



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Inmunoterapia y función del sistema inmune en el cáncer de mama

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2018

Autor: Elena Sagredo Santo

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Objetivos.....	7
4. Materiales y métodos.....	7
5. Resultados y discusión.....	9
Terapia de inhibición del punto de control.....	18
Vacunas terapéuticas.....	22
Anticuerpos biespecíficos.....	27
6. Conclusiones.....	30
7. Bibliografía.....	30



1. RESUMEN

La enfermedad conocida como cáncer presenta una actividad inmunosupresora, tanto por parte de las citocinas que se producen sobre las actividades que afectan a la parte celular, inhibición en la presentación de antígenos, aumento del número de células Treg, reclutamiento de macrófagos imposibilitándoles llegar al tumor y reducción de la citotoxicidad. Para evitar esta inmunosupresión y fortalecer el sistema inmune se ha diseñado la inmunoterapia. Uno de los objetivos consiste en aumentar el número de linfocitos T citotóxicos en el microambiente tumoral, así como el empleo de moléculas que inhiban la inmunotolerancia. Los tratamientos utilizados se clasifican según su mecanismo de acción en terapias de inhibición del punto de control, vacunas terapéuticas o anticuerpos biespecíficos. La elección de la terapia depende del subtipo del cáncer que presenta el paciente. El cáncer de mama se clasifica según la presencia o la ausencia de los receptores hormonales ER, PR y HER2 en la superficie de las células tumorales. Así, se distinguen cuatro subtipos: Luminal A, Luminal B, sobreexpresión HER2 y triple negativo. Según el perfil histológico del tumor se puede determinar el pronóstico y la respuesta al tratamiento del paciente.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es el resultado de mutaciones, o cambios anómalos en los genes que regulan el crecimiento de las células y las mantienen sanas. La célula modificada adquiere la capacidad de dividirse sin ningún tipo de control u orden, por lo que produce más células igual y genera un tumor. Los tumores se clasifican según su peligrosidad: benignos o malignos. Los tumores benignos no son considerados cancerosos, mientras que los tumores malignos sí. De no ser controlados, las células malignas pueden propagarse más allá del tumor original hacia otras partes del organismo. ^[1]

El cáncer de mama es el crecimiento descontrolado de las células mamarias que produce un tumor maligno. Generalmente, el cáncer de mama se origina en las células de los lobulillos, que son las vías que transportan la leche de los lobulillos al pezón. Con menos frecuencia, en los tejidos estromales, que incluyen los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Con el paso del tiempo, las células cancerígenas pueden invadir el tejido mamario sano circundante y llegar a los ganglios linfáticos, donde obtienen puerta de acceso a otras partes del cuerpo. El cáncer de mama se clasifica en estadios según lo lejos que se ha propagado las células cancerígenas más allá del tumor original. ^[1]

El cáncer de mama se origina por una anomalía genética, aunque solo un 5-10% de los casos de cáncer de mama son heredados de los progenitores. En cambio, 85-90% de los casos tienen su origen en anomalías genéticas vinculadas al proceso de envejecimiento y desgaste natural de la vida. ^[1]

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012. El cáncer de mama es el cáncer más común y más diagnosticado entre las mujeres de todo el mundo. En España, en el año 2017, se diagnosticaron 26.370 nuevos cánceres de mama. ^[2]

