales. Se ha investigado la síntesis *in vivo* de células CAR-T utilizando nanopartículas poliméricas con plásmidos o ARN para la expresión del receptor químérico. Esta estrategia podría simplificar el proceso y reducir costos, ya que no sería necesario la extracción y purificación de linfocitos del paciente, su manipulación en el laboratorio y la reinfusión de las células modificadas. Pero la administración *in vivo* de estos fármacos con potencial para modificar el genoma o células *off-target* conlleva importante riesgos y problemas regulatorios. En el campo emergente de la nanoteragnosis, se han desarrollado sistemas para monitorizar la localización y eficacia de terapias celulares adoptivas y CAR-T.

EXOSOMAS DERIVADOS DE CÉLULAS INMUNITARIAS

Los exosomas son pequeñas vesículas derivadas de las células eucariotas que se excretan al medio extracelular. Tienen un tamaño nanométrico por lo que pueden considerarse nanosistemas de origen biológicos, y de hecho se han testeado como nanotransportadores para numerosas aplicaciones. Los exosomas contienen componentes celulares como proteínas, ácidos nucleicos o lípidos y permiten la comunicación entre células del entorno o incluso entre células y tejidos distantes. Las células tumorales también los producen y se cree que podrían ayudar a crear el nicho en los tejidos a los que se viajan para inducir metástasis. La dificultad de las células inmunitarias activadas para llegar al tumor es la razón principal del fracaso de la inmunoterapia. Los exosomas derivados de células inmunitarias han demostrado ser una potente herramienta para solventar este problema (122). Su pequeño tamaño facilita la penetración en el tumor, a la vez que pueden mantener parcialmente la funcionalidad de la célula de origen. Además, pueden transportar fármacos antitumorales e inmunomoduladores, permitiendo combinar funcionalidades. Los exosomas derivados de células dendríticas son los más estudiados y uno de los que han mostrado mayor eficacia. Estos exosomas pueden utilizarse también para transportar antígenos tumorales que pueden ser presentados a los linfocitos T con una eficacia similar a la célula original.

MODIFICACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL

El microambiente tumoral (TME) de algunos tumores representa un desafío para la terapia antitumoral debido a su estroma denso y vascularización defectuosa. Nanopartículas dirigidas al TME pueden modificar su composición, reducir inmunosupresión y mejorar la acumulación del fármaco en el tumor. Aunque en otros casos, es precisamente el TME el responsable de la baja eficacia de los nanofármacos, al impedir su llegada al tumor. Por este motivo, muchas de las estrategias terapéuticas en desarrollo están dirigidas a modificar el TME mediante: i) modificación del crecimiento descontrolado y defectuoso de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), ii) inactivación de las células inmunosupresoras, o iii) disminución de la síntesis de proteínas que forman el estroma tumoral. Una estrategia para reducir los efectos secundarios asociados a la acumulación de los fármacos antitumorales en tejidos y células sanas (*off-target*), es el uso de nanosistemas que responden a estímulos para activarse o para liberar su carga. Los estímulos pueden ser exógenos, como temperatura, ultrasonido o luz, pero también endógenos como el pH intratumoral (pH 6,5-7,2), o enzimas intratumorales e intercelulares, por ejemplo, catepsina B o metaloproteinasas de matriz. Las terapias que modifican el TME han demostrado tener también importantes riesgos, como favorecer la proliferación de las células más agresivas. Por este motivo la investigación actual está mayoritariamente dirigida a normalizar o revertir el TME en lugar de intentar eliminarlo.

SISTEMAS HÍBRIDOS NANOTRSPORTADORES-BIOMOLÉCULAS

La primera aproximación para desarrollar un sistema híbrido ha sido la modificación de nanopartículas con anticuerpos o ligandos que permiten dirigir las nanopartículas a las células o tejidos diana, incrementando su acumulación. Es lo que se denomina transporte activo. Estas partículas mantienen las ventajas de su tamaño reducido, mientras que los ligandos o anticuerpos le dan la especificidad para llegar al tumor o tejido dañado.

Pero los sistemas híbridos pueden ser más complejos e incluir un microorganismo como por ejemplo una bacteria. El desarrollo de la nanomedicina ha permitido utilizar estos microorganismos para generar plataformas multifuncionales que permiten explotar las distintas funciones biológicas de las bacterias, utilizándolas incluso como factorías de nanopartículas inorgánicas con capacidad citotóxica.

4.15.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

Los avances en nanomedicina han llevado a la creación de innovadores sistemas de transporte, que podrían mejorar la eficacia de algunos de los tratamientos inmunoterapéuticos existentes, y permitido desarrollar otros sistemas novedosos y multifuncionales. A nivel preclínico, se ha visto el potencial de los nanosistemas para mejorar la eficacia de fármacos inmunoterapéuticos. Se han identificado avances significativos en la utilización de vacunas contra el cáncer, tanto preventivas como terapéuticas, la modulación del TME, la terapia con células T adoptivas y los ICI.

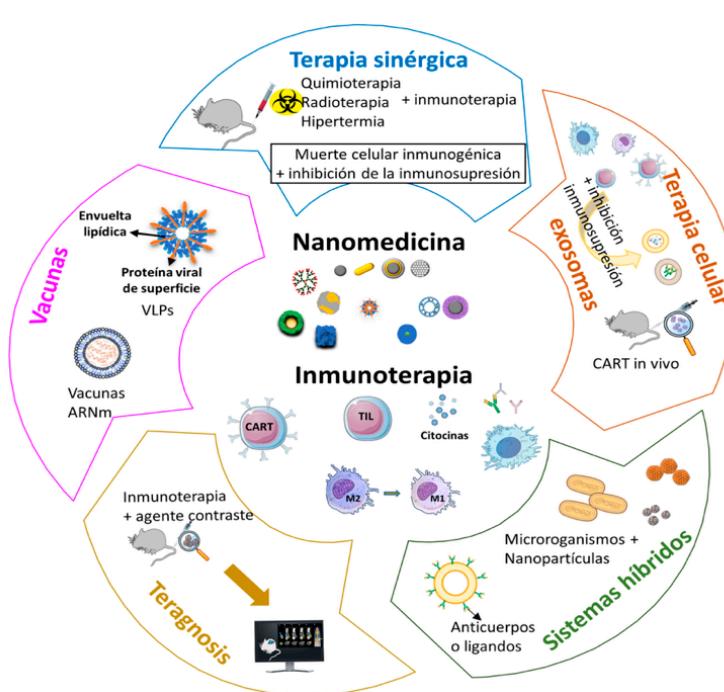


Figura 49. Impacto de la nanomedicina en la inmunoterapia frente al cáncer.

Además, se han desarrollado nanopartículas biomiméticas y sistemas nanotecnológicos funcionalizados que buscan mejorar la biodistribución y la eficacia clínica de la inmunoterapia. Sin embargo, persisten desafíos como la heterogeneidad del paciente, la complejidad del TME y la toxicidad sistémica, que impulsan la necesidad de seguir investigando y aplicando enfoques más novedosos. La investigación avanza hacia un mayor uso clínico de estos nanosistemas, que ya han demostrado ser eficaces en el campo de la quimioterapia. Es de esperar que las primeras aplicaciones en inmunoterapia puedan ser una realidad en los próximos años, siendo las vacunas de ARN una de las aplicaciones más avanzadas.

4.16. DESAFÍOS Y MANEJO DE LAS TOXICIDADES EN INMUNOTERAPIA

Alvaro Lasarte-Vivas, Juan José Lasarte, CIMA.

4.16.1. HISTORIA

Como ya se indicó, las primeras experiencias de inmunoterapia para el cáncer se remontan al siglo XIX con el trabajo de William Coley, que inyectaba a pacientes con cáncer, un cóctel de bacterias inactivadas (Toxina de Coley). Aunque sus resultados fueron variados, algunas remisiones sorprendentes llamaron la atención sobre el potencial del sistema inmunitario para combatir el cáncer. Ya entonces, William Coley observó efectos secundarios en algunos pacientes tras el tratamiento con sus "toxinas". Estos efectos incluían fiebre alta, dolor y síntomas similares a la gripe, que en algunos casos llegaron a ser severos. Sin embargo, en esa época, había una comprensión limitada de las respuestas inmunitarias y sus potenciales toxicidades, por lo que estos efectos no se documentaron de manera sistemática como se harían hoy. Coley ajustaba las dosis y combinaciones en un intento de maximizar los beneficios y minimizar las reacciones adversas, pero sus tratamientos no estaban estandarizados, lo que condujo a resultados variables y fue muy criticado por otros colegas.

A medida que se fueron desarrollando y aplicando tratamientos experimentales orientados a activar el sistema inmunitario, surgieron las primeras evidencias de sus posibles efectos adversos. Uno de los casos más documentados es el uso de los interferones y las interleucinas en las décadas de 1980 y 1990, donde se observó que podían inducir síntomas gripales severos, fatiga extrema y, en algunos casos, reacciones inflamatorias graves. La utilización de la citocina IL-2 mostró en los ensayos clínicos iniciales en pacientes con cáncer avanzado, una alta frecuencia del síndrome de fuga capilar, caracterizado por hipotensión, edema generalizado, oliguria y disfunción renal, así como toxicidad cardiovascular, alteraciones neurológicas-psiquiátricas, fiebre y toxicidad hematológica. Los estudios realizados a gran escala y tras pormenorizadas revisiones clínicas, establecieron el perfil de seguridad de algunas de estas citocinas, identificando los principales efectos adversos: neuropsiquiátricos, hematológicos, endocrinos y autoinmunes, como los principales limitantes de su uso en inmunoterapia.

Los estudios pioneros de la incorporación de AcMcs en la práctica clínica frente al cáncer evidenciaron posibles efectos adversos asociados a su utilización. Tras la aprobación de rituximab (anti-CD20) por la FDA en 1997, así como el desarrollo de otros anticuerpos como trastuzumab, cetuximab y bevacizumab, se han ido documentando reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, urticaria), síndrome de liberación de citocinas, toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia), infecciones oportunistas, toxicidad cardíaca (especialmente con trastuzumab), complicaciones pulmonares y eventos cutáneos, además de toxicidad neurológica y endocrina en el contexto de AcMcs frente a los puntos de control inmunitario (123).

Por otro lado, existen numerosos efectos adversos de los AcMcs relacionados con sus dianas específicas. En marzo de 2006, durante un estudio en humanos con TGN1412 (un AcMc superagonista específico de la molécula CD28), se presentó un síndrome de liberación de citocinas que puso en peligro la vida de los participantes (124), lo que resultó en una serie de recomendaciones para mejorar la seguridad de los estudios clínicos iniciales en humanos con AcMcs (123). Los efectos adversos de los anticuerpos variarán dependiendo de la diana contra la que se dirijan. Si los anticuerpos van encaminados a eliminar cánceres hematológicos derivados de linfocitos B o linfocitos T, el riesgo principal puede ser asociado a una inmunosupresión mediada por la pérdida de estas células. Por el contrario, si los anticuerpos van dirigidos a moléculas de puntos de control, como los altamente utilizados anti

PD1 o anti CTLA4 entre otros, los efectos adversos podrán estar asociados a una sobreactivación del sistema inmunitario.

Un escenario similar se presenta en las inmunoterapias basadas en la transferencia adoptiva de linfocitos T. Las primeras evidencias de toxicidad asociada a las inmunoterapias basadas en la transferencia adoptiva de linfocitos T (ACT), incluyendo TILs, TCR-T y CAR-T, identificaron cuatro tipos principales de efectos adversos: síndrome de liberación de citocinas (CRS), toxicidad neurológica (síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes o ICANS), complicaciones autoinmunitarias por reactividad cruzada con tejidos sanos (*on-target, off-tumor* y *off-target*), e infecciones graves secundarias a la inmunosupresión inducida por la quimioterapia preparatoria (125).

Estos ejemplos subrayan la necesidad de cuidadosas evaluaciones de seguridad y monitorización durante el desarrollo de terapias inmunitarias. Cada incorporación de una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento del cáncer, incluyendo vacunas, virus terapéuticos, nanopartículas...etc., requerirá un estudio exhaustivo y cuidadoso para evaluar posibles efectos adversos a corto y largo plazo, garantizando la seguridad y el beneficio de terapéutico

4.16.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Los tratamientos de inmunoterapia para el cáncer pueden asociarse a toxicidades inmunomediadas que afectan prácticamente a cualquier órgano o sistema. Las más frecuentes incluyen dermatitis (exantema, prurito), colitis (diarrea, dolor abdominal), hepatitis (elevación de transaminasas), neumonitis (disnea, tos), endocrinopatías (tiroiditis, hipofisitis, diabetes), y toxicidad hematológica. También pueden presentarse toxicidades menos comunes pero graves, como miocarditis, nefritis, neurotoxicidad (encefalopatía, convulsiones), y síndrome de liberación de citocinas.

El mecanismo principal es la activación excesiva del sistema inmunitario, con pérdida de tolerancia y ataque a tejidos sanos, lo que genera inflamación y daño autoinmunitario. En el caso de terapias celulares como CAR-T, el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias son eventos característicos y pueden ser potencialmente mortales. Las infecciones oportunistas pueden aumentar por el uso de inmunosupresores para tratar estas toxicidades.

TOXICIDADES ASOCIADAS A DIFERENTES MODALIDADES DE INMUNOTERAPIA

Anticuerpos. La toxicidad se produce principalmente por activación inmunitaria, hipersensibilidad y efectos *on-target/off-tumor*. Los anticuerpos pueden inducir reacciones agudas de hipersensibilidad como anafilaxia (tipo I), citopenias inmunomediadas (tipo II), vasculitis y enfermedad del suero (tipo III), y reacciones tardías cutáneas. Además, pueden desencadenar síndrome de liberación de citocinas (CRS) por activación masiva de células inmunitarias y liberación de mediadores inflamatorios, así como toxicidad específica de órgano por reconocimiento de antígenos compartidos entre tumor y tejido sano como es el caso de la cardiotoxicidad de los anticuerpos anti HER2 (trastuzumab/pertuzumab) (123).

Transferencia adoptiva de linfocitos T. La toxicidad más característica es el síndrome de liberación de citocinas, resultado de la activación y proliferación masiva de linfocitos T, con liberación de IL-6, IFN-γ y otras citocinas proinflamatorias. Esto puede causar fiebre, hipotensión y coagulopatía. Además, los linfocitos T pueden cruzar la barrera hematoencefálica y provocar neurotoxicidad (encefalopatía, convulsiones), denominada síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes o ICANS. Por otro lado, se observan toxicidades *on-target/off-tumor* cuando los linfocitos T atacan antígenos presentes en tejidos sanos, y toxicidad por linfodepleción previa (126).

Citocinas.

- *Interleucina 2 sistémica (IL-2):* El principal mecanismo es la activación global de linfocitos T y células NK, con liberación de citocinas que inducen el síndrome de fuga capilar (edema, hipotensión, disfunción renal), similar al shock séptico. La activación de neutrófilos y del sistema del complemento, contribuyen al daño endotelial y a la disfunción multiorgánica. Además, la estimulación sostenida de receptores de IL-2 puede alterar la homeostasis de células reguladoras y efectoras, favoreciendo autoinmunidad y toxicidad sistémica (127).
- *Interferones:* La activación de vías de señalización intracelular tras la unión de los interferones a sus receptores ubicuos en la superficie celular activa las quinasas Janus (JAK1, JAK2, Tyk2) y los factores de transcripción STAT, lo que induce la expresión de genes estimulados por interferón (ISGs) en prácticamente todos los tipos celulares, incluyendo neuronas y células hematopoyéticas. Esta activación sistémica explica la amplia gama de toxicidades observadas, como síntomas constitucionales, como mielosupresión, hepatotoxicidad y neurotoxicidad (128). La toxicidad neuropsiquiátrica y endocrina se atribuye a la interferencia de los interferones con la producción de citocinas proinflamatorias y la alteración de la función de neurotransmisores y hormonas. Como en el resto de las estrategias de inmunoterapia, la activación crónica de ISGs puede inducir autoinmunidad, favoreciendo la aparición de enfermedades autoinmunitarias como tiroiditis, diabetes tipo 1 y lupus, por afectación de la tolerancia inmunitaria.
- *Otras citocinas:* incluyen interleucina 12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 21 (IL-21), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [1-5]. Las toxicidades asociadas varían según la citocina empleada, pero incluyen cuadros de fiebre, escalofríos, hipotensión, hepatotoxicidad, mielosupresión, diarreas, erupción cutánea, citopenias o exacerbación de enfermedades autoinmunitarias. La selección de pacientes y la monitorización intensiva son esenciales para minimizar riesgos.

Vacunas. Las toxicidades asociadas al uso de vacunas antitumorales en inmunoterapia oncológica incluyen principalmente reacciones locales en el sitio de inyección (eritema, dolor, induración), fiebre, escalofríos, exantemas, síntomas constitucionales (fatiga, malestar general), y en menor frecuencia, fenómenos autoinmunes como tiroiditis, hepatitis, colitis, y endocrinopatías. En casos raros, pueden presentarse eventos graves como síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, y reacciones alérgicas sistémicas. La mayoría de los efectos adversos son leves y autolimitados, pero se requiere monitorización de función tiroidea, hepática, renal y hemograma durante el tratamiento. El manejo de toxicidades graves incluye suspensión de la vacuna y administración de inmunosupresores, principalmente corticosteroides.

Virus. Las toxicidades asociadas al uso de virus oncolíticos y virus recombinantes en el tratamiento del cáncer son, en general, leves y bien toleradas, pero pueden incluir efectos adversos por la respuesta inmunitaria o por el empleo de los virus. Los eventos más frecuentes son reacciones sistémicas que reflejan la activación inmunitaria tras la administración del virus y reacciones locales en el sitio de inyección. Los virus recombinantes pueden inducir reacciones autoinmunitarias o fenómenos de inflamación sistémica, aunque estos eventos son poco comunes en los ensayos clínicos llevados a cabo hasta ahora. Existe riesgo teórico de infección viral sistémica o diseminación en pacientes inmunocomprometidos, por lo que estos pacientes suelen ser excluidos de los ensayos clínicos. En el caso de virus con tropismo neuronal, como el herpesvirus recombinante, se han descrito casos raros de neurotoxicidad. Los avances en la ingeniería genética de estos virus han reducido significativamente este riesgo (59).