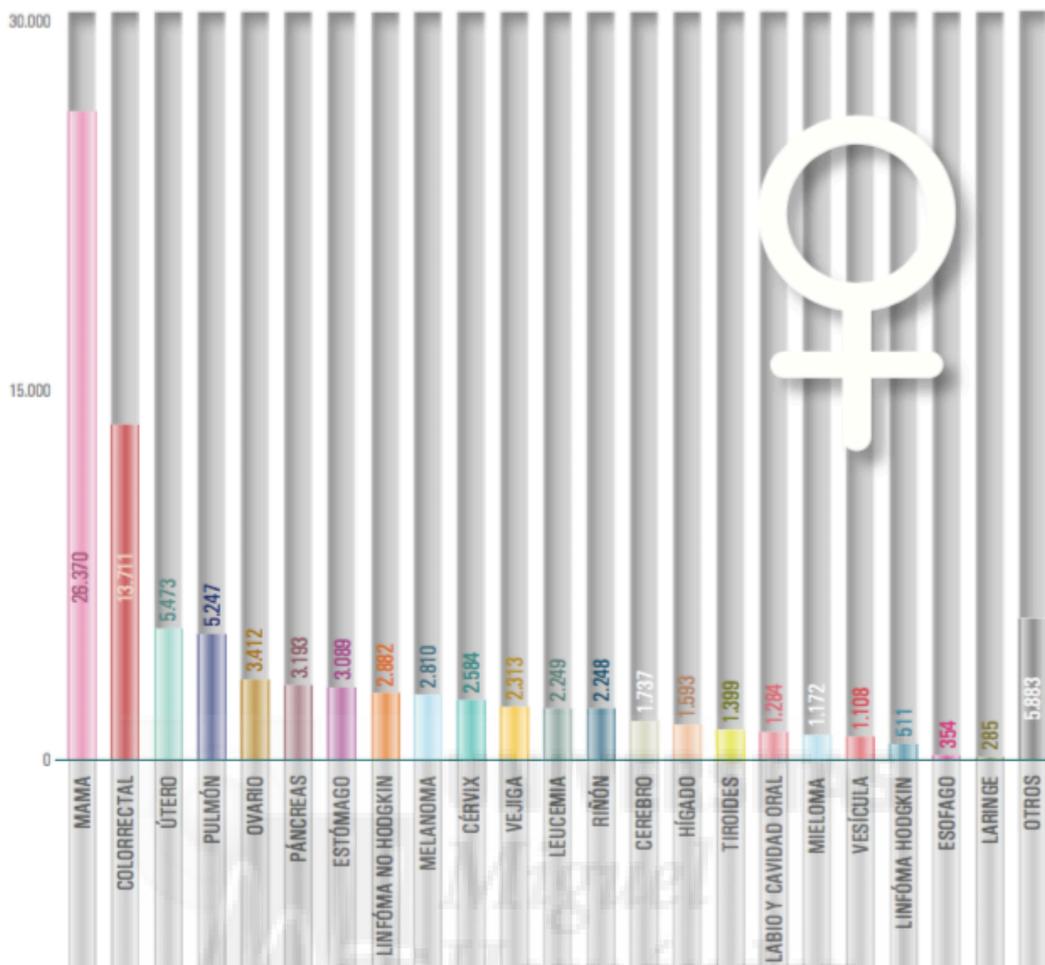


Figura 1: Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en el año 2017. [2]

Durante los últimos años, la inmunoterapia se ha establecido como el nuevo enfoque terapéutico para tratar el cáncer, con una actividad y un potencial curativo considerable en pacientes con una amplia variedad de tumores. [3]

La inmunoterapia, también llamada “terapia biológica”, se basa en la posibilidad de producir a alto nivel las células inmunitarias o anticuerpos capaces de reconocer las células tumorales, de tal manera que estas sean administradas al paciente y las puedan reconocer y destruir. [3]

La progresión del cáncer va acompañada con una fuerte supresión del sistema inmune, produciendo una respuesta antitumoral y una disminución de la erradicación del tumor. El microambiente tumoral atrae células

inmunosupresoras que inhiben la acción de los linfocitos T citotóxicos, de tal manera que impiden que lleven a cabo su función (inducir la apoptosis de células malignas). Por lo tanto, se han establecido terapias específicas diseñadas para mejorar la respuesta inmune del paciente. ^[4]

Aunque todos los tratamientos con inmunoterapia se basan en ayudar a las propias defensas del cuerpo a localizar y erradicar el cáncer, existen varios mecanismos de acción. Las inmunoterapias que se utilizan actualmente o que están en fase de estudio son:

- Terapias de inhibición del punto de control: el cuerpo presenta unos puntos de control encargados de controlar el sistema inmune. Al estimular estas moléculas el sistema inmune puede activarse o inhibirse, dependiendo de la función de la molécula sobre la que se está actuando. Estas terapias consisten en actuar sobre estos puntos de control para regular la acción de las células inmunitarias.
- Vacunas terapéuticas: antígenos que inducen una respuesta inmune específica frente a las células cancerígenas para tratar el cáncer o evitar una recaída.
- Anticuerpos biespecíficos: contienen dos especialidades de anticuerpos en una sola molécula. Esta molécula se une a los linfocitos T, a la célula tumoral y a una célula accesorio (macrófagos, células dendríticas o células natural killer) simultáneamente para inducir la respuesta inmune.

Inicialmente, la inmunoterapia se percibió como un tratamiento menos tóxico y con una menor frecuencia de efectos adversos en comparación con el resto de terapias para tratar el cáncer. Por lo general, este tipo de tratamientos presentan un perfil de seguridad más favorable, pero, ¿es lo suficientemente eficaz como para utilizarla como primera línea de tratamiento? En este trabajo se recogen los ensayos clínicos realizados para comprobar si las terapias inmunológicas presentan superioridad frente al resto de tratamientos.

3. OBJETIVOS

- Analizar la función del sistema inmune en cáncer de mama, y conocer sus funciones y las partes que participan en el proceso de la enfermedad.
- Establecer los mecanismos disponibles en la bibliografía descritos para fortalecer el sistema inmune y que resulten útiles para el tratamiento del cáncer de mama.
- Estudiar las variaciones de eficacia y efectividad de los tratamientos según el subtipo histológico del cáncer de mama diagnosticado.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica de artículos científicos dedicados a evaluar el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de cáncer de mama. Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de Medline de documentos publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales, tanto en España como en el contexto internacional.

Se hizo una lista de las palabras clave, a partir de las cuales se realizó que se realizaría una búsqueda exhaustiva sobre el tema. Para buscar en Pubmed es necesario conocer el descriptor de cada palabra clave. Para ello se utilizó la biblioteca virtual en salud de descriptores.

Palabra clave	DeSH	MeSH
INMUNOTERAPIA	Inmunoterapia	Immunotherapy
ANTICUERPOS	Anticuerpos	Antibodies
CANCER DE MAMA	Neoplasias de la mama	Breast neoplasms

A partir de estos descriptores, se estableció la siguiente ecuación de búsqueda:

("Immunotherapy"[Mesh]) AND "Antibodies"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh].

Se encontraron 518 posibles artículos correspondientes con esos datos de búsqueda. Posteriormente se filtró, para seleccionar únicamente las revisiones de mayor interés. Los filtros utilizados fueron: el año de publicación, la especie animal, el género y el libre acceso a los documentos. El resultado final fue de 24 artículos incluidos en la selección para realizar el trabajo. En la figura 2 se puede observar el diagrama de flujo para el filtro de artículos.



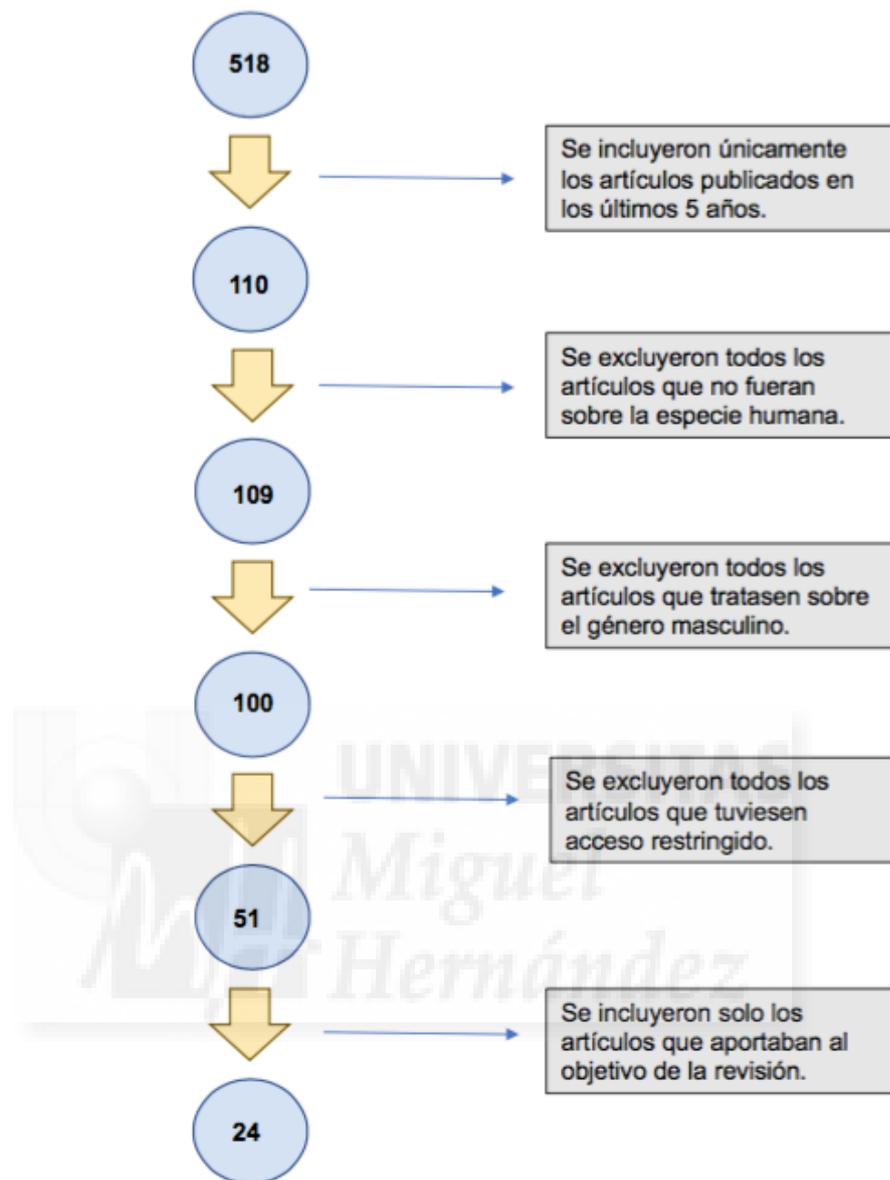


Figura 2: Diagrama de flujo para el filtro de artículos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El sistema inmunitario natural no identifica las células tumorales como algo extraño, ya que estas no son antígenos externos, sino una versión mutada de las células normales. Además, las células cancerígenas y las células de nuestro sistema presentan una estructura muy similar, lo que dificulta la creación de terapias específicas. Cualquier característica que pueda identificarse exclusivamente en las células tumorales puede ser de gran utilidad para el

desarrollo de tratamientos que destruyan estas células sin resultar tóxicos para el resto de células. [4]

Las células tumorales están sometidas a alteraciones tanto genéticas como epigenéticas necesarias para el desarrollo y la progresión del tumor. Gracias a estas mutaciones se generan antígenos, que se presentan sobre la superficie celular y nos permiten diferenciar la célula cancerígena de la hospedadora. Podemos clasificar los antígenos expresados por la célula tumoral en dos tipos. Por un lado, los antígenos específicos de las células tumorales o también conocidos como neoantígenos. Estos antígenos presentan una mutación no sinónima que consiste en la inserción o deleción de un nucleótido alterando toda la secuencia de aminoácidos. Por otro lado, los autoantígenos, también conocidos por las siglas TAA en inglés (*tumor associated antigens*) son aquellos que se encuentran sobreexpresados en las células tumorales con respecto a las células normales. Los neoantígenos, a diferencia de los TAAs, han sido sometidos a mecanismos de tolerancia central en el timo. [5]

La tolerancia inmunológica se define como la falta de reactividad linfocítica hacia los autoantígenos o neoantígenos, sin la necesidad de inmunosupresión a largo plazo. La inmunotolerancia empieza en el timo, donde, mediante recombinaciones somáticas, se crea la diversidad de receptores de células T (TCR). Las células T progenitoras expresan TCRs que se unen con gran afinidad al complejo de histocompatibilidad mayor. El factor regulador de la transcripción AIRE, se expresa en las células epiteliales del timo y asegura la eliminación selectiva de los timocitos que expresan TCRs capaces de reconocer los autoantígenos. Sin embargo, los timocitos que expresan TCRs de baja afinidad por los autoantígenos progresan a los tejidos periféricos. A medida que las células T abandonan el timo, se llevan a cabo mecanismos de tolerancia periférica complementarios para evitar que cualquier linfocito T que haya escapado de la selección negativa, no reaccione frente a autoantígenos expresados en las células sanas. Por lo tanto, aunque los tumores expresen neoantígenos y autoantígenos que podrían iniciar una potente respuesta inmune

anti-tumoral, el sistema inmune ha desarrollado una compleja y redundante combinación de células y moléculas diseñadas para mantener sus células bajo control y evitar así la inflamación y daños tisulares no deseados. [6]