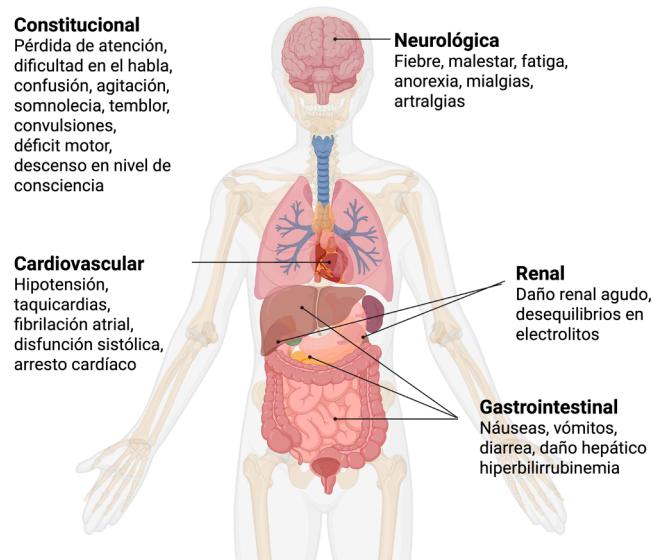


Figura 50. Posibles toxicidades causadas por una tormenta de citocinas.

4.16.3. PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de los desafíos, la perspectiva futura es optimista. La investigación actual se centra en (i) mejorar la especificidad de las terapias para reducir efectos secundarios fuera de la diana, (ii) desarrollar biomarcadores para predecir la respuesta del paciente y ajustar los tratamientos en consecuencia e (iii) implementar estrategias de manejo tempranas para las toxicidades conocidas, permitiendo a los pacientes beneficiarse de estas terapias con menos riesgos.

Existen guías clínicas específicas y actualizadas para el manejo de las toxicidades asociadas a los tratamientos de inmunoterapia, incluyendo las inmunomedidas ya comentadas, dermatitis, colitis, hepatitis, neumonitis, endocrinopatías, toxicidad hematológica, miocarditis, nefritis, neurotoxicidad y síndrome de liberación de citocinas. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha publicado recomendaciones para la identificación, evaluación y tratamiento de eventos adversos inmunomedidos relacionados con inhibidores de puntos de control inmunitario, terapias celulares y anticuerpos biespecíficos. Estas guías enfatizan la importancia de la detección precoz, la clasificación por gravedad y el abordaje multidisciplinario, incluyendo la consulta con especialistas según el órgano afectado (129).

En caso de aparición de toxicidades, el manejo inicial suele incluir la suspensión temporal de la inmunoterapia y el uso de corticosteroides sistémicos como primera línea en toxicidades de grado ≥ 2 . En casos refractarios o graves, se consideran inmunosupresores adicionales (por ejemplo, infliximab para colitis, tosilizumab para síndrome de liberación de citocinas). Las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) también ofrecen algoritmos específicos para cada tipo de toxicidad, con recomendaciones sobre monitorización, criterios de hospitalización y reintroducción de la inmunoterapia tras resolución del evento (130, 131).

La inmunoterapia ha abierto un nuevo horizonte en el tratamiento de diversas enfermedades, y aunque las toxicidades plantean desafíos significativos, los esfuerzos continuos en investigación y desarrollo prometen un futuro en el que los tratamientos sean tanto efectivos como seguros para los pacientes.

4.17. CONCLUSIONES

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y, aunque es evidente el gran progreso que se ha realizado en el tratamiento de distintos tipos de cáncer en los últimos años, los recursos terapéuticos disponibles actuales sólo permiten asegurar una supervivencia aproximada de cinco años del diagnóstico de la enfermedad en el 40% de los pacientes. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de nuevas opciones terapéuticas. En los últimos veinte años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y patológicos del cáncer, y se han descrito múltiples estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad que la de los fármacos que se usan actualmente. La idea de utilizar el sistema inmunitario frente al cáncer se debe a las propiedades que presenta este sistema, supervivencia y capacidad proliferativa de las células que lo componen, capacidad de responder frente a la aparición de células tumorales produciendo su lisis celular, y capacidad de proteger el organismo de recidivas debido a la generación de células memoria.

Desde la primera inmunoterapia anti-tumoral del Dr. Coley a finales del siglo XIX, los hitos más importantes conseguidos para el tratamiento antitumoral han sido la utilización de células dendríticas, descubiertas en 1973, el desarrollo de receptores de antígeno químéricos (CARs) en 1989, la generación de antígenos tumorales por clonación en 1991 y la identificación del primer punto de control inmunitario, CTLA-4, en 1995. La utilización de anticuerpos que bloquean esta molécula demostró inicialmente en estudios experimentales el gran valor terapéutico como tratamiento antitumoral en modelos animales inmunizados y tratados con anti-CTLA4. Posteriormente, los buenos resultados clínicos, iniciados en el año 2000, revolucionaron la forma de combatir el cáncer y abrieron una nueva línea de investigación de nuevos fármacos inmunomoduladores frente al cáncer.

Estos fármacos son los nuevos AcMcs que bloquean o activan moléculas que regulan la respuesta inmunológica. Estos anticuerpos antagonistas o agonistas están dirigidos frente a moléculas que inhiben la respuesta antitumoral como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, LAG-3, IDO1, B7-H3, B7-H4, VISTA, ICOS, KIR y TIGIT, o frente a moléculas que actúan como moléculas de coestímulo y potencian la respuesta inmunitaria como OX40, 4-1BB y GITR.

A pesar de los resultados tan prometedores de estos anticuerpos, hay un porcentaje alto de pacientes que no se benefician de estos tratamientos, por lo que muchos investigadores han propuesto nuevas estrategias frente al cáncer utilizando diferentes anticuerpos que potencien la respuesta antitumoral o combinando estos anticuerpos con diferentes terapias, como las vacunas, la quimioterapia, radioterapia, los fármacos epigenéticos y fármacos específicos que inhiben el crecimiento tumoral.

En los últimos años, la terapia celular basada en el uso de células CAR-T, CAR-NK, TILs o TCR-Tg están constituyendo una nueva revolución en el tratamiento de algunos tipos de tumores. Sin embargo, los resultados de estos tratamientos en muchos tipos de tumores sólidos y hematológicos están resultando todavía bastante discretos. Los CART han mostrado resultados muy esperanzadores en algunos tipos de tumores hematológicos como la leucemia linfática aguda o el mieloma, aunque los porcentajes de recaídas a largo plazo todavía son elevados. Las terapias TIL han mostrado resultados sorprendentes en pacientes con melanomas, refractarios a otras terapias, pero su aplicación a otros tipos de tumores es todavía un desafío. Queda un largo camino por recorrer que probablemente pase por la comprensión del complejo microambiente tumoral que presenta barreras físicas químicas y celulares formidables para el sistema inmunitario y que constituyen un reto para los próximos años. Tal vez la eficacia de estas terapias pase por su integración y combinación con: inhibidores de células T reguladoras, células mieloides supresoras, fármacos epigenéticos o estrategias de terapias dirigidas y quimioterapias, sin perder de vista, los posibles efectos tóxicos que puedan generar. En algunos casos, estamos empezando a ver sinergias que no solo combaten más efectivamente el cáncer, sino que también pueden prevenir su recurrencia.

Además, la viroterapia emerge como una estrategia fascinante, utilizando virus modificados para atacar selectivamente a las células cancerosas, complementando otras modalidades de tratamiento.

Evidencias de estudios recientes sugieren que estas combinaciones pueden ofrecer respuestas más duraderas en pacientes que antes tenían pocas opciones. Al integrar estas innovaciones con tratamientos convencionales como la quimioterapia y la cirugía, se está forjando un camino hacia terapias más personalizadas y efectivas.

Es posible que la clave esté en adaptar estas estrategias a las necesidades únicas de cada paciente, maximizando la probabilidad de éxito y ampliando las fronteras de lo posible en la inmunoterapia del cáncer.

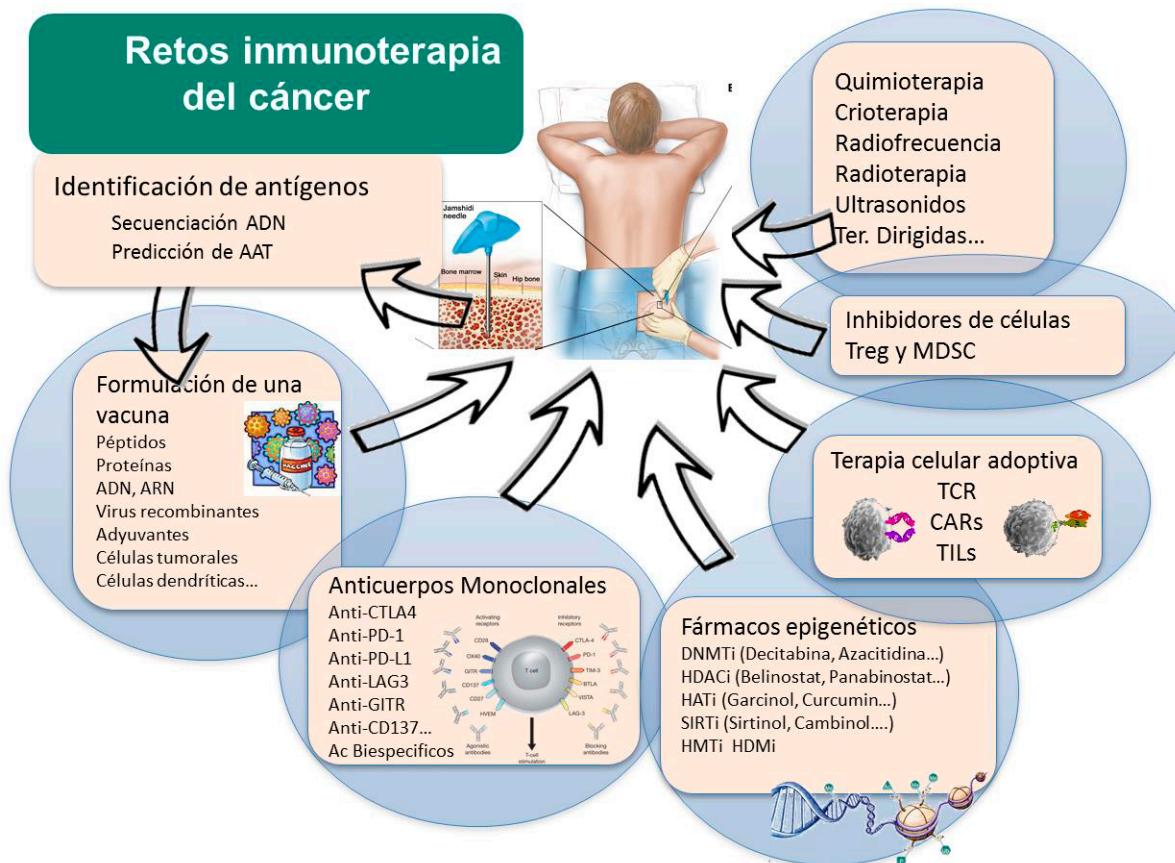


Figura 51. Retos de la Inmunoterapia del cáncer y posibles terapias combinadas





5. GLOSARIO DE TÉRMINOS

4.1BB	CD137
AcMc	Anticuerpo monoclonal
ADCC	Citotoxicidad dependiente de anticuerpo, del inglés, <i>antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AdO	Adenovirus oncolítico
Ag	Antígeno
Alfa FP	Alfa fetoproteína
Arg	Arginina
ARN	Ácido ribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico mensajero
ARNsg	ARN sugbenómico
ATP	Adenosin trifosfato
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BCR	Receptor específico de la célula B, del inglés, <i>B cell receptor</i>
BITE	Activador de célula T biespecífico, del inglés, <i>bispecific T cell engager</i>
BRAF	Gen humano que codifica la proteína B-Raf
BsAb	Anticuerpo biespecífico, del inglés, <i>bispecific antibody</i>
CAFs	fibroblastos asociados a cáncer, del inglés, <i>cancer associated fibroblasts</i>
CAR	Receptor de antígeno quimérico, del inglés, <i>chimeric antigen receptor</i>
CCR	Receptor de quimiocinas CC
CD	Grupo de diferenciación por anticuerpos, del inglés, <i>cluster of differentiation</i>
CD4+	Linfocitos T helper CD4+
CD8+	Linfocito T citotóxico CD8+
cDC	Célula dendrítica convencional
CG	Línea germinal del cáncer, del inglés, <i>cancer germline</i>
ChAdOx1	Adenovirus de chimpancé de la Universidad de Oxford

CLRs	Receptores tipo lectina C, del inglés, <i>C-leptin receptors</i>
cMoP	Precursor común de monocitos
COVID	Enfermedad producida por el coronavirus SARS-COV-2, del inglés, <i>coronavirus disease</i>
COX2	Ciclooxygenasa 2
CSF-1	Factor estimulante de colonias-1, del inglés, <i>colony stimulating factor-1</i>
CSF-R	Receptor del factor estimulante de colonias 1
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo, del inglés, <i>connective tissue growth factor</i>
CTLA-4	Antígeno 4 de linfocito T citotóxico, del inglés, <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> .
CXCL12	Quimiocina derivada de células del estroma
CXCR	Receptor de quimiocinas CXC
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daño, del inglés, <i>danger-associated molecular patterns</i>
DC	célula dendrítica, del inglés, <i>dendritic cell</i>
DC1	Célula dendrítica tipo 1
DC2	Célula dendrítica tipo 2
DC3	Célula dendrítica tipo 3
DCP	Progenitor común de células dendríticas
EBV	Virus de Epstein Barr, del inglés, <i>Epstein Barr virus</i>
ECM	Matriz extracelular, del inglés, <i>extracellular matrix</i>
EGF	Factor de crecimiento epidérmico, del inglés, <i>epidermal growth factor</i>
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico, del inglés, <i>epidermal growth factor receptor</i>
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EMT	Transición epitelio-mesénquima, del inglés, <i>epithelial-mesenchymal transition</i>
Fab	Fragmento del anticuerpo de unión al antígeno, del inglés, <i>fragment antigen binding</i>
FAS	Receptor proteico que inicia la Muerte celular programada (Apoptosis)
FAS-L	Ligando del FAS
Fc	Fragmento del anticuerpo cristalizable, del inglés, <i>fragment crystallizable region</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> de Estados Unidos
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos, del inglés, <i>fibroblast growth factor</i>
GM-CSF	Factor estimulante de las colonias granulo-monocíticas, del inglés, <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i> .
GMP	Buenas prácticas de fabricación, del inglés, <i>Good Manufacturing Practices</i>

HAMA	Anticuerpos humanos frente a anticuerpos de ratón, del inglés, <i>human antibodies anti-mouse antibodies</i>
HARA	Anticuerpos humanos frente a anticuerpos de rata, del inglés, <i>human antibodies anti-rat antibodies</i>
HBV	Virus de la hepatitis B, del inglés, <i>hepatitis B virus</i>
HER/neu	Proto-oncogene Neu
HGF	Factor de crecimiento de hepatocito, del inglés, <i>hepatocyte growth factor</i>
HIF	Factor inducible por hipoxia, del inglés, <i>hypoxia inducible factor</i>
hiPSCs	Células humanas progenitoras pluripotentes inducidas, del inglés, <i>human induced pluripotent stem cells</i>
HLA	Complejo principal de histocompatibilidad humano, del inglés, <i>human leukocyte antigen</i>
HPV	Virus del papiloma humano, del inglés, <i>human papilloma virus</i>
HSV-1	virus del herpes simplex 1, del inglés, <i>herpes simplex virus 1</i>
ICE	Activador de células inmunitarias, del inglés, <i>immune cell engager</i>
ICI	Inhibidor de los puntos de control inmunitario, del inglés, <i>immune check point inhibitor</i>
ICOS	Coestimulador inducible, del inglés, <i>inducible co-stimulator</i>
IDO	Enzima indoleamina 2-3 deoxygenasa
IFN-a	Interferon alfa
IFN-g	Interferon gama
IGF	Factor de crecimiento insulínico, del inglés, <i>insulin growth factor</i>
IL	Interleucina
ITAMs	Secuencias inhibidoras basadas en receptor de tirosina, del inglés, <i>immunoreceptor tyrosine-based activation motif</i> .
ITRs	Repeticiones terminales invertidas, del inglés, <i>inverted terminal repeats</i> .
JAK	Del inglés, <i>Janus kinase</i>
KiH	Heterodimerización de las cadenas pesadas, del inglés, <i>Knob into Hole</i>
KIR	Receptor inhibitorio de células NK, del inglés, <i>killer cell immunoglobulin like receptor</i>
KIT	Proteína transmembrana con actividad tirosin-quinasa
LAG-3	Gen de activación linfoцитaria 3, del inglés, <i>Lymphocyte-activation gene 3</i>
LAK	Linfocitos citotóxicos activados por citocinas, del inglés, <i>Lymphokine-Activated Killer cell</i>
LNPs	Partículas lipídicas, del inglés, <i>lipid nanoparticles</i>
M1	Macrófago tipo 1
M2	Macrófago tipo 2
MAGE-1	Antígeno asociado a melanoma

MCP-1	Proteína 1 quimioatrayente de monocito, del inglés, <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDCS	Células mieloídes supresoras, del inglés, <i>Myeloid-derived suppressor cells</i>
MHC	Complejo principal o mayor de histocompatibilidad, del inglés, <i>major histocompatibility complex</i>
MIF	Factor inhibidor de la migración de macrófagos, del inglés, <i>macrophage migration inhibitory factor</i>
moDC	Células dendríticas derivadas de monocitos, del inglés, <i>monocyte- derived dendritic cells</i>
neoAgs	Neoantígenos
NFAT	Factor Nuclear de Células T Activadas, del inglés, <i>nuclear factor of activated T cells</i>
NK	Linfocitos asesinos naturales, del inglés, <i>Natural killer</i>
NKCE	Activador de células NK, del inglés, <i>NK Cell Engager</i>
NLRs	Receptores tipo NOD, del inglés, <i>NOD-like receptors</i>
NOS	Enzima óxido nítrico sintasa, del inglés, <i>nitric oxide synthasa</i>
OX40	Proteína de la superfamilia del receptor de TNF
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos, del inglés, <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PD1	Proteína de muerte programada, del inglés, <i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
pDC	Célula dendrítica plasmocitoide, del inglés <i>plasmocytoid dendritic cell</i>
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas, del inglés, <i>Platelet-derived growth factor</i>)
PD-L1	Ligando 1 de la proteína de muerte programada, del inglés, <i>Programmed Cell Death Protein 1-ligand</i>
pg100	Glicoproteína 100 (antígeno de melanoma)
PGE-2	Prostaglandina E-2
PRRS	Receptores de reconocimiento de patrones, del inglés, <i>pathogen recognition receptors</i>
PSA	Antígeno prostático específico, del inglés, <i>prostatic specific antigen</i>
Rb	Retinoblastoma
RecTK	Receptores tirosin-quinasa
REINCA	Red de Inmunoterapia del cáncer
RFc	Receptor para el fragmento Fc (cristalizable) de los anticuerpos
RLRs	Receptores tipo RIG del inglés, <i>RIG like receptors</i>
scFv	Fragmento variable de cadena única, del inglés, <i>single chain fragment variable</i>
SDF-1	Factor 1 derivado de células del stroma, del inglés, <i>stromal derived factor-1</i>
TAA	Antígeno asociado al tumor, del inglés, <i>tumor associated antigen</i>
TAM	Macrófago asociado a tumor, del inglés, <i>tumor associated macrophage</i>
TAP 1-2	Proteínas 1-2 transportadoras de péptidos

Tc	Linfocito T citotóxico CD8+
tCD	Células dendríticas transicionales
TCE	Activador de células T, del inglés, <i>T cell engager</i>
TCR	Receptor específico de la célula T, del inglés, <i>T cell receptor</i>
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta, del inglés, <i>tumor growth factor beta</i>
Th	Linfocito T colaborador, del inglés, <i>T helper</i>
TH1	Linfocito T helper tipo1
TH2	Linfocito T helper tipo 2
Thf	Linfocito T helper folicular
TILs	Linfocitos infiltrantes de tumor, del inglés, <i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
TIM-3	Proteína 3- portadora de dominio de mucina
TLRs	Receptores tipo Toll, del inglés, <i>Toll like receptors</i>
TME	Microambiente tumoral
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRAIL	Ligando inducido por apoptosis relacionado con el TNF, del inglés, <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
Treg	Linfocito T regulador
Trp	Triptófano
TSA	Antígeno específico de tumor, del inglés, <i>tumor specific antigen</i>
TsAb	Anticuerpo triespecífico, del inglés, <i>trispecific antibody</i>
UTR	Regiones no traducidas de genes virales, del inglés, <i>untranslated regions</i> .
VEEV	Virus de la encefalitis equina venezolana
VEGF	Factor de crecimiento epidérmico vascular, del inglés, <i>vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR2	Receptor tipo 2 del VEGF
VEs	Vesículas extracelulares
VHS	Virus del herpes simple
VO	Virus oncolítico







6. ANEXOS

6.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER.