Los autoantígenos activan el sistema inmune innato y llevan a cabo la respuesta adaptativa. Las células presentadoras de antígenos presentan los TAA en forma de complejo de histocompatibilidad mayor I y II, a los receptores específicos de los linfocitos T CD8+ y CD4+ para así activarlos. Una vez activados, los linfocitos T CD8+ median la lisis de las células tumorales, por lo que son consideradas las principales células efectivas antitumorales, mientras que los linfocitos T CD4+ son responsables de la inmunidad celular y su función es la de secretar citocinas como interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). Estas citocinas promueven la inflamación, la activación de la actividad citotóxica de los macrófagos e induce la sobreexpresión del complejo de histocompatibilidad I y II en las células presentadoras de antígenos. [6]

Por otro lado, los linfocitos T reguladores (Treg) reducen la inflamación e inhiben la acción de los linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8, células natural killer, células dendríticas y macrófagos, lo que induce una disminución de la respuesta inmunológica. Estas células Treg se encargan de mantener la homeostasis inmunológica y evitar que se produzcan respuestas inmunitarias descontroladas. Las células Treg suprimen la respuesta inmune contra los autoantígenos, por lo tanto, un aumento de células Treg intratumorales facilita la tolerancia inmunológica. La acumulación de Treg en los tumores está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad. [6]

El bloqueo de los mecanismos inmunosupresores produce un aumento de la función de los linfocitos T, generando una mayor respuesta clínica efectiva. La amplitud y la calidad de la respuesta tras el reconocimiento del antígeno, está regulada por el balance entre las señales inhibitoras y estimuladoras. Estas señales son producidas a través de la estimulación de los puntos de control. Los puntos de control pueden ser tanto reguladores positivos como negativos. Las

terapias antitumorales se centran en inhibir los puntos de control negativos y, así, aumentar el potencial de la respuesta inmune antitumoral. ^[4]

Los tumores pueden escapar de las respuestas antitumorales de los linfocitos T disminuyendo su expresión de neoantígenos o de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor. Además, los tumores pueden secretar factores solubles inmunosupresores o atraer factores de inhibición del punto de control que supriman la actividad antitumoral. ^[6]

El primer punto de control utilizado como objetivo en la inmunoterapia fue el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). La molécula de CTLA-4 es un receptor de membrana, que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas, y se expresa a bajos niveles en la superficie de los linfocitos T y de las células Treg. Su función consiste en regular la amplitud de la activación de estos tipos de células. ^[6]

Para activar los linfocitos T se requieren tres señales: la unión del antígeno al receptor del linfocito T, la interacción del complejo de histocompatibilidad mayor con el receptor CD4 o CD8 del linfocito T y la generación de señales coestimuladoras producidas por la unión de CD80 (presente en las APCs) a CD28 (presente en los linfocitos T). ^[6]

La molécula de CD28 y la de CTLA-4 son homólogas y por tanto, comparten los mismos ligandos: CD80 y CD86. Sin embargo, estos ligandos se unen con mayor afinidad a CTLA-4, cuya función consiste en contrarrestar la actividad coestimuladora del CD28. Por lo tanto, la molécula CTLA-4 evita que las células T reciban la segunda señal necesaria para su activación. El bloqueo de CTLA-4 afecta a la respuesta inmune intratumoral, ya que produce una inactivación de los linfocitos Treg infiltrados en el tumor. Además, mejora la producción de anticuerpos específicos contra los TAAs, así como la respuesta antigénica específica de los linfocitos T CD4+ y CD8+. ^[7]

Los inhibidores de CTLA-4 producen reacciones adversas inmunomediadas, conocidas como irAEs por sus siglas en inglés. Estas reacciones se producen al realzar la activación de las células T. Entre ellas se encuentran: hipofisitis, tiroiditis, colitis y hepatitis. Además, la magnitud de las irAEs producidas están asociadas, en gran proporción, a la respuesta clínica obtenida. Este mecanismo se explica por la alta expresión de CTLA-4 en las células T reguladoras, las cuáles tienen un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia periférica.^[8]

Otro punto de control utilizado en inmunoterapia es PD-1. PD-1 es una molécula coinhibitoria que se expresa en los linfocitos T activados. Esta interacciona con la molécula PDL-1 para modular la actividad de los linfocitos T. El ligando PDL-1 está sobreexpresado en células tumorales, y se utiliza como una forma de resistencia adaptativa a la presencia de linfocitos T en el tumor.^[7] A consecuencia de la unión de ambos ligandos, la respuesta inmunológica de los linfocitos B se anula así como su proliferación, provocando inmunotolerancia. Por lo tanto, la terapia anti-PD1, al igual que una terapia anti-CTLA-4, produce una disminución de la actividad de las células Treg y un aumento de la proliferación y de la actividad de los linfocitos T CD4+ y CD8+.

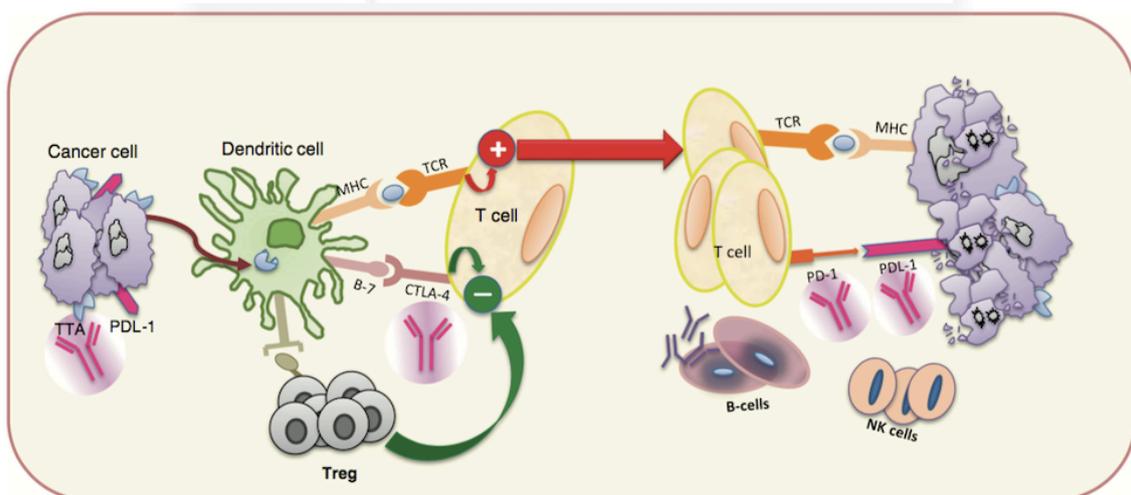


Figura 3: Funciones y componentes relevantes de sistema inmune para tratamiento de cáncer de mama.^[9]

A pesar de las similitudes entre las moléculas CTLA-4 y PD-1, ya que ambas regulan la actividad de los linfocitos T mediante el bloqueo de CD28, estos

receptores tienen papeles diferentes. CTLA-4 actúa sobre los linfocitos T inmaduros y sobre la activación de los linfocitos T de memoria en el tejido linfático, mientras que, PD-1 actúa sobre la fase efectora de los linfocitos T.^[4] Por lo tanto, el bloqueo de la molécula de CTLA-4 tendrá unas consecuencias más amplias e inespecíficas que el bloqueo de PD-1, el cual actúa en el tejido periférico y en el microambiente tumoral. Además, el bloqueo de CTLA-4 disminuye el umbral requerido para la activación de las células T, lo que produce un aumento de expansión y diversificación de células T con baja avidéz.^[6]

Las terapias de inhibición de los puntos de control van a tener mejor o peor pronóstico dependiendo del paciente. Algunos ensayos clasifican los tumores según su perfil inmunológico. Por un lado, están los tumores que presentan infiltración de linfocitos T y signos de inflamación, los cuales son más susceptibles a las terapias de inhibición de los puntos de control. Por otro lado, están los tumores que no presentan ningún signo de inflamación, ni presencia de linfocitos T. Por último, los tumores que producen un aumento de linfocitos T en tejidos periféricos pero no en las células tumorales.^[7]

El número de linfocitos T CD8⁺ en el microambiente tumoral es un indicador clave para valorar la respuesta a la terapia: a mayor densidad de linfocitos T CD8⁺, mayor eficacia. Pero no solo es necesaria la presencia de los linfocitos T, sino que estos linfocitos presenten los biomarcadores PD-1 y CTLA-4 sobre sus membranas.

En enfermedades crónicas, donde el cáncer se está desarrollando bajo condiciones antígeno persistentes, las células T llegan a un estado exhaustivo. Las células T, en vez de ser eliminadas físicamente, llegan a un estado donde son incapaces de llevar a cabo su actividad efectora. Inicialmente, se obtienen respuestas de las células T, pero debido a una gama de defectos funcionales y fenotípicos, las células van perdiendo su capacidad funcional de manera progresiva y gradual. A medida que aumenta la carga antigénica intracelular, va disminuyendo las moléculas efectoras (factores transcripcionales y marcadores

celulares: IL- 2, IFN-g, TNF-a). Sin embargo, este estado exhaustivo celular está asociado con una expresión constitutiva de los receptores inhibitorios. El receptor inhibitorio PD-1 está notablemente regulado en células T exhaustas, por lo que la terapia anti-PD-1 promueve la proliferación de estas células, mejorando su funcionalidad y disminuyendo la carga antigénica.^[10]

A parte de la terapia de inhibición del punto de control, existen inmunoterapias personalizadas para el paciente. Este tratamiento se conoce como la terapia con receptores quiméricos. Consiste en extraer células T del paciente y volvérselas a implantar tras haberlas modificado genéticamente (células T CAR).^[3] El proceso consiste en introducir ADN a las células, para que estas expresen sobre su superficie unos receptores específicos capaces de reconocer las células tumorales y atacarlas.^[11]