Aura Muntasell (IMIM, Barcelona).

La incidencia de cáncer en España para 2025 según los datos estimados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) es de 296.103 nuevos casos, de los que 166.513 se diagnostican en hombres y 129.590 en mujeres (132). Los tumores más frecuentes para la población general son el cáncer de mama, seguido del de pulmón, próstata, colon y el cáncer de vejiga urinaria. Según las previsiones demográficas y las proyecciones que se usan en los informes de REDECAN/SEOM, en 2040 se espera que la incidencia de nuevos casos en España alcance los 340.000-341.000 casos.

En España, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades del sistema circulatorio y se estima que 3 de cada 10 muertes en hombres y 2 de cada 10 en mujeres son atribuibles al cáncer.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo. A nivel global, los tumores responsables de mayor mortalidad incluyen los de pulmón, hígado, gástrico, colorrectal, mama y esófago. Las estimaciones más recientes a nivel global son para 2022, en el que estimaron 20 millones de nuevos casos y 9'7 millones de muertes relacionadas con el cáncer en el mundo (133). Sin embargo, pese a que la cifra de mortalidad es muy elevada, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado de forma continua en los últimos años, gracias a nuevos tratamientos y al diagnóstico precoz de algunos tumores.

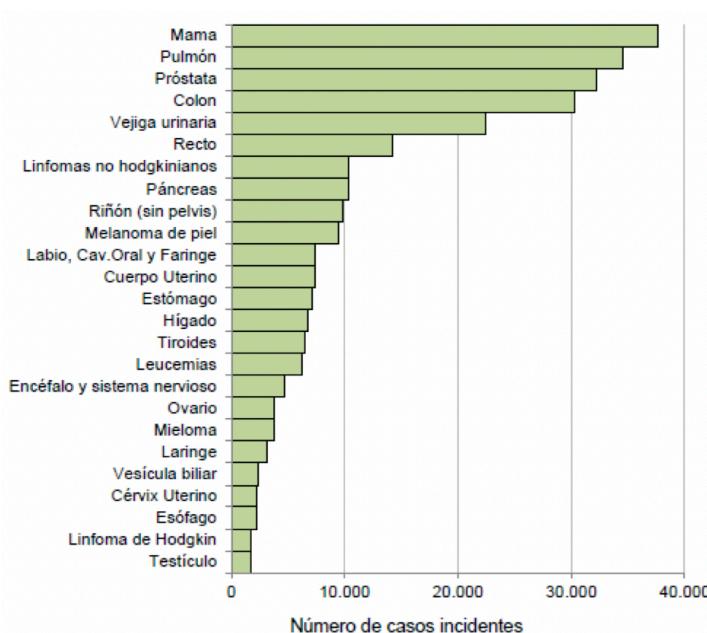


Figura 52. Número estimado de la incidencia de los distintos tumores en España por tipo tumoral, 2025. Ambos sexos.

6.2. CIEN ENSAYOS CLÍNICOS DE INMUNOTERAPIA (INTERNACIONAL)

Aunque la tasa de curación para la mayoría de los tumores se ha incrementado en décadas recientes, la enfermedad reincidente o metastásica permanece aún difícil de combatir.

En los últimos años se han iniciado un número muy importante de ensayos clínicos de inmunoterapia, que nos permiten albergar un futuro esperanzador para el tratamiento de cánceres para los que todavía no hay una cura. En la siguiente tabla se resume la actividad en esta área con la descripción de 100 ensayos activos en este momento utilizando diferentes modalidades de inmunoterapia. La esperanza de todos los actores, que de una manera u otra participan en este esfuerzo titánico es que algunas de estas terapias ofrezcan esperanza a los pacientes con cáncer y sus familias.



NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT05684276	DUMAS: Neo-Adjuvant Immunotherapy for Pancoast Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05684276	NSCLC Pancoast Tumor	Fundación GECP
NCT05775159	Study of Novel Immunomodulators as Monotherapy and in Combination With Anticancer Agents in Participants With Advanced Hepatobiliary Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05775159	Hepatocellular Carcinoma Biliary Tract Cancer	AstraZeneca
NCT06680739	Single cEll pRofiling PErsistance To ImmuNoTherapy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06680739	Colorectal Cancer Endometrial Cancer	Vall d'Hebron Institute of Oncology
NCT05155332	A Study to Test Different Doses of BI 1831169 Alone and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in People With Different Types of Advanced Cancer (Solid Tumors)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05155332	Solid Tumors	Boehringer Ingelheim
NCT05118789	A Study of Zidesamtinib (NVL-520) in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors Harboring ROS1 Rearrangement (ARROS-1)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05118789	Locally Advanced Solid Tumor Metastatic Solid Tumor	Nuvalent Inc.
NCT05086692	A Beta-only IL-2 ImmunoTherapy Study	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086692	Advanced Solid Tumor s	Medicenna Therapeutics, Inc.
NCT04056247	Predicting Responsiveness in Oncology Patients Based on Host Response Evaluation During Anti Cancer Treatments	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056247	Stage IV Non-small Cell Lung Cancer Stage IV Malignant Melanoma Stage IV Small Cell Lung Cancer Stage III Malignant Melanoma	OncoHost Ltd.
NCT03767075	A Modular Multi-Basket Trial to Improve Personalized Medicine in Cancer Patients (Basket of Baskets)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767075	Advanced Solid Tumor	Vall d'Hebron Institute of Oncology
NCT05083481	A Study of ASP1570 Alone or in Combination With Pembrolizumab or Standard Therapies in Adults With Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083481	Advanced Solid Tumors	Astellas Pharma Global Development, Inc.
NCT055337922	13LUNG: Integrative Science, Intelligent Data Platform for Individualized LUNG Cancer Care With Immunotherapy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT055337922	Non Small Cell Lung Cancer Lung Cancer Metastatic Lung Cancer, Nonsmall Cell Lung Adenocarcinoma	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale del Tumore, Milano
NCT03965468	Immunotherapy, Chemotherapy, Radiotherapy and Surgery for Synchronous Oligo-metastatic NSCLC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03965468	Non-small Cell Lung Cancer Stage IV Oligometastasis	ETOP IBCSG Partners Foundation
NCT04958720	Spanish Registry of Esophagogastric Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958720	Esophageal Cancer Gastric Cancer	Fund.Sociedad Española de Oncología Médica

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT05384626	A Study of Nekladrakib (NVL-655) in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors Harboring ALK Rearrangement or Activating ALK Mutation (ALKOLVE-1)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384626	Locally Advanced Solid Tumor Metastatic Solid Tumor	Nuvalent Inc.
NCT06132958	Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) in Post Platinum and Post Immunotherapy Endometrial Cancer (MK-2870-005)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06132958	Endometrial Cancer	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT06465329	A Study of Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Cemiplimab Plus Chemotherapy Plus Other Cancer Treatments for Adult Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465329	Non-Small Cell Lung Cancer	Regeneron Pharmaceuticals
NCT05063565	TheraSphere With Durvalumab and Tremelimumab for HCC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063565	Hepatocellular Carcinoma	Boston Scientific Corporation
NCT05544929	A Study of Safety and Efficacy of KFA115 Alone and in Combo With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05544929	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Cutaneous Melanoma Carcinoma, Renal Cell Carcinoma, Ovarian Epithelial Nasopharyngeal Carcinoma Thymic Anal Cancer ...	Novartis Pharmaceuticals
NCT06062420	A Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations as First-Line Treatment in Participants With PD-L1 Positive Recurrent/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck- GALAXIES H&N-202	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420	Neoplasms, Head and Neck	GlaxoSmithKline
NCT05676931	Study With Various Immunotherapy Treatments in Participants With Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676931	Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Gilead Sciences
NCT04589845	Tumor-agnostic Precision Immuno-oncology and Somatic Targeting Rationale for You (TAPISTRY) Platform Study	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589845	Solid Tumors	Hoffmann-La Roche
NCT05856981	Phase 1 Study Evaluating the Safety and PK of ADU-1805 in Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856981	Solid Tumor, Adult Metastatic Solid Tumor Refractory Cancer	Sairopa B.V.
NCT07106762	Phase 2/3 Trial of Izalontamab Brengitecan vs Platinum-based Chemotherapy for Metastatic Urothelial Cancer With Disease Progression	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07106762	Urothelial Cancer	Bristol-Myers Squibb
NCT05232916	Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HER2/Neu Peptide GLS1-100 (GP2 + GM-CSF) in HER2/Neu Positive Subjects	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05232916	Breast Cancer	Greenwich LifeSciences, Inc.

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT06567782	A Study of Neoadjuvant Dostarlimab Plus Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPEOX) Vs CAPEOX With Previously Untreated T4N0 or Stage III Mismatch Repair Proficient (MMRP)/ Microsatellite Stable Colon Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06567782	Neoplasms, Colon	GlaxoSmithKline
NCT06219317	Immunotherapy Consolidation After Radical Treatment of Synchronous Oligo-metastatic NSCLC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06219317	NSCLC Stage IV	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC
NCT06534190	CD8 PET Imaging in Metastatic Solid Tumours	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06534190	Locally Advanced Solid Tumor	University Medical Center Groningen
NCT05219435	Study of NIVOLUMAB/PILIMUMAB Maintenance in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05219435	Urothelial Cancer	Spanish Oncology Genito-Urinary Group
NCT06486441	Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Endometrial Cancer After Platinum-Based Chemotherapy and Immunotherapy (ASCENT-GYN-01/GOG-3104/ENGOT-en26)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486441	Endometrial Cancer	Gilead Sciences
NCT06133517	Perioperative Immunotherapy Combined With Sacituzumab Govitecan in Muscle Invasive Bladder Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06133517	Urothelial Bladder Carcinoma	Fundación para el Progreso de la Oncología en Cantabria
NCT04379596	Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596	Gastric Cancer	AstraZeneca
NCT05537740	A First-in-human Study to Learn How Safe the Study Drug BAY3375968, an Anti-CCR8 Antibody, is, When Given Alone or in Combination With Pembrolizumab, How it Affects the Body, How it Moves Into, Through, and Out of the Body, and to Find the Best Dose in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05537740	Advanced Solid Tumors	Bayer
NCT06078384	Pembrolizumab and Chemotherapy Treatment or no Treatment Guided by the Level of TILs in Resected Early-stage TNBC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06078384	Triple-negative Breast Cancer	UNICANCER
NCT05117755	Towards A Better Paradigm for Head and Neck Cancer Treatment Applying Artificial Intelligence. HNC-TACTIC.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05117755	Head and Neck Cancer	Savana Research

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT0162572	Phase 1b/2 Platform Study of Select Immunotherapy Combinations in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162572	Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Servier Bio-Innovation LLC
NCT04929223	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Targeted Therapies in Subpopulations of Patients With Metastatic Colorectal Cancer (INTRINSIC)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04929223	Metastatic Colorectal Cancer	Hoffmann-La Roche
NCT01704716	High Risk Neuroblastoma Study 1.8 of SIOP-Europe (SIOPEN)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01704716	Neuroblastoma	St. Anna Kinderkrebsforschung
NCT02817633	A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02817633	Neoplasms	Tesaro, Inc.
NCT06833073	A Clinical Study of Intismelan Autogene (V940) and BCG in People With Bladder Cancer (V940-011/INTERpath-011)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833073	Urinary Bladder Neoplasms Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms Carcinoma in Situ	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT06780137	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Gocatamig (MK-6070) and finatamab Deruxtecan (I-DXd) in Participants With Relapsed/Refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (MK-6070-002)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780137	Small Cell Lung Cancer	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT05952310	Clinical Trial of Infusion of Activated NK Cells for the Treatment of Sarcomas	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952310	Malignant Sarcoma	Antonio Pérez Martínez
NCT06792695	A Study of Novel Study Interventions and Combinations in Participants With Colorectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06792695	Metastatic Colorectal Cancer	AstraZeneca
NCT07018947	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab and Bevacizumab as Neoadjuvant Plus Adjuvant Treatment in HCC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07018947	Resectable Hepatocellular Carcinoma	Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica
NCT04740424	FS222 First in Human Study in Patients With Advanced Malignancies	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740424	Advanced Cancer Metastatic Cancer	invoX Pharma Limited
NCT05522660	Immunotherapy or Targeted Therapy With or Without Stereotactic Radiosurgery for Patients With Brain Metastases From Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05522660	Non-Small Cell Lung Cancer Melanoma	ETOP IBCSG Partners Foundation

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT04686305	Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+, Non-squamous NSCLC	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT04686305	Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	AstraZeneca
NCT06698042	A Clinical Study of Pembrolizumab (+) Bevacizumab Afra (MK-3475A) to Treat Newly-diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475A-F84)	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06698042	Lung Cancer Non-Small Cell Lung Cancer	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT04884282	Efficacy of Tedopi Plus Docetaxel or Tedopi Plus Nivolumab as Second-line Therapy in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Progressing After First-line Chemo-immunotherapy (Combi-TED)	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT04884282	Metastatic Non Small Cell Lung Cancer	Fondazione Ricerca Traslazionale
NCT06960577	Perioperative Durvalumab With Neoadjuvant ddMVAC or Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (NIAGARA-2)	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06960577	Urinary Bladder Neoplasms Immune Checkpoint Inhibitors Methotrexate Vinblastine - Doxorubicin Cisplatin Gemcitabine	AstraZeneca
NCT06731907	A Study of Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Combination With Additional Treatments for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06731907	Non-small Cell Lung Cancer	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT02715284	Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT02715284	Neoplasms	Tesaro, Inc.
NCT04612751	Phase 1b Study of Dato-DXd in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT04612751	Advanced or Metastatic NSCLC	AstraZeneca
NCT06931717	A Clinical Study to Assess the Efficacy of Adjuvant Immunotherapy With Cemiplimab in Patients With Surgically Removed Non-small Cell Lung Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06931717	Non-Small Cell Lung Cancer	ETOP IBCSG Partners Foundation
NCT06540391	A Phase 1b Trial to Evaluate Safety of MB097 in Combination with Pembrolizumab in Melanoma Patients	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06540391	Melanoma	Microbiotica Ltd

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT05592626	A Study of a Selective T Cell Receptor (TCR) Targeting, Bifunctional Antibody-fusion Molecule STAR0602 in Participants With Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05592626	Advanced Solid Tumors Genital Neoplasm, Female Urogenital Neoplasms Lung Neoplasm Neoplasms by Site Papillomavirus Infection Epstein-Barr Virus Infections Carcinoma Neoplasms Vulvar Neoplasms Vulvar Diseases Abdominal Neoplasm	Marengo Therapeutics, Inc.
NCT06109779	Rilvestomig + Chemotherapy as Adjuvant Therapy for Biliary Tract Cancer After Resection (ARTEMIDE-Biliary01)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06109779	Biliary Tract Cancer	AstraZeneca
NCT05448846	Exercise Program for Colorectal Older Patients	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05448846	Colorectal Neoplasms Aged	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
NCT06896890	Cisplatin (CIS) Administered As Dry Powder for Inhalation (DPI) in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06896890	NSCLC (advanced Non-small Cell Lung Cancer) Stage IV Lung Cancer	Inhataarget Therapeutics
NCT06634199	Study of Antitumor Immune Response After cCRT and IO Treatment in Non-resectable III Stage NSCLC Patients	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06634199	Non-small Cell Lung Cancer Stage III PDL1 Gene Mutation	Fundación GECP
NCT06305767	A Clinical Study of Intismirman Autogene (V940) Treatment and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer (V940-005/INTERpath-005)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06305767	Bladder Cancer	Merck Sharp & Dohme LLC
NCT06467357	Phase 3 Study of T-DXd and Rilvestomig Versus Soc in Advanced HER2-expressing Biliary Tract Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467357	Biliary Tract Cancer	AstraZeneca
NCT05692999	Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low dose in Non-squamous Lung Cancer: a Non-inferiority Study	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05692999	Metastatic Non-squamous Lung Cancer	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
NCT03394365	Tabelecluzel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Participants With Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) After Failure of Rituximab or RituXimab and Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03394365	Epstein-Barr Virus+ Associated Post-transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLD) Solid Organ Transplant Complications Lymphoproliferative Disorders Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant	Pierre Fabre Medicament
NCT04221542	Study of AMG 509 in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221542	Prostate Cancer	Amgen

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT06190951	A Trial to Learn if Fianlimab and Cemiplimab Are Safe and Work Better Than Anti-PD1 Alone in Adult Participants With Resectable Stage 3 or 4 Melanoma	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06190951	Melanoma	Regeneron Pharmaceuticals
NCT06989112	DESTINY-Endometrial01: A Phase III Study of Trastuzumab Duxertecan Plus Rilvestomig or Pembrolizumab as First-Line Treatment of HER2-Expressing (IHC 3+/2+) Mismatch Repair Proficient (pMMR) Endometrial Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06989112	Endometrial Cancer	AstraZeneca
NCT06431633	Study of Treatment With Sacituzumab and Zimberelimab for Patients With Lung Cancer Confined to the Chest and Previously Operated on Who Were Not Disease-free.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431633	Lung Diseases Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Resectable Lung Non-Small Cell Carcinoma	Fundación GECP
NCT06879717	A Study of Roginolisib (IOA-244) in Combination With Dostarlimab With or Without Docektaxel in Metastatic Non Small-cell Lung Cancer Patients	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06879717	Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Advanced Non Squamous NSCLC	iOnctura
NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005	Metastatic Breast Cancer	Hoffmann-La Roche
NCT06490536	The Sagittarius Trial	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06490536	Colon Cancer Stage II Colon Cancer Stage III	IFOM ETS - The AIRC Institute of Molecular Oncology
NCT06890598	Study of Olomorabib (LY3537982) in Combination With Standard of Care in Participants With Resected or Unresectable KRAS G12C-mutant Non-Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06890598	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Eli Lilly and Company
NCT05396833	Study of Tuvusertib (M1774) in Combination With DNA Damage Response Inhibitor or Immune Checkpoint Inhibitor	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396833	Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors	EMD Serono Research & Development Institute, Inc.
NCT05718323	Niraparib Added to Anti-PD-L1 Antibody Maintenance in SIFN11-positive, Extensive-disease SCLC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718323	SCLC,Extensive Stage SIFN11-positive	ETOP IBCSG Partners Foundation
NCT05557591	A Trial to Learn How the Cancer Vaccine BNT116 in Combination With Cemiplimab Works and How Safe the Combination Is in Adults With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557591	Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Regeneron Pharmaceuticals

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT0711195	Feasibility of ONCOhabitats for Surgical and Treatment Planning in IDH-Wildtype Glioblastoma (SINUE)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT0711195	Glioblastoma IDH (Isocitrate Dehydrogenase) Wildtype	Juan M Garcia-Gomez
NCT05131022	A Study of NX-5948 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131022	Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Follicular Lymphoma (FL) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Marginal Zone Lymphoma (MZL) ...	Nurix Therapeutics, Inc.
NCT04554914	A Study to Evaluate Tabeleclucel in Participants With Epstein-barr Virus-associated Diseases	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554914	Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Diseases EBV+ Lymphoproliferative Disease With Primary Immunodeficiency (EBV+ PID LPD) EBV+ Lymphoproliferative Disease With Acquired (Non-congenital) Immunodeficiency (EBV+ AID LPD) EBV+ ...	Atara Biotherapeutics
NCT05549297	Tebentafusp Regimen Versus Investigator's Choice in Previously Treated Advanced Melanoma (TEBE-AM)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05549297	Advanced Melanoma	Immunocore Ltd
NCT04920617	DPX-Survivac and Pembrolizumab With and Without Intermittent Low-Dose Cyclophosphamide, in Subjects With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04920617	Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	ImmunoVaccine Technologies, Inc. (IVT Inc.)
NCT06116786	A Study of JNJ-86974680 in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06116786	Carcinoma, Non-small-Cell Lung	Johnson & Johnson Enterprise Innovation Inc.
NCT05846516	A Study to Evaluate ATP150/ATP152, VSV-GP154 and Ezabenlimab in Patients With KRAS G12D/G12V Mutated PDAC (KISIMA-02)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05846516	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	Amal Therapeutics
NCT06875310	A Study of Adagrasib Plus Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation (KRYSSTAL-4)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06875310	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Mirati Therapeutics Inc.
NCT05661188	Tiragolimumab Atezolizumab and Chemoradiotherapy in Localized Anal Carcinoma (TIRANUS)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661188	Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal	Grupo Espanol Multidisciplinario del Cancer Digestivo
NCT05636969	Multimodal Prehabilitation in Patients with Lung Cancer Undergoing Neoadjuvant Therapy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05636969	Non Small Cell Lung Cancer	Hospital Clinic of Barcelona

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT04902846	Immune Checkpoint Inhibitors Nephrotoxicity	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902846	Kidney Injury Antineoplastics Toxicity	R. Laura Vicente Vicente
NCT05440864	Durvalumab and Tremelimumab in Resectable HCC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440864	Hepatocellular Carcinoma	University Health Network, Toronto
NCT06712316	Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of BNT327 in Combination With Chemotherapy and Other Investigational Agents for Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06712316	Non-small Cell Lung Cancer	BioNTech SE
NCT05059444	ORACLE: Observation of Residual Cancer With Liquid Biopsy Evaluation	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05059444	Bladder Carcinoma Ureter Carcinoma Renal Pelvis Carcinoma Non-small Cell Lung Cancer Invasive Breast Carcinoma Cutaneous Melanoma Esophageal Carcinoma ...	Guardant Health, Inc.
NCT06077500	DAREON [®] -8: A Study to Test How Well Different Doses of BI 764532 in Addition to Standard of Care Are Tolerated by People With Advanced Small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077500	Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)	Boehringer Ingelheim
NCT06295731	INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in First-line PD-L1 CPS \geq 20 HNSCC	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06295731	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)	Inhibrx Biosciences, Inc
NCT05142189	Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142189	Non-Small Cell Lung Cancer	BioNTech SE
NCT06901531	A Study of Zolbetuximab Together With Pembrolizumab and Chemotherapy in Adults With Gastric Cancer	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06901531	Locally Advanced Unresectable Gastroesophageal Junction (GE) Adenocarcinoma or Cancer Locally Advanced Unresectable Gastric Adenocarcinoma or Cancer ...	Astellas Pharma Global Development, Inc.
NCT06026410	KO-2806 Monotherapy and Combination Therapies in Advanced Solid Tumors	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06026410	Solid Tumors With HRAS Alterations Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Colorectal Cancer (CRC) Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) ...	Kura Oncology, Inc.
NCT04221035	High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221035	High-Risk Neuroblastoma Patient With Insufficient Response Chemoimmunotherapy	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
NCT06115239	QOL After SURGERY and ADJUVANT Treatment	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06115239	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung Quality of Life	University of Salamanca

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

NÚMERO NCT	TÍTULO DEL ESTUDIO	URL DEL ESTUDIO	INDICACIÓN	SPONSOR
NCT06140524	A Proof-of-Concept Study to Learn Whether Lenvoyseltamab Can Eliminate Abnormal Plasma Cells That May Lead to Multiple Myeloma in Adult Patients With High-Risk Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Non-High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06140524	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Smoldering Multiple Myeloma (SMM)	Regeneron Pharmaceuticals
NCT07015892	Dose-Escalation Radiotherapy in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Trial	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT07015892	Small Cell Lung Carcinoma	Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
NCT06515106	Antibody-mediated LGI1 Encephalitis: Symptoms, Biomarkers, and Mechanisms of the Chronic Phase of the Disease	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06515106	Limbic Encephalitis With LGI1 Antibodies	Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica
NCT06992609	Dunvalumab After Chemoradiotherapy in Limited Stage Small Cell Lung Cancer.	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06992609	Small Cell Lung Carcinoma	AstraZeneca
NCT06439173	Study of the Hematopoietic Niche and the Role of Inflammation in the Pathophysiology of Cytopenias After CAR-T Cell Therapy: Potential of Therapies Directed to Repair the Bone Marrow Microenvironment	https://clinicaltrials.gov/study/ NCT06439173	Diffuse Large B Cell Lymphoma	Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

Tabla 11. Cien ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer activos (Fuente Clinicaltrials.gov, Fecha: Septiembre 2025)

6.3. ENSAYOS CLÍNICOS DE INMUNOTERAPIA (ESPAÑA)

En la siguiente relación y figura 53 se recogen algunos ensayos clínicos abiertos de inmunoterapia en España.

Por órganos:

1. Hígado (Hepatocellular Carcinoma): 3
2. Riñón (Renal Cell Carcinoma, Clear Cell Renal Cell Carcinoma): 3
3. Cerebro (Glioblastoma, Primary Central Nervous System Lymphoma, Secondary Central Nervous System Lymphoma, etc.): 2
4. Pulmón (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC, Small Cell Lung Cancer, etc.): Más de 20
5. Mama (Breast Cancer, Triple Negative Breast Cancer, etc.): 3
6. Colorectal: 5
7. Endometrio (Endometrial Cancer, Endometrial Carcinoma): 4
8. Gástrico (Gastric Cancer, Gastric Adenocarcinoma): 4
9. Cabeza y Cuello (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, etc.): 3
10. Vejiga (Bladder Cancer, Urothelial Cancer, etc.): 4
11. Pancreático (Pancreatic Adenocarcinoma): 2
12. Melanoma (Cutaneous Melanoma, Advanced Melanoma): 5

Ensayos clínicos de inmunoterapia activos en España por órganos

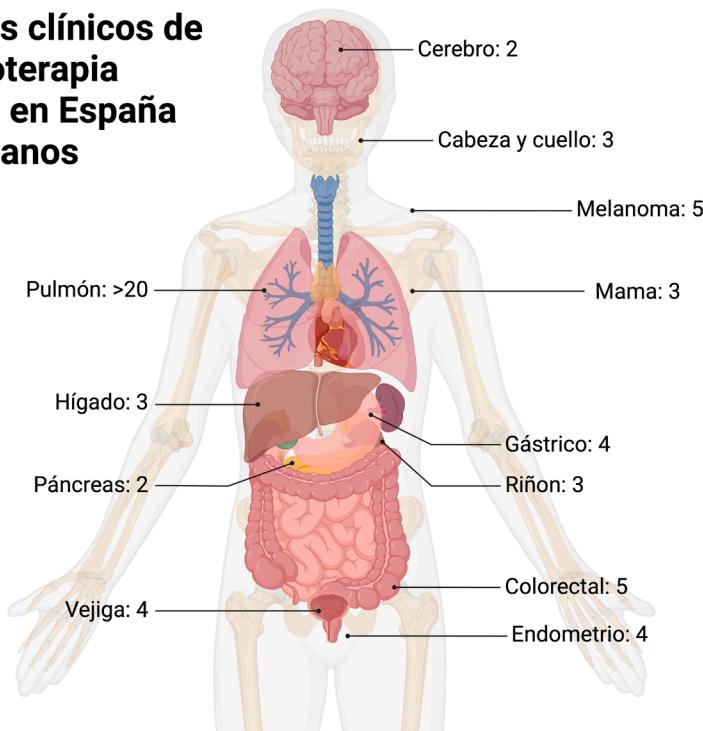


Figura 53. Resumen de algunos de los ensayos clínicos en fase de reclutamiento en España y, distribuidos por órganos y tejidos

(Fuente Clinicaltrials.gov). Recogidos en el anexo.



6.4. CIEN GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN INMUNOLOGÍA Y CÁNCER EN ESPAÑA

ANDALUCÍA, EXTREMADURA Y MURCIA

Inmunología - Universidad de Córdoba		Inmunología - Universidad de Granada	
Coordinador/a:	Marco Antonio Calzado Canale (Catedrático de Inmunología)	Coordinador/a:	Rafael Carretero Coca
1 Dirección:	Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Avda. Menéndez Pidal s/n	1 Dirección:	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Avda. de la Investigación 11, 18071, Granada, Spain
2 Dirección:	Universidad de Córdoba. Facultad de Ciencias. Campus de Ranales	Comunidad:	ANDALUCÍA
Comunidad:	ANDALUCÍA	Líneas de investigación	Rol de la respuesta inmunitaria innata en el cáncer Reguladores intracelulares de la señal del TCR en linfocitos T antitumorales Perdida de HLA en cáncer Extravasación de células inmunitarias hacia el tumor
Líneas de investigación	Inmunofarmacología Señalización celular en cáncer Virus oncolíticos	Página web grupo	https://www.imibic.org/grupo/27
Página web grupo	https://www.imibic.org/grupo/27	Contacto:	mcalzado@uco.es
Coordinador/a:	Francisco García Cózar	Contacto:	rcarretero@ugr.es
1 Dirección:	Universidad de Cádiz INIBICA	Genyo	
2 Dirección:	Calle Dr. Marañón 3. 11002 Cádiz	Coordinador/a:	Francisco Martín Molina (Catedrático)
Comunidad:	ANDALUCÍA	1 Dirección:	GENYO. Centre for Genomics and Oncological Research: Pfizer / University of Granada / Andalusian Regional Government PTS Granada - Avenida de la Ilustración, 114 - 18016 Granada, Spain
Líneas de investigación	Desarrollo de CAR modulares basados en inteínas Desarrollo de líneas alógénicas para CAR universales Desarrollo de regiones de reconocimiento de cadena única procedente de tiburones	2 Dirección:	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 3 e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Avda. de la Investigación 11, 18071, Granada, Spain
Página web grupo	https://inibica.es/co10/ https://produccioncientifica.uca.es/investigadores/112595/detalle	Comunidad:	ANDALUCÍA
Contacto:	curro.garcia@uca.es , 620142777	Líneas de investigación	Inmunoterapia genética CAR-T para leucemias y linfomas tipo B refractarios Inmunoterapia genética CAR-T para tratamiento de tumores sólidos: tumor de páncreas Generación de plataformas para generación de CAR-T de 4ta generación (TRUCKs) inducibles Generación de modelos inmunocompetentes para el análisis de la eficacia y seguridad de las células CAR-T
Coordinador/a:	Jose Antonio Pérez Simón	Página web grupo	https://www.genyo.es/investigacion/grupos-investigacion/gene-and-cell-therapy/
1 Dirección:	Instituto de Biomedicina de Sevilla / Hospital Universitario Virgen del Rocío	Contacto:	francisco.martin@genyo.es
2 Dirección:	AV Manuel Siurol s/n 41013	Universidad de granada	
Comunidad:	Andalucía	Coordinador/a:	Juan Antonio Marchal (Catedrático)
Líneas de investigación	Desarrollo preclínico de CARs, así como de modelos animales tumorales Desarrollo de CARs de segunda y cuarta generación Optimización producción vectores lentivirales Desarrollo de CARs duales y optimización de diseño CAR	1 Dirección:	Universidad de Granada Granada, Spain
Página web grupo	https://www.ibis-sevilla.es/es/investigacion/oncohematologia-y-genetica/terapia-cellular-y-nuevas-dianas-terapeuticas-en-onco-hematologia/	2 Dirección:	Departamento de Diferenciación, Regeneración y Cáncer,
Contacto:	josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es	Comunidad:	ANDALUCÍA
Coordinador/a:	Inmaculada Concepción Herrera Arroyo	Líneas de investigación	Terapia genética y celular Células madre tumorales Microambiente tumoral
1 Dirección:	IMIBIC, Cordoba	Página web grupo	https://catedracmc.ugr.es/cts_963/juanantonio-marchal-corrales/
2 Dirección:	Hospital Universitario Reina Sofía, Cordoba	Contacto:	jmarchal@go.ugr.es
Comunidad:	ANDALUCÍA		
Líneas de investigación	inmunoterapia celular células CAR-T trasplante hematopoyético ingeniería tisular		
Página web grupo	https://www.imibic.org/grupo/12		
Contacto:	inmaculada.herrera.sspa@juntadeandalucia.es		

Biología molecular del cáncer	
Coordinador/a:	Francisco Javier González Rico
1 Dirección:	INSTITUTO UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA DE EXTREMADURA (INUBE). Av. de Elvas, s/n, 06080 Badajoz
2 Dirección:	Universidad de Extremadura - Consejería de Sanidad y Políticas Sociales
Comunidad:	EXTREMADURA
Líneas de investigación	Biología Molecular del Cáncer (BIMOCAN) Ensayo clínico inmunoterapia en cáncer de hígado Identificación de marcadores en inmunoterapia frente a hepatocarcinoma Proyecto ASPIRE-AECC
Página web grupo	https://institutoinube.es/bimocan
Contacto:	fjgonzalez@unex.es

Inmunopatología tumoral	
Coordinador/a:	Javier García Casado
1 Dirección:	Instituto Universitario de Biomarcadores de Patologías Moleculares.
2 Dirección:	Unidad de Inmunología, Cáceres. Universidad de Extremadura
Comunidad:	EXTREMADURA
Líneas de investigación	Inmunopatología tumoral Inmunoterapia frente al cáncer mediante el uso de células NK
Página web grupo	https://opendata.unex.es/investiga/institutos-de-investigacion/IBPM23/09/2025; https://veterinaria.unex.es/centro/pdi/?personid=5019fc57846e6653e019d8862e2c982f
Contacto:	rtarazon@unex.es

Grupo trasplante hematopoyético / terapia celular	
Coordinadores:	José Neptuno Rodríguez López Juan Cabezas Herrera
1 Dirección:	Universidad de Murcia
2 Dirección:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Inmunoterapia de tumores epiteliales Resistencia a inmunoterapia Biomarcadores y nuevas vacunas
Página web grupo	https://gitc.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf
Contacto:	neptuno@um.es; juan.cabezas@carm.es

Grupo patología molecular y farmacogenética	
Coordinador/a:	Pablo Conesa Zamora (Dr. Farmacia, Analista Clínico, Profesor titular)
1 Dirección:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Universidad Católica San Antonio (UCAM)
2 Dirección:	Laboratorio Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Modelos para la caracterización <i>ex vivo</i> de la respuesta a inmunoterapia en cáncer Diseño y caracterización de vacunas basadas en neoantígenos tumorales CAR-M Diseño y caracterización de pequeños compuestos potenciadores de inmunoterapia Farmacogenética de la inmunoterapia en cáncer
Página web grupo	https://patmolfargen.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf
Contacto:	pablo.conesa@carm.es

Grupo trasplante hematopoyético / terapia celular	
Coordinador/a:	Maria Luisa Cayuela Fuentes
1 Dirección:	Hospital C.U. Virgen de la Arrixaca
2 Dirección:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Hematopoyesis Síndromes mielodisplásicos y envejecimiento Inmunomodulación por pequeños RNAs
Página web grupo	https://telomerasa.imib.es (en construcción)
Contacto:	marial.cayuela@carm.es

Inmunología e inmunotolerancia en trasplantes y enfermedades inmunológicas	
Coordinador/a:	Alfredo Minguela Puras
1 Dirección:	Servicio de Inmunología
2 Dirección:	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Inmunogenética e inmunoregulación de la respuesta inmunitaria en trasplante, cáncer y enfermedades de base inmunológica Inmunodeficiencia, infección y respuesta inmunitaria.
Página web grupo	https://inmunotrasplante.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf
Contacto:	alfredo.minguela@carm.es