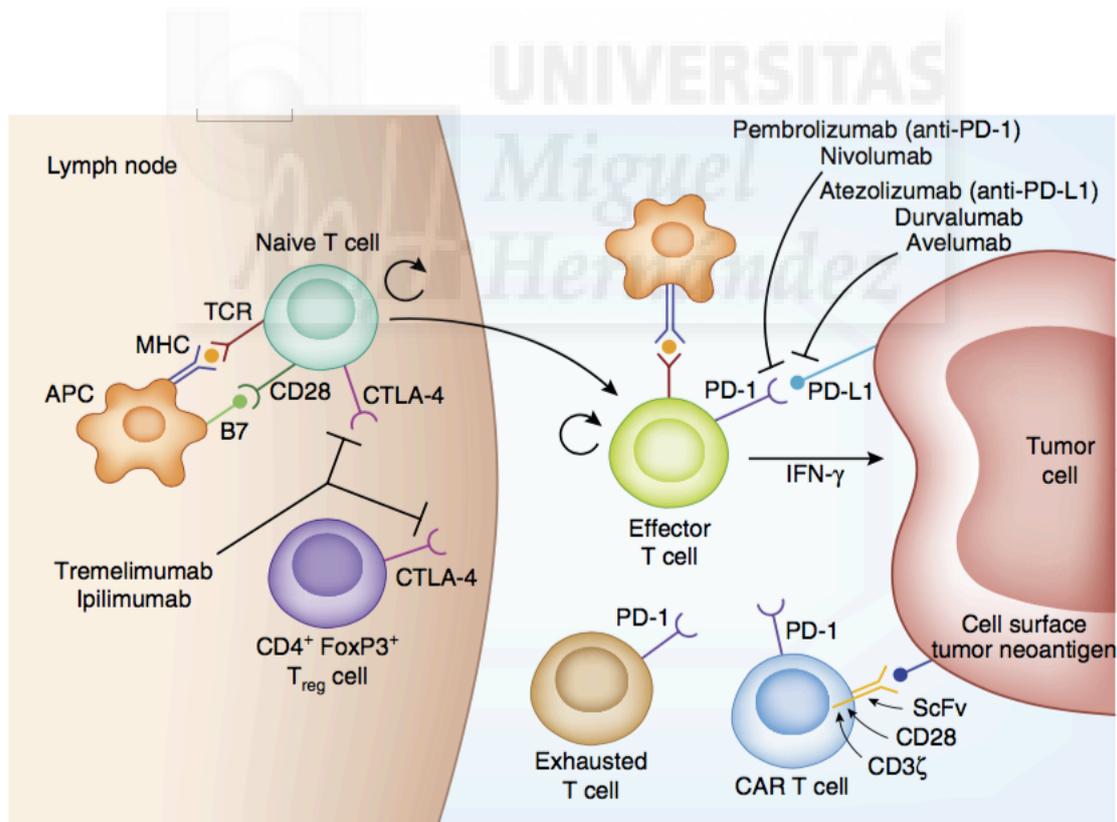


Figura 4: El bloqueo de los puntos de control CTLA-4 y PD-1 afecta a las células T en diferentes etapas de su proliferación y en diferentes localizaciones anatómicas. En el tejido linfático, la molécula de CTLA-4 induce las células T inmaduras. Después de que el complejo de histocompatibilidad mayor, presentado por las células presentadoras de antígenos, se une al TCR, la molécula de CTLA-4 se expresa en la superficie

celular. Las terapias anti-CTLA-4 inhiben las señales negativas que esta envía, lo que permite la activación y la proliferación de las células T. Sin embargo, la molécula PD-1 actúa en etapas más tardías de la activación de las células T. En los tejidos periféricos, incluidos tumores, las células T regulan la expresión de PD-1. Los signos de inflamación en los tejidos inducen la expresión del ligando PD-1 sobre las células T. La unión de PD-1 regula negativamente la actividad de los linfocitos T, este mecanismo se utiliza para evitar daños innecesarios en los tejidos. Terapias anti-PD-1 previenen la regulación negativa y revitaliza las células T exhaustas. Las células T CAR son altamente específicas contra los neoantígenos ya que destruye directamente el antígeno en el microambiente tumoral.^[6]

Para poder determinar la terapia de elección, se deben identificar los marcadores que se encuentran sobre las células tumorales. La identificación de los marcadores del CD específicos sobre la superficie de las células, permite realizar una eficiente inmunofenotipado celular. Las células cancerosas de la mama tienen una elevada plasticidad celular y una gran capacidad de transdiferenciación, lo que dificulta la asociación de los marcadores a los diferentes subtipos de tumores. En la clínica, el cáncer de mama se agrupa en 4 categorías según la presencia del receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y el factor del crecimiento epidérmico (HER2). El perfil nucleotídico se utiliza para identificar los subtipos: luminal A, luminal B, sobreexpresión HER2 y triple negativo. El luminal A está caracterizado por la presencia de ER y PR, el luminal B por la de ER, PR y HER2, el que presenta sobreexpresión de HER2 únicamente presenta ese receptor y, por último, el triple negativo (TNBC) no presenta ninguno de los receptores.^[8]

La importancia de clasificar los tumores según sus características moleculares, reside en la posibilidad de clasificar los grupos de pacientes según el resultado previsto. Por lo tanto, es importante reconocer el inmunofenotipado celular como factor pronóstico diferente de la taxonomía de la enfermedad. Cada plataforma molecular produce una diferente clasificación según el pronóstico.^[12] Es necesario elaborar un sistema de clasificación según los criterios pronósticos que no esté vinculado con la categoría diagnóstica. Este sistema debe de ser vigoroso y no dar opción a cambio según la plataforma tecnológica utilizada para clasificar el cáncer de mama.^{[13][14]}

El pronóstico del cáncer de mama está asociado a la presencia de células inmunológicas en el microambiente tumoral. Pero, la prevalencia de la infiltración linfocítica como indicador pronóstico, varía según el subtipo molecular. Estas infiltraciones inmunológicas son más comunes en el cáncer triple negativo, seguido de los tumores HER2+. En los tumores ER+ y PR+ la infiltración es menos prominente, por lo tanto, estos tumores tendrán un peor pronóstico. (7)