Grupo oncología clínica y translacional	
Coordinador/a:	José Luis Alonso Romero (Jefe de Servicio de Oncología Médica)
1 Dirección:	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2 Dirección:	IMIB-Arrixaca
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Inmunoterapia tumores digestivos, mama, ginecológicos, pulmón y melanoma
Página web grupo	https://oncologia.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf
Contacto:	dm.oncoarrixaca2@gmail.com

Grupo trasplante hematopoyético / terapia celular	
Coordinador/a:	Miguel Blanquer Blanquer
1 Dirección:	Hospital C.U. Virgen de la Arrixaca
2 Dirección:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
Comunidad:	MURCIA
Líneas de investigación	Trasplante de progenitores hematopoyéticos Inmunoterapia adoptiva, CAR-T
Página web grupo	https://trascel.imib.es/grupoinvestigacion/index.jsf
Contacto:	miguelblanquer@um.es



ARAGÓN Y LA RIOJA

GRUPO APOPTOSIS, INMUNIDAD Y CÁNCER		GRUPO INMUNOTERAPIAS CELULARES AVANZADAS	
Coordinador/a:	Luis Alberto Anel Bernal & Isabel Mazo Rubio	Coordinador/a:	Diego Sánchez Martínez
1 Dirección:	Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza. Zaragoza. 50009	1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009
2 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón)	Comunidad:	ARAGÓN
Comunidad:	ARAGÓN	Líneas de investigación	Inmunoterapia celular avanzada con especial interés en células CAR-T y CAR-NK y sus mecanismos citotóxicos empleados en eliminar tumores Origen molecular de la generación del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y neurotoxicidad (ICANS) provocado por el tratamiento con células CAR-T Combinación de células CAR-T con inhibidores de proteínas anti apoptóticas mutadas para aumentar la capacidad citotóxica frente a tumores de mal pronóstico
Líneas de investigación	Inmunoterapia del cáncer con células NK Inmunoterapia del cáncer con inmunotoxinas basadas en la granulisina Quimioterapia inmunogénica en el tratamiento del mieloma múltiple Mitocondria y metabolismo de la glucosa en las células tumorales	Página web del grupo	https://www.iisaragon.es/grupos-de-investigacion/inmunologia-cancer-y-enfermedades-de-base-molecular/giis090-apoptosis-inmunidad-y-cancer/
Contacto:	anel@unizar.es	Contacto:	diegosanmar@msn.com
GRUPO INMUNOTERAPIA, INFLAMACIÓN, INFECCIÓN Y CÁNCER (I3C)			
Coordinador/a:	Julián Pardo Jimeno	GRUPO INMUNIDAD ENTRENADA CONTRA EL CÁNCER	
1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009	Coordinador/a:	Ignacio Aguiló Anento
Comunidad:	ARAGÓN	1 Dirección:	Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Zaragoza. 50009
Líneas de investigación	Mecanismos de muerte celular e inflamación mediada por linfocitos T CD8 y células NK en cáncer, autoinmunidad y enfermedades infecciosas Inmunoterapia (anticuerpos multiespecíficos y terapia celular avanzada) en cáncer, autoinmunidad y enfermedades infecciosas Modelos animales de infección para análisis de nuevos tratamientos (fagoterapia, inmunoterapia, antimicrobianos convencionales)	2 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009
Página web del grupo	https://www.iisaragon.es/grupos-de-investigacion/inmunologia-cancer-y-enfermedades-de-base-molecular/giis055-inmunoterapia-inflamacion-infeccion-y-cancer-i3c/	Comunidad:	ARAGÓN
Contacto:	pardojim@unizar.es	Líneas de investigación	Vacuna BCG contra el cáncer Vacuna MTVAC contra el cáncer
GRUPO TISSUE MICROENVIRONMENT LAB			
Coordinador/a:	Iñaki Ochoa Garrido	Coordinador/a:	Mª Angeles Pérez Ansón & José Manuel García Aznar
1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009	1 Dirección:	Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Zaragoza. 50018
Comunidad:	ARAGÓN	Comunidad:	ARAGÓN
Líneas de investigación	Modelos de preservación extracorpórea de órganos ex-vivo Modelos biomiméticos in vitro (3D, Organ on chip, etc.) Modelado y simulación de procesos biológicos	Líneas de investigación	Mecanobiología de la metástasis tumoral. Mecano-químico-biología celular. Ingeniería de Tejidos y Mecanobiología
Página web del grupo	https://tmelab.unizar.es/	Página web del grupo	https://i3a.unizar.es/es/grupos-de-investigacion/m2be
Contacto:	iochgar@unizar.es	Contacto:	angeles@unizar.es; jmgaraz@unizar.es



GRUPO INMUNOTERAPIA, CITOTOXICIDAD, INFLAMACIÓN Y CÁNCER	
Coordinador/a:	Eva Gálvez
1 Dirección:	Instituto de Carboquímica. CSIC. Zaragoza. 50018
Comunidad:	ARAGÓN
Líneas de investigación	Biosensores celulares para estudiar inflamación en cánceres hematológicos y terapia Bispecific killer cell engagers" (BiKEs) para el tratamiento de pacientes oncopediátricos Desarrollo de nanobodies biespecíficos y células CAR frente a enfermedades fúngicas invasivas
Página web del grupo	https://rer.biomed.csic.es/grupos/inmunoterapia-citotoxicidad-inflamacion-y-cancer-ic2/
Contacto:	eva@icb.csic.es

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN HEMATOLOGÍA	
Coordinador/a:	Mº Teresa Olave Rubio
1 Dirección:	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. 50009
2 Dirección:	Instituto de investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009
Comunidad:	ARAGÓN
Líneas de investigación	Desarrollo de Nuevas Estrategias de Inmunoterapia para el Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas Cromosoma Filadelfia Negativas Participación en ensayos clínicos en neoplasias mielo y linfoproliferativas
Página web del grupo	https://www.iisaragon.es/grupos-de-investigacion/inmunologia-cancer-y-enfermedades-de-base-molecular/giis040-grupo-de-investigacion-en-hematologia-del-hcu-lozano-blesa/
Contacto:	tolave@unizar.es

GRUPO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	
Coordinador/a:	Antonio Antón Torres
1 Dirección:	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. 50009
2 Dirección:	Instituto de investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón). Zaragoza. 50009
Comunidad:	ARAGÓN
Líneas de investigación	Factores pronósticos predictivos de respuesta en diferentes tipos de tumores y situaciones clínicas Programa de desarrollo y evaluación de nuevos fármacos e inmunoterapias Técnicas moleculares de diagnóstico de cáncer familiar y hereditario del síndrome mama/ovario, así como de cáncer colorrectal
Página web del grupo	https://www.iisaragon.es/grupos-de-investigacion/inmunologia-cancer-y-enfermedades-de-base-molecular/giis026-oncologia-medica-miguel-servet/
Contacto:	aanton@unizar.es

GRUPO DE ANGIOGÉNESIS	
Coordinador/a:	Alfredo Martínez Ramírez
1 Dirección:	Centro de Investigación Biomédica de la Rioja (CIBIR). Logroño. 260006
Comunidad:	LA RIOJA
Líneas de investigación	Inhibición del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en cáncer Vacunas terapéuticas basadas en nanopartículas contra el crecimiento tumoral
Página web del grupo	https://www.cibir.es/es/grupos-de-investigacion/oncologia/angiogenesis

GRUPO DE GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS Y SU PAPEL EN ENFERMEDAD	
Coordinador/a:	Ramón Hurtado Guerrero
1 Dirección:	Institute for Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI). Zaragoza 50018
Comunidad:	ARAGÓN
Líneas de investigación	Desarrollo de nuevas inmunoterapias para el tratamiento del cáncer y candidiasis. Nuevos tratamientos de inmunoterapia (Nanobodies y células CAR) frente a infecciones fúngicas invasivas en pacientes oncopediátricos. Targeting GALNT7 to develop new drugs for the personalised treatment of prostate cancer.
Página web del grupo	https://bifi.es/es/biofisica/
Contacto:	rhurtado@bifi.es



CANTABRIA

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	
Coordinador/a:	Enrique María Ocio San Miguel (Profesor Titular Univ. Cantabria)
1 Dirección:	Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
2 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Grupo Hematología y Terapias Avanzadas TERAVAL (https://www.humv.es/teraval-2/)
Comunidad:	CANTABRIA
Líneas de investigación	Células mesenquimales para el tratamiento de la EICH del trasplante alogénico Terapia celular CAR-T Linfocitos específicos frente a virus como el CMV o VEB Ensayos clínicos con terapias celulares y anticuerpos.
Página web grupo	https://portalinvestigacion.idival.org/grupos/22
Contacto:	ocioem@unican.es

ONCOLOGÍA MÉDICA	
Coordinador/a:	Fernando Rivera Herreo (Jefe Servicio)
1 Dirección:	Servicio de Oncología; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
2 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Grupo Oncología Médica
Comunidad:	CANTABRIA
Líneas de investigación	Ensayos clínicos en Oncología, incluidos inmunoterapia, especialmente con checkpoint inhibidores
Página web grupo	https://portalinvestigacion.idival.org/grupos/26
Contacto:	fernando.rivera@scsalud.es

Microambiente tumoral	
Coordinador/a:	Fernando Calvo González (Científico Titular CSIC)
1 Dirección:	Grupo de Microambiente Tumoal
2 Dirección:	Instituto de Biotecnología y Biomedicina de Cantabria (IBBTEC)
Comunidad:	CANTABRIA
Líneas de investigación	Microambiente tumoral en la progresión y diseminación del cáncer Reguladores citoesqueléticos de la diseminación del cáncer. Mecanismos de reprogramación estromal en cáncer. Caracterización del papel de la heterogeneidad de los CAF en la progresión tumoral
Página web grupo	https://web.unican.es/ibbtec/en-us/about-ibbtec/team/members/member-detail?d=FernandoCalvoLAB
Contacto:	calvf@unican.es

Supresión de Tumores, senescencia, SAPS y terapias innovadoras	
Coordinador/a:	Juan Carlos Acosta Cobacho
1 Dirección:	Grupo de Supresión de Tumores, senescencia celular, SASP y terapias innovadoras
2 Dirección:	Instituto de Biotecnología y Biomedicina de Cantabria (IBBTEC)
Comunidad:	CANTABRIA
Líneas de investigación	Mecanismo molecular de regulación de la senescencia celular y el fenotipo secretor asociado a la senescencia. Caracterización de la identidad inmune innata, el origen y la función del estado celular senescente. Identificar nuevas vulnerabilidades en las células senescentes para diseñar terapias innovadoras contra el cáncer y el envejecimiento basadas en la manipulación de la senescencia celular.
Página web grupo	https://web.unican.es/ibbtec/es-es/sobre-el-ibbtec/equipo/directorio/detalle-miembro?d=JuanCarlosAcostaLAB
Contacto:	juan.acosta@unican.es

CANARIAS

Coordinador/a:	Josefina Cruz Jurado
1 Dirección:	Hospital Universitario Canarias Tenerife C/ ofra s/n la cuesta la laguna 38320
Comunidad:	ISLAS CANARIAS
Líneas de investigación	Cancer de mama. Sarcomas.
Contacto	jcruzjurado@gmail.com

Coordinador/a:	Delvys Rodriguez Abrei
1 Dirección:	Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
2 Dirección:	Ave Marítima del Sur S/N, 35016, Las Palmas de Gran Canaria
Comunidad:	ISLAS CANARIAS
Líneas de investigación	Factores predictivos de respuesta a la Inmunoterapia en cáncer de pulmón. Mecanismos de resistencia a la inmunoterapia. Mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas y papel de la Biopsia líquida en cáncer de pulmón.
Contacto:	delvysra@yahoo.com drodabr@gobiernodecanarias.org

CATALUÑA

Rabinovich Lab	
Coordinador/a:	Gabriel Rabinovich
1 Dirección:	CaixaResearch Institute, Carrer d'Isaac Newton, 26, 08022 Barcelona, España
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Glycocheckpoints as emerging immunotherapeutic targets in cancer
Página web grupo	Not available yet https://caixaresearch.org/es/caixaresearch-institute-imunologia http://rabinovich-lab.com/
Contacto:	garabinovich@caixaresearch.institute ; gabyrabi@gmail.com

Cellular immunotherapies for cancer	
Coordinador/a:	Francesc Rudilla
1 Dirección:	Banc de Sang i Teixits, 08005 Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Aplicació de la seqüenciació del receptor de limfòcits T en el desenvolupament, optimització i caracterització de productes cel·lulars antivirals
Página web grupo	https://www.bancsang.net/ca/recerca/proyectos/23/aplicacio-de-la-secuenciacio-del-receptor-de-limfocits-t-en-el-desenvolupament-optimitzacio-i-caracteritzacio-de-productes-cel-lulars-antivirals
Contacto:	frudilla@bst.cat

Cellular immunotherapies for cancer	
Coordinador/a:	Belen Álvarez-Palomo
1 Dirección:	Banc de Sang i Teixits, 08005 Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	CAR-NK universals derivades de cèl·lules mare indiuides pluripotents fetes a partir de sang de cordó umbilical per a oncoimmunoteràpia de disponibilitat immediata Cèl·lules CAR-NK "off-the-shelf" de propera generació derivades d'iPSC per a immunoteràpia al·logènica de tumors sòlids.
Página web grupo	https://www.bancsang.net/ca/recerca/proyectos/15/unikar
Contacto:	abalvarez@bst.cat

Cellular immunotherapies for cancer	
Coordinador/a:	Manel Juan Otero
1 Dirección:	Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (FRCB-IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Genetic and epigenetic diagnosis of autoinflammatory disease Molecular determination of the T-cell specific immune response Cellular immunotherapy for the treatment of cancer and other immune-mediated diseases Genetic immunotherapy for the treatment of cancer and other immune-mediated diseases
Página web grupo	https://www.clinicbarcelona.org/en/idibaps/areas-and-programs/biological-aggression-and-response-mechanisms/immunogenetics-and-immunotherapy-in-autoinflammatory-and-immune-responses
Contacto:	mjuan@clinic.cat

Pediatric Cancer Epigenetics	
Coordinador/a:	Alexandra Avgustinova
1 Dirección:	Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain.
2 Dirección:	Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Epigenética y cancer Proceso tumoral, genómica tumoral Inmunogenicidad tumoral
Página web grupo	https://www.irbbarcelona.org/es/research/pediatric-cancer-epigenetics https://www.irsjd.org/es/personas/equipo-humano/943/alexandra-avgustinova
Contacto:	alexandra.avgustinova@irbbarcelona.org

Grupo de Inmunoterapia e Inmunología de tumores del VHIO	
Coordinador/a:	Alena Gros Vidal
1 Dirección:	Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), CELLEX CENTRE, c/Nazaret, 115-117, Lab 4.04A, 08035, Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Mechanisms influencing the response, resistance, and toxicity of cancer immunotherapies Natural T cell responses to cancer Development of new personalized T cell therapies for cancer treatment
Página web grupo	https://vhio.net/es/pf/grupo-de-inmunoterapia-e-inmunologia-de-tumores/
Contacto:	agros@vhio.net

Colorectal Cancer Laboratory	
Coordinador/a:	Eduard Batlle
1 Dirección:	Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain
2 Dirección:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Barcelona, Spain.
3 Dirección:	Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain.
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Transformació tumoral, metàstasis y diseminació tumoral Microambiente tumoral, evasió inmune y metàstasis T
Página web grupo	https://www.irbbarcelona.org/es/research/colorectal-cancer-laboratory
Contacto:	eduard.batlle@irbbarcelona.org



Laboratorio de Inmunogenómica computacional	
Coordinador/a:	Francisco Martínez Jiménez
1 Dirección:	Vall d' Hebron Institute of Oncology (VHIO), CELLEX CENTRE, c/Natzaret, 115-117, Lab 4.04A, 08035, Barcelona
2 Dirección:	Hartwig Medical Foundation, Amsterdam, The Netherlands.
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Estudiar el equilibrio entre inmunogenicidad y oncogenicidad de las mutaciones del cáncer. Comprender los rasgos genómicos y transcriptómicos distintivos del cáncer de origen primario desconocido (CUP). Entender la reprogramación transcripcional de los tumores metastásicos y su interacción con el trasfondo genómico. Genómica del cáncer, biomarcadores
Página web grupo	https://vhio.net/es/pf/grupo-de-imunogenomica-computacional/#1626415265041-522cfde0-7c14
Contacto:	fmartinez@vhio.net

Grupo de Factores de Crecimiento del VHIO / Grupo de redirección inmune del IMIM	
Coordinador/a:	Joaquín Arribas
1 Dirección:	Vall d' Hebron Institute of Oncology (VHIO), CELLEX CENTRE, c/Natzaret, 115-117, Lab 4.04A, 08035, Barcelona
2 Dirección:	Cancer Research Program, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, 08003, Spain.
3 Dirección:	Department of Medicine and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, 08002, Spain.
4 Dirección:	Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, 08010, Spain.
5 Dirección:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Monforte de Lemos, Madrid, 28029, Spain.
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Generar y caracterizar células T con receptores de antígeno químérico (CAR-T) de nueva generación contra tumores HER2-positivos. Desarrollar nuevas estrategias para eliminar células senescentes deletéreas. Caracterizar nuevos mecanismos de resistencia a terapias dirigidas.
Página web grupo	https://vhio.net/es/pf/grupo-de-factores-de-crecimiento/ https://www.imim.cat/programesrecerca/cancer/es_redireccion_inmune.html
Contacto:	jarribas@vhio.net / jarribas@researchmar.net



Virología e Inmunología Celular (VIC)	
Coordinador/a:	Julià Blanco Arbués
1 Dirección:	IrsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, 2ª planta del edificio Maternal, Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.
2 Dirección:	Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, Spain
3 Dirección:	University of Vic-Central University of Catalonia (UVic-UCC), Vic, Spain
4 Dirección:	CIBERINFEC, Madrid, Spain
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Inmunopatología e inmunosenescencia: Análisis del envejecimiento del sistema inmune y su relación con enfermedades neuroinmunitarias. Vacunas y terapias innovadoras: Desarrollo de plataformas vacunales (VLPs) y ensayos funcionales para mejorar la protección frente a virus de interés global. VIH/SIDA: Diseño de vacunas y anticuerpos terapéuticos, centrados en la proteína Env y la búsqueda de una cura funcional o erradicación. SARS-CoV-2: Estudio de anticuerpos neutralizantes, duración de la inmunidad y desarrollo de vacunas y terapias frente a variantes.
Página web grupo	https://www.irsicaixa.es/es/investigacion-e-innovacion/grupos-de-investigacion/virologia-e-inmunologia-celular-vic
Contacto:	jblanco@irsicaixa.es

Group of Immuno-oncolytic viruses for the treatment of cancer	
Coordinador/a:	Juan José Rojas Expósito
1 Dirección:	Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Duran i Reynals - Edifici Terapèutic - 2a planta, Gran Via de l'Hospitalet, 199, 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Study and deletion of oncolytic vaccinia viruses (VACV) genes involved in blocking immunogenic cancer cell death (ICD) activation. Cloning and expression of transgenes with the capacity to activate different forms of ICD.
Página web grupo	https://idibell.cat/es/investigacion/area-de-cancer/programa-de-mecanismos-moleculares-y-terapia-experimental-en-oncologia-oncobel/inmunidad-inflamacion-y-cancer/ https://www.ub.edu/portal/web/dp-patologia-terapeutica/immuno-oncolytic-viruses-for-the-treatment-of-cancer
Contacto:	jrojas@idibell.cat

Grupo de Expresión Génica y Cáncer	
Coordinador/a:	Joan Seoane
1 Dirección:	Vall d' Hebron Institute of Oncology (VHIO), CELLEX CENTRE, c/Natzaret, 115-117, Lab 4.04A, 08035, Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	Identificar nuevas dianas inmunoterapéuticas y biomarcadores para mejorar la predicción de respuesta a las terapias. Explorar el microambiente tumoral para descubrir mecanismos de regulación inmune. Métodos de diagnóstico molecular no invasivos para la detección de biomarcadores circulantes inmunes y no inmunes del cáncer. Generar modelos derivados de pacientes para investigación en inmunoterapia.
Página web grupo	https://vhio.net/es/pf/grupo-de-expresion-genica-y-cancer/
Contacto:	jseoane@vhio.net

Neoantígenos y Vacunas contra el Cáncer (NeoVaCan)	
Coordinador/a:	Núria de la Iglesia Zaragoza
1 Dirección:	IrsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, 2 ^a planta del edificio Maternal, Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	<p>Identificación y caracterización de neoantígenos específicos de tumores con el objetivo de diseñar vacunas personalizadas contra el cáncer.</p> <p>Ánálisis inmunogenómico y del microambiente inmunitario en tumores sólidos y biopsias líquidas para comprender la interacción del tumor con el sistema inmune.</p> <p>Desarrollo de vacunas preventivas y terapéuticas basadas en partículas similares a virus (VLP), en colaboración con otros grupos, para potenciar la respuesta inmune antitumoral.</p> <p>Uso de enfoques multiómicos y ensayos funcionales con células T para investigar mecanismos de escape inmunitario y mejorar la eficacia terapéutica.</p>
Página web grupo	https://www.irsicaixa.es/es/investigacion-e-innovacion/grupos-de-investigacion/neoantigenos-y-vacunas-contra-el-cancer-neovacan
Contacto:	ndelaiglesia@irsicaixa.es

Biología de células madre, leucemia del desarrollo e inmunoterapia	
Coordinador/a:	Pablo Menéndez
1 Dirección:	Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Department of Biomedicine, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain
2 Dirección:	Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain.
3 Dirección:	Centro de Investigación Biomédica en Red-Oncología (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain.
4 Dirección:	Red Española de Terapias Avanzadas (TERAV) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (RICORS, RD21/0017/0029).
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	<p>Etiología y la patogenia de la leucemia en lactantes.</p> <p>Papel del estroma de la médula ósea en la quimiorresistencia en la leucemia mieloide aguda (LMA) e identificar nuevas dianas terapéuticas para la LMA</p> <p>inmunoterapias celulares adoptivas para tratar la LLA-B, LLA-T y LMA. Nuevas dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos CAR para los diferentes tipos de leucemias agudas.</p> <p>Estudio de la aneuploidía y la inestabilidad cromosómica en el desarrollo de la leucemia.</p>
Página web grupo	https://www.carrerasresearch.org/es/investigacion/biologia-de-celulas-madre-leucemia-del-desarrollo-e-inmunoterapia
Contacto:	pmenendez@carrerasresearch.org



Viroterapia del Cáncer	
Coordinador/a:	Ramón Alemany Bonastre y Josep Maria Piulats Rodríguez
1 Dirección:	Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Duran i Reynals - Edifici Terapèutic - 2a planta, Gran Via de l'Hospitalet, 199, 08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	<p>Búsqueda de dianas tumorales de los adenovirus oncolíticos.</p> <p>Difusión intratumoral de adenovirus oncolíticos a través de barreras estromales.</p> <p>Inmunoterapia inducida por la oncolíca.</p> <p>Inmunoterapia basada en neoepítopes del cáncer</p> <p>Células madre mesenquimales como portadoras de adenovirus oncolíticos</p> <p>Ánálisis de laboratorio asociado a ensayos clínicos con adenovirus oncolíticos</p>
Página web grupo	https://idibell.cat/es/investigacion/area-de-cancer/programa-de-mecanismos-moleculares-y-terapia-experimental-en-oncologia-oncobell/inmunoterapia-del-cancer-2/
Contacto:	ralemany@idibell.cat / jpiulats@idibell.cat

Cellular immunotherapies for cancer	
Coordinador/a:	Sònia Guedan
1 Dirección:	Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (FRCB-IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	<p>CAR-T cells for the treatment of solid tumours</p> <p>CAR-T cells for the treatment of hematologic malignancies</p> <p>Understanding the limitations of CAR-T cells in preclinical studies</p> <p>Other cancer immunotherapies and combination treatments</p>
Página web grupo	https://www.clinicbarcelona.org/en/idibaps/areas-and-programs/cancer/cellular-immunotherapies-for-cancer
Contacto:	sguedan@recerca.clinic.cat

Grupo de Inmunoterapia e Inmunología de tumores del VHIR	
Coordinador/a:	Aura Muntasell Castellví
1 Dirección:	Institut de Biotecnología i de Biomedicina (IBB), Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici MRB, Carrer de la Vinya s/n, Campus 08193
2 Dirección:	Hospital del Mar Research Institut (HMRIB), Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona
Comunidad:	CATALUNYA
Líneas de investigación	<p>Natural Killer Cells in cancer biology and immunotherapy</p> <p>NK cells as biomarkers for oncological treatments</p> <p>Enhancing NK cell anti-tumor function by molecular tools and genetic engineering</p>
Página web grupo	https://www.imim.es/programesrecerca/cancer/lab_aura_muntasell/en_index.html https://www.uab.cat/ca/ibb/immunologia-cellular
Contacto:	Aura.Muntasell@uab.cat; amuntasell@researchchmar.net

GALICIA

Inmunología - Universidad De Vigo (1)		Oncomet
Coordinador/A:	África González Fernández (Catedrática de Inmunología)	Coordinador/A: Jorge Barbazán García (Investigador Miguel Servet-Enero 2026)
1 Dirección:	CINBIO, Universidad de Vigo. Vigo (Pontevedra)	1 Dirección: Laboratorio de microambiente tumoral, Oncología Médica Traslacional (ONCOMET)
2 Dirección:	Instituto de investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-GS), Vigo.	2 Dirección: Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)
Comunidad:	GALICIA	Comunidad: GALICIA
Líneas de Investigación	Inmunoterapia cáncer gástrico/ pancreático CAR-T Generación de anticuerpos monoclonales	Líneas de Investigación Microambiente tumoral en gliomas y cáncer de páncreas Modelos <i>in vitro</i> avanzados para estudio de inmunoterapias Biomateriales Mecanobiología
Página web grupo	https://portalcientifico.uvigo.gal/grupos/17720/detalle	Página web grupo www.oncomet.es
Contacto:	africa@uvigo.es	Contacto: jorge.barbazan.garcia@sergas.es
Inmunología -Universidad De Vigo (2)		lis-Gs
Coordinador/A:	Rosana Simón Vázquez (Profesora Titular de Inmunología)	Coordinador/A: Mónica Martínez Fernández (Investigadora Miguel Servet)
1 Dirección:	CINBIO, Universidad de Vigo. Vigo (Pontevedra)	1 Dirección: Grupo de Investigación en Oncología Traslacional
2 Dirección:	Instituto de investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-GS), Vigo.	2 Dirección: Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur
Comunidad:	GALICIA	Comunidad: GALICIA
Líneas de Investigación	Inhibidores epigenéticos Alteración del estroma tumoral con siRNA-liposomas CRISPR-Cas13	Líneas de Investigación Nuevos biomarcadores respuesta a inmunoterapia en tumores sólidos Nuevas estrategias epigenéticas en la respuesta a inmunoterapia Búsqueda de biomarcadores diagnóstico, pronóstico y predictivos de respuesta mediante biopsias de tejido y/o biopsia líquida Uso de datos multiómicos, NGS y bioinformática
Página web grupo	https://portalcientifico.uvigo.gal/grupos/17720/detalle	Página web grupo https://www.iisgaliciasur.es/areas-de-investigacion/cancer/oncologia-traslacional/oncologia-molecular-traslacional/
Contacto:	rosana.simon@uvigo.es	Contacto: monica.martinez@iisgaliciasur.es
Chuac		Galaria
Coordinador/A:	Fernando Torres Andón (Investigador Miguel Servet)	Coordinador/A: Centro de Fabricación de Terapias avanzadas (GALARIA)
1 Dirección:	Grupo de Investigación de Oncología, Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)	1 Dirección: Edificio Monte da Condesa, Campus Vida
2 Dirección:	Fundación Pública Galega de Investigación Biomédica (INIBIC)	2 Dirección: 15782, Santiago de Compostela, A Coruña
Comunidad:	GALICIA	Comunidad: GALICIA
Líneas de Investigación	Estudio de resistencia antitumoral mediada por macrófagos asociados a tumores CAR-M Reprogramación de macrófagos asociados a tumores Inmunoterapia antitumoral con agonistas de TLRs Combinaciones terapéuticas antitumorales	Líneas de Investigación Manufactura de MTA e inmunoterapias celulares, como los medicamentos CAR-T, bajo un sistema de calidad farmacéutico basado en normas de correcta fabricación (NCF). Soporte científico-técnico para la correcta fabricación de medicamentos de terapia avanzada en investigación
Página web grupo	https://www.inibic.es/portfolio-items/oncologia-clinica-y-traslacional/	Página web grupo https://galaria.sergas.gal/cartafol/centro-de-fabricacion-de-terapias-avanzadas-de-galicia?idioma=es
Contacto:	fernando.torres.andon@sergas.es	Contacto: centro.inmunoterapia@sergas.es



MADRID

Biología Molecular del Cáncer	
Coordinador/a:	Balbino Alarcón/ Hisse M. van Santen
1 Dirección:	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunomoduladores del TCR CAR-T+KIR frente a AML MiniTCRs en terapia celular
Página web grupo	http://www.cbm.uam.es/balarcon http://www.cbm.uam.es/vansanten-research-group
Contacto:	balarcon@cbm.csic.es hvansanten@cbm.csic.es

Oncología Médica	
Coordinador/a:	Luis Paz Ares
1 Dirección:	Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre
2 Dirección:	Instituto I+12, CNIO
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Cáncer de pulmón y tumores sólidos
Página web grupo	https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/profesionales/servicios-centrales/dr-luis-paz-ares-rodriguez?utm_source=chatgpt.com
Contacto:	lpazaresr@seom.com

Inmunología Viral	
Coordinador/a:	Margarita del Val
1 Dirección:	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Presentación antigenica Inmunidad celular frente a infecciones virales: estrategias de vacunación
Página web grupo	https://www.cbm.uam.es/viralimmunology
Contacto:	mdval@cbm.csic.es

Tumores digestivos y neuroendocrinos	
Coordinador/a:	Rocío García-Carbonero
1 Dirección:	Hospital Universitario 12 de Octubre
2 Dirección:	Instituto I+12, CNIO, Universidad Complutense de Madrid
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Tumores gastrointestinales y neuroendocrinos
Página web grupo	https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/profesionales/dra-rocio-garcia-carbonero?utm_source=chatgpt.com
Contacto:	rgcarbonero@gmail.com

Desarrollo del sistema linfohematopoyético	
Coordinador/a:	Marisa Toribio
1 Dirección:	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. CSIC-UAM
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunoterapia frente a la LLA-T con ADCs
Página web grupo	http://www.cbm.uam.es/toribiolab
Contacto:	mtoribio@cbm.csic.es

Teraopias Avanzadas de enfermedades Humanas	
Coordinador/a:	Belén Blanco
1 Dirección:	Dept Terapias avanzadas de enfermedades humanas. Inst Salud Carlos III
2 Dirección:	Instituto I+12
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunoterapia frente a tumores hematológicos. Anticuerpos biespecíficos
Contacto:	bblanco.imas12@h120.es

Investigación Clínica en Inmunoterapia del Cáncer CNIO-HMarBCN	
Coordinador/a:	Luis Alvarez-Vallina
1 Dirección:	Investigación Inmunoterapia Cáncer. Hospital Universitario 12 de Octubre
2 Dirección:	Instituto I+12, CNIO
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Cánceres hematológicos Terapia celular basada en ARN BiTEs
Página web grupo	https://www.cnio.es/investigacion-e-innovacion/programas-cientificos/programa-de-investigacion-clinica/unidad-de-investigacion-clinica-en-inmunoterapia-del-cancer-cnio-hmarbcn/?utm_source=chatgpt.com
Contacto:	lav.imas12@h120.es lalvarezv@ext.cnio.es

Inmunoterapia del cáncer	
Coordinador/a:	Beatriz Martín Antonio
1 Dirección:	Dpto Inmunoterapia del Cáncer. Inst. de Salud Carlos III
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunoterapia CAR-T y NK Tumores hematológicos y tumores sólidos Senescencia en CAR-T
Página web grupo	https://www.researchgate.net/profile/Beatriz-Martin-Antonio
Contacto:	beatriz.martin@isciii.es

Hematología	
Coordinador/a:	Joaquín Martínez López
1 Dirección:	Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre
2 Dirección:	Instituto I+12, CNIO, Universidad Complutense de Madrid
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Terapias celulares en tumores hematológicos Células CAR-NK
Contacto:	jmarti01@med.ucm.es

Fisiopatología de las células T	
Coordinador/a:	José Ramón Regueiro
1 Dirección:	Dept Immunología, Oftalmología y ORL, Univ. Complutense de Madrid
2 Dirección:	Instituto I+12
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Fisiopatología del TCR Inmunoterapia frente a linfomas T
Página web grupo	https://www.ucm.es/ioo/t-cell-physiopathology
Contacto:	regueiro@ucm.es

Unidad de Biotecnología celular	
Coordinador/a:	Javier García Castro
1 Dirección:	Unidad Biotecnología Celular. Instituto de Salud Carlos III
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunoterapia, viroterapia Tumores pediátricos refractarios, Osteosarcoma
Página web grupo	https://www.researchgate.net/profile/Javier-Garcia-Castro-2
Contacto:	jgcastro@scii.es

Terapias Avanzadas	
Coordinador/a:	Manuel Ramírez Orellana
1 Dirección:	Terapias avanzadas. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Oncología pediátrica Células madre mesenquimales, virus oncolíticos CAR-T
Página web grupo	https://www.comunidad.madrid/hospital/ninojesus/profesionales/servicios-medicos/terapias-avanzadas-0
Contacto:	manuel.ramirez@salud.madrid.org

Hematología y Hemoterapia	
Coordinador/a:	Ramón García-Sanz
1 Dirección:	Hematología. Hosp. General Universitario Gregorio Marañón
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Oncohematología. CAR-T Terapia celular. Células mesenquimales
Página web grupo	https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/profesionales/relacion-especialidades/hematologia-hemoterapia
Contacto:	ramon.garcia@salud.madrid.org

Inmuno-regulación	
Coordinador/a:	Rafael Correa Rocha
1 Dirección:	Lab. Inmunoregulación. Inst. Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Células Treg Rechazo en trasplantes
Página web grupo	https://inmunoregulacion.es/quienes-somos-2/
Contacto:	rafael.correa@iisgm.com

GRUPO INNATE IMMUNE RESPONSE IDIPAZ	
Coordinador/a:	Eduardo López-Collazo
1 Dirección:	Innate Immune Response Group and Tumor Immunology Lab
2 Dirección:	IdiPAZ
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Mecanismos celulares y moleculares de la metástasis Identificación de Marcadores de pronóstico en cáncer de colon Generación y estudio de Organoides como modelos de tumores
Página web grupo	https://innateimmuneresponse.wordpress.com/
Contacto:	elopezc@salud.madrid.org

GRUPO INMUNOMODULACIÓN IDIPAZ	
Coordinador/a:	Carlos del Fresno
1 Dirección:	Immunomodulation lab
2 Dirección:	Instituto de Investigación del Hospital la Paz (IdiPAZ)
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunidad entrenada y cáncer Identificación de marcadores inmunitarios Vacunas antitumorales
Página web grupo	https://immunomodulationlab-idipaz.es/
Contacto:	carlos.fresno@salud.madrid.org

GRUPO Inmuno-oncología e Inmunoterapia H120	
Coordinador/a:	Anaïs Jiménez Reinoso
1 Dirección:	Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12).
2 Dirección:	Edificio Centro de Actividades Ambulatorias, 6 ^a planta, bloque D. Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n.
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Desarrollo de nuevas estrategias de inmunoingeniería para la inmunoterapia del cáncer. Diseño de nuevos formatos de anticuerpos biespecíficos tipo <i>T-cell engager</i> (TCE). Inmunoterapia basada en secreción <i>in situ</i> de TCE (terapia STAb-T)
Página web grupo	https://imas12.es/investigacion/cancer/inmuno-oncologia-e-inmunoterapia/
Contacto:	ajimenez.imas12@h120.es anijmenez@ext.cnio.es

GRUPO INMUNOBILOGÍA CNIC	
Coordinador/a:	Antonio Pérez Martínez
1 Dirección:	Unidad de Investigación Clínica de Oncohematología Pediátrica IdiPAZ-CNIC
2 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz/Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Immunoterapia con células NK, Linfocitos T memoria y CAR-T Análisis de tumores sólidos y hematológicos para determinar sus susceptibilidad frente a terapia celular a nivel de proteína y de genoma Terapia celular para la inducción de tolerancia a trasplante de órgano sólido Terapia celular para el tratamiento de enfermedades infecciosas Desarrollo de ensayos clínicos académicos y en colaboración con la industria
Página web grupo	https://idipaz.es/areasCientificas/MaternoInfantilAdolescente/InvestigacionTraslacionalCancerInfantil; https://www.cnio.es/investigacion-e-innovacion/programas-cientificos/programa-de-investigacion-clinica/unidad-de-investigacion-clinica-de-oncohematologia-pediátrica-idipaz-cnio/
Contacto:	aperezmartinez@salud.madrid.org