En los TNBC, la presencia de infiltración linfocitaria (conocida como TILs por sus siglas en inglés) es un factor fuerte e independiente. Las señales genéticas inmunológicas son las encargadas de atraer la infiltración linfocitaria al microambiente tumoral, por lo tanto, la presencia de estas también actúa como factor pronóstico favorable.^[15] Ambos, tanto los TILs como las señales genéticas inmunológicas, son capaces de predecir altos niveles de supervivencia incluso en pacientes que no reciben terapia adyuvante. Además, varios estudios han demostrado que pacientes ricos en TILs tratados con quimioterapia neoadyuvante, presentan una respuesta inmune altamente significativa, con respecto a los pacientes pobres en TILs. Por lo tanto, la presencia de TILs también predice la respuesta a la quimioterapia. La cuantificación de TILs es un factor predictivo para la supervivencia libre de cáncer. Los TILs hacen referencia tanto a los linfocitos presentes en el estroma, sin contacto directo con las células neoplásicas, como a los linfocitos intratumorales, los cuales se encuentran entremezclados y en contacto directo con las células neoplásicas. Tanto los infiltrados linfocitarios estromales como intratumorales proporcionan información predictiva y pronóstica, pero los infiltrados estromales, al ser más abundantes, pueden ser cuantificados más fiablemente.^[15]

En tumores HER-2+, la presencia de TILs y de señales inmunológicas en el microambiente tumoral están asociadas con un mejor pronóstico, independiente de la terapia adyuvante. Sin embargo, la información en pacientes HER2+ es más compleja, ya que existe la posibilidad de utilizar anticuerpos directos contra HER2, como el trastuzumab o el pertuzumab. Estos anticuerpos basan sus efectos en conseguir una respuesta clínica, a la vez que, atrae nuevos TILs al tumor que no existían previamente a la terapia. El aumento de TILs está asociado

con una disminución significativa de recurrencia en pacientes tratados con quimioterapia concomitante al tratamiento. ^[5]

El valor predictivo y pronóstico de las células inmunológicas en tumores ER+ es significativamente menor y su impacto está menor pronunciado. No se observa ninguna asociación favorable entre la pequeña cantidad de TILs y la respuesta clínica en tumores luminal A. ^[16]

TERAPIA DE INHIBICIÓN DEL PUNTO DE CONTROL

El fenómeno de la carcinogénesis lleva a cabo unos cambios moleculares a nivel celular que proporcionan unos objetivos inmunogénicos que, a la vez, pueden ser reconocidos por el sistema inmune. Sin embargo, las funciones del sistema inmune adaptativo son inhibidas por rutas pobremente moduladas en los tumores. Los puntos de control son marcadores moleculares que se encuentran sobre la superficie de las células. Estos ligandos presentan un papel fisiológico importante modulando la respuesta inmune, previniendo la autoinmunidad y manteniendo la autotolerancia. Los anticuerpos inhibitorios que determinan los puntos de control inmunológicos han demostrado un gran potencial frente al cáncer de mama. Las terapias frente los marcadores CTLA-4 y PD-1 todavía se encuentran en procesos clínicos. ^[8]

El CTLA-4 fue el primer punto de control en mostrar una mejora antitumoral al estimularlo negativamente. El anticuerpo que presenta este mecanismo de acción es el tremelimumab. El tratamiento de tremelimumab administrado conjuntamente con exemestano se encuentra en fase 1 de investigación. El exemestano es un inhibidor de la aromatasa que impide la síntesis de estrógenos. Esta combinación es bastante bien tolerada por los pacientes, aunque presenta reacciones adversas como diarrea y prurito. Los resultados no mostraron ninguna asociación entre la eficacia del tratamiento y el porcentaje de células T CD4 y CD8, pero si con el aumento de células T ICOS+. El ligando ICOS es un receptor de membrana presente en las células T activadas. Este receptor mejora

la actividad de las células T en su respuesta a un antígeno: regula la proliferación, favorece la señalización intercelular, fomenta la liberación de citocinas y ayuda de manera efectiva a la liberación de anticuerpos. Las señales producidas por estos receptores, son secundarias a la inhibición de las moléculas de CTLA-4.^[8]

La proteína PD-L1 se expresa en el 30% de los pacientes con cáncer de mama, sobre todo en pacientes TNBC, sin embargo, la expresión génica de ARNm del PD-L1 se encuentra considerablemente expresada subconjuntos de los tumores de mama. El beneficio clínico de la terapia inhibidora de los ligandos PD-1/PD-L1, reside en el alto nivel en el que se expresa el ligando PD-L1 en las células tumorales. Asimismo, las terapias anti-PD-1/PD-L1 muestran un menor índice de irAEs, debido a que la expresión de PD-L1 se encuentra limitada al tumor y a la localización de la inflamación cuya función consiste en regular negativamente la respuesta inmune durante la fase efectora.^[8]

El primer anticuerpo anti-PD-1 en ser aprobado para la práctica clínica fue el nivolumab. A día de hoy, no se ha publicado ningún ensayo clínico con resultados significativos para el tratamiento del cáncer de mama, pero se están llevando a cabo algunos estudios para probar la seguridad y eficacia del nivolumab en monoterapia o en combinación con otro medicamento. Actualmente, un estudio en fase II del nivolumab en monoterapia o en terapia con ipilimumab se encuentra en reclutamiento. El principal objetivo del ensayo es analizar la seguridad y la eficacia, aparte de una evaluación putativa de la expresión de los marcadores PD-1 y PD-L1. Hasta el momento, se han seleccionado 36 pacientes con TNBC a los que se les asignó tratamiento con nivolumab o combinación de nivolumab con ipilimumab. Se les administró una dosis de carga de 4 dosis y posteriormente, una dosis de mantenimiento con nivolumab hasta progresión o toxicidad. Este estudio todavía sigue en investigación, cuya fecha estimada de finalización es diciembre de 2018.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad y selectividad por PD-1. Está aprobado en múltiples países para otras indicaciones