GRUPO INMUNOBILOGIA CNIC	
Coordinador/a:	David Sancho
1 Dirección:	Immunobiology laboratory
2 Dirección:	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Inmunoterapia con células dendríticas y macrófagos Modulación del metabolismo celular inmunitario Inmunoterapia en modelos preclínicos de cáncer
Página web grupo	https://www.cnic.es/es/investigacion/inmunobiologia
Contacto:	dsancho@cnic.es

Metástasis: Factores Catalizadores y Biomarcadores	
Coordinador/a:	David Olmeda Casdomé (Científico Titular CSIC)
1 Dirección:	Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale. CSIC-U
2 Dirección:	C/Arturo Duperier 4 . 28029. Madrid
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Mecanismos de inmuno evasión en Melanoma y Cáncer de Mama mediados por Alarminas
Página web grupo	https://www.iib.uam.es/en/web/iibm/departamentos?p_p_id=APG!portlet_WAR_IIBMappPortlets_INSTANCE_vjNkurhVUIsL&p_p_lifecycle=0&_APG!portlet_WAR_IIBMappPortlets_INSTANCE_vjNkurhVUIsL_codgrupo=186&_APG!portlet_WAR_IIBMappPortlets_INSTANCE_vjNkurhVUIsL_action=getIgrupo
Contacto:	dolmeda@iib.uam.es

GRUPO INMUNOBILOGIA CNIC	
Investigador:	Esteban Veiga
1 Dirección:	Bacteria-based Immunotherapies Against Cancer
2 Dirección:	Centro Nacional de Biotecnología (CNB, CSIC)
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Nuevas Inmunoterapias contra cáncer basadas en linfocitos Tecnología Tboost Mejoras de inmunoterapias celulares (CAR-Tboost/TCR-Tboost)
Página web grupo	https://www.cnb.csic.es/investigacion/departamentos/biologi
Contacto:	eveiga@cnb.csic.es

INMUNOBILOGÍA PLAQUETARIA	
Coordinador/a:	Guadalupe Ortiz Muñoz. Contratada Talento CAM
1 Dirección:	UAM-IIBM Sols-Morreale
2 Dirección:	Arturo Duperier 4
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Influencia de la activación plaquetaria en respuesta a inmunoterapia
Página web grupo	https://www.iib.uam.es/web/iibm/departamentos?p_p_id=AP
Contacto:	gortiz@iib.uam.es

GRUPO INMUNIDAD E INMUNOTERAPIAS AVANZADAS EN CÁNCER DE NIÑOS Y ADOLESCENTES	
Coordinador/a:	Manuel Ramírez
1 Dirección:	Fundación para la Investigación Biomédica
2 Dirección:	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Estrategias de inmunoterapia celular adoptiva avanzada Inmunovigilancia antitumoral en cáncer infantil
Página web grupo	https://fibhnjs.org/grupo14/ https://fibhnjs.org/grupo18/
Contacto:	manuel.ramirez@salud.madrid.org

GRUPO INMUNIDAD DEL CANCER CNIO	
Coordinador/a:	María Casanova Acebes, Junior PI
1 Dirección:	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO
2 Dirección:	C/ Melchor Fernández Almagro, N3. 28029 Madrid
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Myeloid cell heterogeneity in tumors Clonal hematopoiesis in solid tumors Development of novel myeloid-based immunotherapies
Página web grupo	https://www.cnio.es/investigacion-e-innovacion/programas-ci
Contacto:	mcasanova@cnio.es

Coordinador/a:	Alejandro Luna/Francisco Javier López Jiménez
1 Dirección:	Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Células CAR-T Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Página web grupo	https://www.ircis.org/es/investigacion/grupos/45/hematologia-traslacional
Contacto:	jljimenez@salud.madrid.org

Coordinador/a:	Cecilia Muñoz-Calleja/Carlos Cuesta-Mateos
1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria Instituto Princesa
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	Leucemia linfocítica crónica Anticuerpos anti-CCR7
Página web grupo	https://www.iis-princesa.org/grupo/grupo-46/
Contacto:	cmunozc@salud.madrid.org; carlos.cuesta@salud.madrid.org

Coordinador/a:	Arantzazu Alfranca González
1 Dirección:	IIS Hospital Universitario de La Princesa
Comunidad:	MADRID
Líneas de investigación	CCL21 en desarrollo tumoral y respuesta a inmunoterapia Mecanismos de acción inmunológicos de nuevos fármacos antitumorales
Página web grupo	https://www.iis-princesa.org/grupo/grupo-61/
Contacto:	mariaarantzazu.alfranca@salud.madrid.org

NAVARRA

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Juan José Lasarte Sagastibelza (Catedrático de Inmunología)
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Inmunomodulación y Microambiente Tumoral
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Terapia celular CAR-T Estudio de Microambiente tumoral Agentes inmunomoduladores Neuroinmunología
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-inmunomodulacion-microambiente-tumoral
Contacto:	jilasarte@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA, CUN)	
Coordinador/a:	Ignacio Melero Bermejo (Catedrático de Inmunología)
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Estrategias combinadas de Inmunoterapia traslacional
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Ensayos clínicos de inmunoterapia del cáncer Inmunoterapias combinadas Mecanismos moleculares de co-inhibición y co-estimulación
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-estrategias-combinadas-inmunoterapia
Contacto:	jilasarte@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Pablo Sarobe Ugarriza (Catedrático de Inmunología)
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Desarrollo de Vacunas
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Células dendríticas Desarrollo de estrategias de vacunación Agentes inmunomoduladores
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-desarrollo-vacunas
Contacto:	psarobe@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Sandra Hervás-Stubs
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Terapia Celular adoptiva
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Terapia celular, con TIL, CART y TCR tg Tumores sólidos
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-inmuno-terapia-celular-adoptiva
Contacto:	mshervas@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Teresa Lozano Moreda
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Inmunomodulación y Microambiente Tumoral
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Terapia celular CAR-T Estudio de Microambiente tumoral Agentes inmunomoduladores
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-inmunomodulacion-microambiente-tumoral
Contacto:	tmoreda@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Pedro Berraondo López (Catedrático de Inmunología)
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Terapias basadas en citoquinas
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Terapia celular basada en citoquinas Identificación de nuevas dianas moleculares
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-terapias-basadas-citoquinas
Contacto:	pberraondol@unav.es

Coordinador/a:	Fernando Aranda Vega
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Estrategias de inmunoterapia locorregional en la carcinomatosis peritoneal
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Carcinomatosis peritoneal Inmunoterapia locorregional combinadas Nanopartículas para inmunoterapia
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-investigacion-estrategias-inmunoterapia-locorregional-carcinomatosis-peritoneal
Contacto:	faranda@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA, CUN)	
Coordinador/a:	Miguel Sanmamed
1 Dirección:	Clínica Universidad de Navarra, Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Onco-Inmunología Aplicada y Traslacional
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Desarrollo de modelos humanizados en inmunoterapia del cáncer Desarrollo de nuevas estrategias de Inmuno-modulación Desarrollo de ensayos clínicos en cáncer de pulmón
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-inmunologia-inmunoterapia/grupo-onco-inmunologia-aplicada-traslacional
Contacto:	msanmamed@unav.es

Oncología (CUN)	
Coordinador/a:	Marta Santisteban
1 Dirección:	Clínica Universidad de Navarra, Onco-Inmunología Aplicada y Traslacional
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Papel del sistema inmune y del ambiente tumoral en la patogenia del CM Biomarcadores de resistencia Desarrollo de estudios piloto y ensayos clínicos
Página web grupo	https://www.cun.es/nuestros-profesionales/profesionales/marta-santisteban-eslava
Contacto:	msantisteb@unav.es

Coordinador/a:	Bruno Paiva
1 Dirección:	Programa de Hemato-oncología, Inmunológica Traslacional en Neoplasias Hematológicas.
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Papel del sistema Inmunitario en la patogenia del mieloma múltiple Citometría de flujo, caracterización de células tumorales circulantes
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/personal-investigacion/bruno-paiva
Contacto:	bpaiva@unav.es

Hemato-oncología, (CIMA)	
Coordinador/a:	José Angel Martínez -Climent
1 Dirección:	Programa de Hemato-oncología, Linfomas
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Características moleculares y celulares del linfoma Evaluación de la eficacia antitumoral preclínica de inmunoterapias Disección de mecanismos de respuesta
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-linfomas
Contacto:	jamcliment@unav.es

Hemato-oncología, Unidad de Terapia Celular (CUN)	
Coordinador/a:	Felipe Prosper (Catedrático de Hematología)
1 Dirección:	Programa de Hemato-oncología, Hematología traslacional
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Desarrollo de terapias combinadas Terapias CART Ensayos clínicos de terapia celular
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/hematologia-traslacional
Contacto:	fprosper@unav.es

Hemato-oncología, (CIMA)	
Coordinador/a:	Juan Roberto Rodriguez-Madoz
1 Dirección:	Programa de Hemato-oncología, Terapias inmunes
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Desarrollo de terapias CART Mecanismos moleculares implicados en la eficacia y resistencia a los CART Sistema inmunitario y microambiente tumoral
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-hemato-oncologia/grupo-investigacion-terapias-inmunes
Contacto:	jrodriguez@unav.es



Coordinador/a:	David Escors Murugarren
1 Dirección:	Oncolmúnología
2 Dirección:	Navarrabiomed, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapias frente al cáncer de pulmón Estudios Preclínicos de inmunoterapias Terapias CART
Página web grupo	https://www.navarrabiomed.es/es/directorio/escors-murugarren
Contacto:	descorsm@navarra.es

Terapia génica del Cáncer, (CIMA)	
Coordinador/a:	Cristian Smerdou
1 Dirección:	Terapia Génica del cáncer
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Desarrollo de vectores virales y no virales para terapias frente al cáncer Desarrollo de vectores para la síntesis de proteínas
página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/personal-investigacion/cristian-smerdou
Contacto:	csmerdou@unav.es

Inmunología e Inmunoterapia (CIMA)	
Coordinador/a:	Alvaro Teijeira
1 Dirección:	Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Estrategias de inmunoterapia locorregional en la carcinomatosis peritoneal
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Inmunoterapia cáncer Dinámica de la respuesta inmunitaria antitumoral Neutrófilos e inmunidad tumoral Tráfico leucocitario y endotelio tumoral
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/personal-investigacion/cristian-smerdou
Contacto:	csmerdou@unav.es

Terapia génica del Cáncer, (CIMA)	
Coordinador/a:	Puri Fortes
1 Dirección:	Terapia Génica del cáncer
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Biología y Terapias de ARN. ARN No Codificante Terapéutico, Microproteínas y Estrés Integrado en Cáncer y en vacunas
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/programa-investigacion-biologia-terapia-arn/grupo-arn-no-codificantes-biotecnologia
Contacto:	pfortes@unav.es

Terapias Avanzadas para Tumores Sólidos Pediátricos (CIMA)	
Coordinador/a:	Marta Alonso
1 Dirección:	Terapia Génica del cáncer
2 Dirección:	Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CCUN, IdisNA
Comunidad:	NAVARRA
Líneas de investigación	Terapia antiviral con adenovirus oncolíticos y moléculas inmunomoduladoras en tumores del sistema nervioso central ARN No Codificante Terapéutico, Microproteínas y Estrés Integrado en Cáncer y en vacunas
Página web grupo	https://cima.cun.es/investigacion/programas-investigacion/grupo-investigacion-terapias-avanzadas-tumores-solidos-pediatricos
Contacto:	malonso@unav.es

PAÍS VASCO Y ASTURIAS

Cristina Eguizabal Argaz	
1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia (IIS Biobizkaia)
2 Dirección:	Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos (CVTTH)-Osakidetza
Comunidad:	PAÍS VASCO
Líneas de investigación	CAR-NK, CAR-T NKs de diferentes fuentes celulares (PB, CB, Stem Cells) Inmunoterapia contra tumor hematológico y tumor sólido
Página web grupo	https://www.bio-bizkaia.eus/areas-investigacion/bc2.09 https://www.osakidetza.euskadi.eus/centro-vasco-de-transfusion-y-tejidos-humanos/webosk00-cvthcon/es/
Contacto:	cristina.eguizabalargaz@bio-bizkaia.eus

Francisco Borrego Rabasco	
1 Dirección:	Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia (IIS Biobizkaia)
Comunidad:	PAÍS VASCO
Líneas de investigación	Inmunoterapia con células NK Inmunopatología
Página web grupo	https://www.bio-bizkaia.eus/areas-investigacion/bc4.09
Contacto:	francisco.borregorabasco@bio-bizkaia.eus

Segundo González Rodríguez	
1 Dirección:	Instituto Universitario Oncológico del Principado de Asturias
Comunidad:	ASTURIAS
Líneas de investigación	Inmunología tumoral
Página web grupo	https://ispa-finba.es/investigacion/inmunologia-microbiologia-infeccion/inmunologia-tumoral/
Contacto:	segundog@uniovi.es

Carlos Lopez Larrea/Beatriz Suarez Alvarez	
1 Dirección:	Instituto Universitario Oncológico del Principado de Asturias
Comunidad:	ASTURIAS
Líneas de investigación	Inmunología traslacional CAR-T osteosarcomas
Página web grupo	https://ispa-finba.es/investigacion/inmunologia-microbiologia-infeccion/inmunologia-traslacional/
Contacto:	inmuno@hca.es



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013;342(6165):1432-3. 10.1126/science.342.6165.1432.
2. Molenaar JC. [From the library of the Netherlands Journal of Medicine. Rudolf Virchow: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre; 1858]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003;147(45):2236-44.
3. Coley WB. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Ann Surg*. 1891;14(3):199-220. 10.1097/00000658-189112000-00015.
4. Lobo N, Brooks NA, Zlotta AR, Cirillo JD, Boorjian S, Black PC, et al. 100 years of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: from cattle to COVID-19. *Nat Rev Urol*. 2021;18(10):611-22. 10.1038/s41585-021-00481-1.
5. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7. 10.1038/256495a0.
6. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6. 10.1126/science.271.5256.1734.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. 10.1056/NEJMoa1003466.
8. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384(9948):1109-17. 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
9. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*. 2005;65(3):1089-96.
10. Galacci RR, Cichowicz SM. Microscopic detection of potato adulteration of prepared horseradish. *J Assoc Off Anal Chem*. 1987;70(3):502-3.
11. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. 10.1016/j.cell.2011.02.013.
13. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? *Nat Rev Cancer*. 2010;10(4):232-3. 10.1038/nrc2827.
14. Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. *J Biosci*. 2013;38(3):651-63. 10.1007/s12038-013-9335-6.
15. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004;10(8):789-99. 10.1038/nm1087.

16. Chakravarthi BV, Nepal S, Varambally S. Genomic and Epigenomic Alterations in Cancer. *Am J Pathol.* 2016;186(7):1724-35. 10.1016/j.ajpath.2016.02.023.
17. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013;19(11):1423-37. 10.1038/nm.3394.
18. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986;315(26):1650-9. 10.1056/NEJM198612253152606.
19. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015;348(6230):74-80. 10.1126/science.aaa6204.
20. Goswami S, Sahai E, Wyckoff JB, Cammer M, Cox D, Pixley FJ, et al. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res.* 2005;65(12):5278-83. 10.1158/0008-5472.CAN-04-1853.
21. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889-96. 10.1038/ni.1937.
22. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):253-68. 10.1038/nri3175.
23. von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating T(Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(1):51-63. 10.1038/nrd3683.
24. Lozano T, Casares N, Lasarte JJ. Searching for the Achilles Heel of FOXP3. *Front Oncol.* 2013;3:294. 10.3389/fonc.2013.00294.
25. Chockley PJ, Keshamouni VG. Immunological Consequences of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *J Immunol.* 2016;197(3):691-8. 10.4049/jimmunol.1600458.
26. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(5):392-401. 10.1038/nrc1877.
27. Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med.* 2011;17(11):1359-70. 10.1038/nm.2537.
28. Munn DH, Mellor AL. IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance. *Trends Immunol.* 2016;37(3):193-207. 10.1016/j.it.2016.01.002.
29. Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):79-94. 10.1038/nrc2069.
30. Majood M, Rawat S, Mohanty S. Delineating the role of extracellular vesicles in cancer metastasis: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2022;13:966661. 10.3389/fimmu.2022.966661.
31. Kawai T, Akira S. TLRsignaling. *Semin Immunol.* 2007;19(1):24-32. 10.1016/j.smim.2006.12.004.
32. Mukherji B, Chakraborty NG, Yamasaki S, Okino T, Yamase H, Sporn JR, et al. Induction of antigen-specific cytolytic T cells *in situ* in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(17):8078-82. 10.1073/pnas.92.17.8078.
33. Butterfield LH. Dendritic cells in cancer immunotherapy clinical trials: are we making progress? *Front Immunol.* 2013;4:454. 10.3389/fimmu.2013.00454.
34. Van Damme P, Bouillette-Marussig M, Hens A, De Coster I, Depuydt C, Goubier A, et al. GTL001, A Therapeutic Vaccine for Women Infected with Human Papillomavirus 16 or 18 and Normal Cervical Cytology: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2016;22(13):3238-48. 10.1158/1078-0432.CCR-16-0085.
35. Coulie PG, Karanikas V, Lurquin C, Colau D, Connerotte T, Hanagiri T, et al. Cytolytic T-cell responses of cancer patients vaccinated with a MAGE antigen. *Immunol Rev.* 2002;188:33-42. 10.1034/j.1600-065x.2002.18804.x.
36. Virchow R. *Die krankhafter Geschwulste.* Hirschwald, Berlin1863.

37. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(3):174-86. 10.1038/s41568-019-0238-1.
38. Lim AR, Rathmell WK, Rathmell JC. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy. *Elife*. 2020;9. 10.7554/elife.55185.
39. Siska PJ, Beckermann KE, Mason FM, Andrejeva G, Greenplate AR, Sendor AB, et al. Mitochondrial dysregulation and glycolytic insufficiency functionally impair CD8 T cells infiltrating human renal cell carcinoma. *JCI Insight*. 2017;2(12). 10.1172/jci.insight.93411.
40. Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(1):38-47. 10.1038/nrc704.
41. Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, Christian N, Crowe SM. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front Immunol*. 2015;6:1. 10.3389/fimmu.2015.00001.
42. Brand A, Singer K, Koehl GE, Kolitzus M, Schoenhammer G, Thiel A, et al. LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. *Cell Metab*. 2016;24(5):657-71. 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
43. Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res*. 2013;73(5):1524-35. 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796.
44. Sullivan MR, Danai LV, Lewis CA, Chan SH, Gui DY, Kunchok T, et al. Quantification of microenvironmental metabolites in murine cancers reveals determinants of tumor nutrient availability. *Elife*. 2019;8. 10.7554/elife.44235.
45. Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(1):4-22. 10.1038/s41416-019-0650-z.
46. Pacella I, Procaccini C, Focaccetti C, Miacci S, Timperi E, Faicchia D, et al. Fatty acid metabolism complements glycolysis in the selective regulatory T cell expansion during tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(28):E6546-E55. 10.1073/pnas.1720113115.
47. Tsou P, Katayama H, Ostrin EJ, Hanash SM. The Emerging Role of B Cells in Tumor Immunity. *Cancer Res*. 2016;76(19):5597-601. 10.1158/0008-5472.CAN-16-0431.
48. Sarvaria A, Madrigal JA, Saudemont A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(8):662-74. 10.1038/cmi.2017.35.
49. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):11-22. 10.1038/nrc1252.
50. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. 10.1016/j.jimmuni.2013.07.012.
51. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023;56(10):2188-205. 10.1016/j.jimmuni.2023.09.011.
52. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):1. 10.1186/s12929-019-0592-z.
53. Lopez-Diaz de Cerio A, Garcia-Munoz R, Pena E, Panizo A, Feliu J, Giraldo P, et al. Maintenance therapy with ex vivo expanded lymphokine-activated killer cells and rituximab in patients with follicular lymphoma is safe and may delay disease progression. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1064-73. 10.1111/bjh.16474.
54. Peng F, Hu M, Su Z, Hu L, Guo L, Yang K. Intratumoral Microbiota as a Target for Advanced Cancer Therapeutics. *Adv Mater*. 2024;36(38):e2405331. 10.1002/adma.202405331.

55. Dizman N, Meza L, Bergerot P, Alcantara M, Dorff T, Lyou Y, et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med.* 2022;28(4):704-12. 10.1038/s41591-022-01694-6.
56. Nguyen DH, Chong A, Hong Y, Min JJ. Bioengineering of bacteria for cancer immunotherapy. *Nat Commun.* 2023;14(1):3553. 10.1038/s41467-023-39224-8.
57. Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18(2):171-6. 10.2174/1568009618666171129221503.
58. Liang K, Liu Q, Kong Q. New technologies in developing recombinant-attenuated bacteria for cancer therapy. *Biotechnol Bioeng.* 2021;118(2):513-30. 10.1002/bit.27596.
59. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(3):160-77. 10.1038/s41571-022-00719-w.
60. Greig SL. Talmogene Laherparepvec: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(1):147-54. 10.1007/s40265-015-0522-7.
61. Ries S, Korn WM. ONYX-015: mechanisms of action and clinical potential of a replication-selective adenovirus. *Br J Cancer.* 2002;86(1):5-11. 10.1038/sj.bjc.6600006.
62. Haines BB, Denslow A, Grzesik P, Lee JS, Farkaly T, Hewett J, et al. ONCR-177, an Oncolytic HSV-1 Designed to Potently Activate Systemic Antitumor Immunity. *Cancer Immunol Res.* 2021;9(3):291-308. 10.1158/2326-6066.CIR-20-0609.
63. Sangro B, Mazzolini G, Ruiz J, Herraiz M, Quiroga J, Herrero I, et al. Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1389-97. 10.1200/JCO.2004.04.059.
64. Herzog RW, Suzuki M. Adenoviral gene therapy for bladder cancer. *Cell.* 2023;186(5):893. 10.1016/j.cell.2023.02.009.
65. Lundstrom K. Alphaviruses in cancer immunotherapy. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2023;379:143-68. 10.1016/bs.ircmb.2023.03.011.
66. Komdeur FL, Singh A, van de Wall S, Meulenberg JJM, Boerma A, Hoogeboom BN, et al. First-in-Human Phase I Clinical Trial of an SFV-Based RNA Replicon Cancer Vaccine against HPV-Induced Cancers. *Mol Ther.* 2021;29(2):611-25. 10.1016/j.ymthe.2020.11.002.
67. Dolgin E. Self-copying RNA vaccine wins first full approval: what's next? *Nature.* 2023;624(7991):236-7. 10.1038/d41586-023-03859-w.
68. Kureshi CT, Dougan SK. Cytokines in cancer. *Cancer Cell.* 2025;43(1):15-35. 10.1016/j.ccr.2024.11.011.
69. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Perez-Gracia JL, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* 2019;120(1):6-15. 10.1038/s41416-018-0328-y.
70. Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(1):6-21. 10.1089/jir.2018.0019.
71. Di Trani CA, Cirella A, Arrizabalaga L, Fernandez-Sendin M, Bella A, Aranda F, et al. Overcoming the limitations of cytokines to improve cancer therapy. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2022;369:107-41. 10.1016/bs.ircmb.2022.05.002.
72. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):237-53. 10.1038/s41571-021-00588-9.
73. Ordonez-Reyes C, Garcia-Robledo JE, Chamorro DF, Mosquera A, Sussmann L, Ruiz-Patino A, et al. Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy: A Novel Response to an Old Question. *Pharmaceutics.* 2022;14(6). 10.3390/pharmaceutics14061243.

74. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(2):85-91. 10.1158/2326-6066.CIR-13-0078.
75. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J.* 2021;23(2):39. 10.1208/s12248-021-00574-0.
76. Nunez-Prado N, Compte M, Harwood S, Alvarez-Mendez A, Lykkemark S, Sanz L, et al. The coming of age of engineered multivalent antibodies. *Drug Discov Today.* 2015;20(5):588-94. 10.1016/j.drudis.2015.02.013.
77. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):83. 10.1186/s13045-023-01482-w.
78. Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(4):301-19. 10.1038/s41573-024-00896-6.
79. Tapia-Galisteo A, Compte M, Alvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics.* 2023;13(3):1028-41. 10.7150/thno.81494.
80. Crescioli S, Kaplon H, Wang L, Visweswaraiah J, Kapoor V, Reichert JM. Antibodies to watch in 2025. *MAbs.* 2025;17(1):2443538. 10.1080/19420862.2024.2443538.
81. Cattaruzza F, Nazeer A, To M, Hammond M, Koski C, Liu LY, et al. Precision-activated T-cell engagers targeting HER2 or EGFR and CD3 mitigate on-target, off-tumor toxicity for immunotherapy in solid tumors. *Nat Cancer.* 2023;4(4):485-501. 10.1038/s43018-023-00536-9.
82. Diez-Alonso L, Falgas A, Arroyo-Rodenas J, Romencin PA, Martinez A, Gomez-Rosel M, et al. Engineered T cells secreting anti-BCMA T cell engagers control multiple myeloma and promote immune memory in vivo. *Sci Transl Med.* 2024;16(734):eadg7962. 10.1126/scitranslmed.adg7962.
83. Blanco B, Ramirez-Fernandez A, Bueno C, Argemi-Muntadas L, Fuentes P, Aguilar-Sopena O, et al. Overcoming CAR-Mediated CD19 Downmodulation and Leukemia Relapse with T Lymphocytes Secreting Anti-CD19 T-cell Engagers. *Cancer Immunol Res.* 2022;10(4):498-511. 10.1158/2326-6066.CIR-21-0853.
84. Wu L, Seung E, Xu L, Rao E, Lord DM, Wei RR, et al. Trispecific antibodies enhance the therapeutic efficacy of tumor-directed T cells through T cell receptor co-stimulation. *Nat Cancer.* 2020;1(1):86-98. 10.1038/s43018-019-0004-z.
85. Rubio-Perez L, Lazaro-Gorines R, Harwood SL, Compte M, Navarro R, Tapia-Galisteo A, et al. A PD-L1/EGFR bispecific antibody combines immune checkpoint blockade and direct anti-cancer action for an enhanced anti-tumor response. *Oncoimmunology.* 2023;12(1):2205336. 10.1080/2162402X.2023.2205336.
86. Tapia-Galisteo A, Sanchez Rodriguez I, Aguilar-Sopena O, Harwood SL, Narbona J, Ferreras Gutierrez M, et al. Trispecific T-cell engagers for dual tumor-targeting of colorectal cancer. *Oncoimmunology.* 2022;11(1):2034355. 10.1080/2162402X.2022.2034355.
87. Velasco-Sidro M, Arroyo-Rodenas J, Diez-Alonso L, Ramirez-Fernandez A, Alvarez-Vallina L. Dual-targeted STAb-T cells secreting BCMA and CD19 T cell engagers for improved control of haematological cancers. *Oncoimmunology.* 2025;14(1):2444701. 10.1080/2162402X.2024.2444701.
88. Zhao L, Li S, Wei X, Qi X, Liu D, Liu L, et al. A novel CD19/CD22/CD3 trispecific antibody enhances therapeutic efficacy and overcomes immune escape against B-ALL. *Blood.* 2022;140(16):1790-802. 10.1182/blood.2022016243.

89. Hangiu O, Navarro R, Frago S, Rubio-Perez L, Tapia-Galisteo A, Diez-Alonso L, et al. Effective cancer immunotherapy combining mRNA-encoded bispecific antibodies that induce polyclonal T cell engagement and PD-L1-dependent 4-1BB costimulation. *Front Immunol.* 2024;15:1494206. 10.3389/fimmu.2024.1494206.
90. Heras-Murillo I, Adan-Barrientos I, Galan M, Wculek SK, Sancho D. Dendritic cells as orchestrators of anticancer immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(4):257-77. 10.1038/s41571-024-00859-1.
91. Luri-Rey C, Teijeira A, Wculek SK, de Andrea C, Herrero C, Lopez-Janeiro A, et al. Cross-priming in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2025;25(4):249-73. 10.1038/s41568-024-00785-5.
92. Klobuch S, Seijkens TTP, Schumacher TN, Haanen J. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy for patients with advanced-stage melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(3):173-84. 10.1038/s41571-023-00848-w.
93. Martin-Lluesma S, Svane IM, Dafni U, Vervita K, Karlis D, Dimopoulou G, et al. Efficacy of TIL therapy in advanced cutaneous melanoma in the current immuno-oncology era: updated systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2024;35(10):860-72. 10.1016/j.annonc.2024.07.723.
94. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988;319(25):1676-80. 10.1056/NEJM198812223192527.
95. Turcotte S, Donia M, Gastman B, Besser M, Brown R, Coukos G, et al. Art of TIL immunotherapy: SITC's perspective on demystifying a complex treatment. *J Immunother Cancer.* 2025;13(1). 10.1136/jitc-2024-010207.
96. Mullard A. FDA approves first tumour-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy, bolstering hopes for cell therapies in solid cancers. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(4):238. 10.1038/d41573-024-00035-1.
97. Lowery FJ, Goff SL, Gasmi B, Parkhurst MR, Ratnam NM, Halas HK, et al. Neoantigen-specific tumor-infiltrating lymphocytes in gastrointestinal cancers: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2025;31(6):1994-2003. 10.1038/s41591-025-03627-5.
98. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015;348(6230):62-8. 10.1126/science.aaa4967.
99. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(2):135-46. 10.1038/nrc3670.
100. Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(10):671-84. 10.1038/nrc3322.
101. Herrera L, Santos S, Vesga MA, Carrascosa T, Garcia-Ruiz JC, Perez-Martinez A, et al. The Race of CAR Therapies: CAR-NK Cells for Fighting B-Cell Hematological Cancers. *Cancers (Basel).* 2021;13(21). 10.3390/cancers13215418.
102. Asmamaw Dejenie T, Tiruneh GMM, Dessie Terefe G, Tadele Admasu F, Wale Tesega W, Chekol Abebe E. Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6):2114254. 10.1080/21645515.2022.2114254.
103. Li CH, Sharma S, Heczey AA, Woods ML, Steffin DHM, Louis CU, et al. Long-term outcomes of GD2-directed CAR-T cell therapy in patients with neuroblastoma. *Nat Med.* 2025;31(4):1125-9. 10.1038/s41591-025-03513-0.

104. Sanchez-Guijo F, Avendano-Sola C, Badimon L, Bueren JA, Canals JM, Delgadillo J, et al. Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TERAV). *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(6):727-8. 10.1038/s41409-023-01962-0.
105. Wellhausen N, Baek J, Gill SI, June CH. Enhancing cellular immunotherapies in cancer by engineering selective therapeutic resistance. *Nat Rev Cancer.* 2024;24(9):614-28. 10.1038/s41568-024-00723-5.
106. Marin D, Li Y, Basar R, Rafei H, Daher M, Dou J, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19(+) B cell tumors: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* 2024;30(3):772-84. 10.1038/s41591-023-02785-8.
107. Qi Y, Li Y, Wang H, Wang A, Liu X, Liang Z, et al. Natural killer cell-related anti-tumour adoptive cell immunotherapy. *J Cell Mol Med.* 2024;28(11):e18362. 10.1111/jcmm.18362.
108. Herrera L, Martin-Inaraja M, Santos S, Ingles-Ferrandiz M, Azkarate A, Perez-Vaquero MA, et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology.* 2022;165(2):234-49. 10.1111/imm.13432.
109. Minev T, Balbuena S, Gill JM, Marincola FM, Kesari S, Lin F. Mesenchymal stem cells - the secret agents of cancer immunotherapy: Promises, challenges, and surprising twists. *Oncotarget.* 2024;15:793-805. 10.18632/oncotarget.28672.
110. Eguizabal C, Aran B, Chuva de Sousa Lopes SM, Geens M, Heindryckx B, Panula S, et al. Two decades of embryonic stem cells: a historical overview. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(1):hoy024. 10.1093/hropen/hoy024.
111. Kirkeby A, Main H, Carpenter M. Pluripotent stem-cell-derived therapies in clinical trial: A 2025 update. *Cell Stem Cell.* 2025;32(1):10-37. 10.1016/j.stem.2024.12.005.
112. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:531-64. 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
113. Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 2023;41(3):450-65. 10.1016/j.ccr.2023.02.014.
114. Magnuson AM, Kiner E, Ergun A, Park JS, Asinovski N, Ortiz-Lopez A, et al. Identification and validation of a tumor-infiltrating Treg transcriptional signature conserved across species and tumor types. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(45):E10672-E81. 10.1073/pnas.1810580115.
115. Yang J, Bae H. Drug conjugates for targeting regulatory T cells in the tumor microenvironment: guided missiles for cancer treatment. *Exp Mol Med.* 2023;55(9):1996-2004. 10.1038/s12276-023-01080-3.
116. Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang FXC, Mu J, et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med.* 2023;12(10):11149-65. 10.1002/cam4.5698.
117. Martin-Otal C, Navarro F, Casares N, Lasarte-Cia A, Sanchez-Moreno I, Hervas-Stubbs S, et al. Impact of tumor microenvironment on adoptive T cell transfer activity. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2022;370:1-31. 10.1016/bs.ircmb.2022.03.002.
118. Cheng Z, Li M, Dey R, Chen Y. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):85. 10.1186/s13045-021-01096-0.
119. Lim SA, Cox A, Tung M, Chung EJ. Clinical progress of nanomedicine-based RNA therapies. *Bioact Mater.* 2022;12:203-13. 10.1016/j.bioactmat.2021.10.018.
120. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023;618(7963):144-50. 10.1038/s41586-023-06063-y.

121. Chen Q, Li C, Wang Q. Multifunctional Nano-Biomaterials for Cancer Therapy via Inducing Enhanced Immunogenic Cell Death. *Small Methods*. 2023;7(5):e2201457. 10.1002/smtd.202201457.
122. Chen J, Zhang G, Wan Y, Xia B, Ni Q, Shan S, et al. Immune cell-derived exosomes as promising tools for cancer therapy. *J Control Release*. 2023;364:508-28. 10.1016/j.jconrel.2023.11.003.
123. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325-38. 10.1038/nrd3003.
124. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018-28. 10.1056/NEJMoa063842.
125. Wolf B, Zimmermann S, Arber C, Irving M, Trueb L, Coukos G. Safety and Tolerability of Adoptive Cell Therapy in Cancer. *Drug Saf*. 2019;42(2):315-34. 10.1007/s40264-018-0779-3.
126. Yang JC. Toxicities Associated With Adoptive T-Cell Transfer for Cancer. *Cancer J*. 2015;21(6):506-9. 10.1097/PPO.0000000000000157.
127. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of interleukin-2. *Drug Saf*. 1992;7(6):417-33. 10.2165/00002018-199207060-00004.
128. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist*. 2001;6(1):34-55. 10.1634/theoncologist.6-1-34.
129. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(9):582-92. 10.6004/jnccn.2024.0057.
130. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper From the Fleischner Society. *Chest*. 2021;159(3):1107-25. 10.1016/j.chest.2020.11.027.
131. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126. 10.1200/JCO.21.01440.
132. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025. Red Española de Registros de Cáncer, 2025.
133. Figures. GCF. 5th edition. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2024.



Figura 54. Nube de palabras del II Libro blanco (Realizado con Wordclouds.com.)

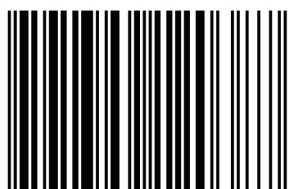
La inmunoterapia ha logrado resultados sorprendentes en el tratamiento del cáncer, ofreciendo respuestas duraderas y, en algunos casos, remisiones completas en tumores resistentes a los tratamientos convencionales. Este libro blanco examina el papel crucial del sistema inmunitario como herramienta antitumoral, ofreciendo una revisión exhaustiva de las diversas estrategias de inmunoterapia utilizadas en el tratamiento de diferentes neoplasias.

Elaborado por los miembros de la Red de Inmunoterapia del Cáncer REINCA, este libro se presenta como un recurso útil para oncólogos, inmunólogos, investigadores y estudiantes que deseen comprender el presente y el futuro de la oncología moderna.

Con la colaboración de:

Irene Adán, Balbino Alarcón, Luis Álvarez-Vallina, Alberto Anel, Natalia Aptsauri, Fernando Aranda, Belén Blanco, Pedro Berraondo, Elena Campos, Inmaculada Creus, Margarita del Val, Cristina Eguizabal, Azucena González-Navarro, Alena Gros, Ignacio Heras, Sandra Hervás-Stubbs, Alvaro Lasarte, Miguel López Botet, Teresa Lozano, Ignacio Melero, Isabel Marzo, Aura Muntasell, Paco Ruiz Cabe-
llo, David Sancho, Pablo Sarobe, Rosana Simón, Antonio Tapia, Álvaro Teijeira,
Marisa Toribio, Mireia Uribe y Hisse van Santen.

ISBN:979-13-991203-8-7



9 791399 120387