(melanoma, cáncer de cabeza y cuello...), pero como tratamiento para el cáncer de mama todavía se encuentra en estudio. El pembrolizumab ha demostrado tener una gran eficacia con respuestas duraderas y un perfil de seguridad manejable en múltiples ensayos. Se llevó a cabo un ensayo clínico con pembrolizumab donde se seleccionaron 32 pacientes con TNBC cuyos tumores fueran PD-L1+. Todos los pacientes fueron previamente tratados con terapia tanto al inicio como en estadios más avanzados de la enfermedad. El ensayo consistió en administrar una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas. El tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 18 semanas. El 18,5% de los pacientes respondieron adecuadamente a la terapia, incluso 1 se recuperó por completo. Un 26% de los pacientes consiguió, como máximo, estabilizar la enfermedad. Los efectos adversos más comunes fueron artralgia, fatiga, mialgia y náuseas. A parte de los efectos adversos, 5 de los pacientes implicados en el estudio presentaron toxicidad y 1 falleció. Actualmente, se está llevando a cabo otro ensayo clínico de fase I para evaluar la eficacia y toxicidad en pacientes ER+/HER2-, que además expresen sobre la superficie de las células tumorales el ligando PD-L1. Se seleccionaron 25 pacientes previamente tratados con 3 o más líneas de tratamiento. Únicamente el 12% de los pacientes respondieron a la terapia. El estudio duró más de 26 semanas y no se ha podido establecer el tiempo medio de respuesta al tratamiento. El perfil de seguridad fue similar al anterior ensayo, incluyendo una hepatitis autoinmune de grado 3 en el 4% de los pacientes. ^{[8][17]}

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre el ligando PD-L1 e inhibe su interacción con el receptor PD-1 expresado en las células T. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para medir la eficacia de este anticuerpo en pacientes TNBC en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Se llevó a cabo un ensayo clínico para demostrar la efectividad del atezolizumab. El ensayo consistió en administrar una dosis de 1200 mg cada 3 semanas. Se seleccionaron 21 pacientes TNBC PD-L1+ que habían sido pretratados previamente sin éxito. De los 21 pacientes únicamente 5 respondieron al tratamiento, de los cuales 2 experimentaron una respuesta

completa y 3 una parcial. Además, 6 de los pacientes involucrados en el ensayo obtuvieron una supervivencia libre de progresión durante 24 semanas o más. También se llevó a cabo otro estudio para evaluar la eficacia y seguridad del atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel. Este estudio de fase I consistió en administrar una dosis de 800 mg de atezolizumab en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días y una dosis de 125 mg de nab-paclitaxel en los días 1, 8 y 15 del ciclo. Se reclutaron 24 pacientes para este estudio, de los cuales el 60% ya habían recibido un tratamiento previo. De los 24 pacientes seleccionados 12 obtuvieron respuesta clínica, de estos 6 lo recibieron como primera línea de tratamiento y dentro de estos 6 pacientes únicamente 1 obtuvo respuesta completa al tratamiento, el resto obtuvo respuesta parcial. La ORR (ratio de respuesta objetiva) del ensayo clínico fue de 41,7%, pero el investigador dejó un ORR de 70.8% sin confirmar. Esta incertidumbre se debe a que el 87% de los pacientes que respondieron adecuadamente al tratamiento recibieron taxanos antes de entrar en este estudio, lo que podía haber interferido en los resultados. La combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel fue bastante bien tolerada teniendo en cuenta los riesgos. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, pirexia, diarrea, náuseas, alopecia, prurito, cefalea, neuropatía periférica y neutropenia. En función de los resultados preliminares, se está llevando a cabo un estudio de fase III para esta combinación.

Por último, el avelumab es un anticuerpo humanizado anti-PD-L1 que todavía se encuentra en fase de investigación. Se realizó un ensayo clínico para el que se reclutaron 168 pacientes. De estos 168 pacientes, 58 presentaban TNBC, 72 presentaban cáncer de tipo luminal, 26 presentaban sobreexpresión de HER2 y de los 12 pacientes restantes se desconocía el subtipo. Los pacientes recibieron una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas hasta producir una respuesta terapéutica o una progresión de la enfermedad. La ORR para el estudio completo fue de 4,8%. Dentro de los subgrupos, 8,6% para pacientes TNBC, 2,8% para pacientes con cáncer luminal y 3,8% para pacientes con una sobreexpresión de HER2. Análisis exploratorios sugirieron una mayor eficacia en pacientes PD-L1+ con infiltración inmunológica tumoral. De los 58 pacientes TNBC, 9 resultaron

ser PD-L1+ y 49 PD-L1-. De los 5 pacientes TNBC que respondieron positivamente al tratamiento, 4 eran PD-L1+. Sin embargo, de los 72 pacientes con cáncer de mama luminal únicamente 2 respondieron favorablemente a la terapia, pero el 54% eran PD-L1+. Con estos resultados se llegó a la conclusión de que los anticuerpos utilizados contra PD-L1 presentan diferencias de potencial según el subtipo de cáncer para el que se utilizase. A día de hoy, se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III que finalizará en junio de 2021. Este ensayo únicamente incluye a pacientes TNBC de alto riesgo que ya han completado previamente otro tratamiento sin éxito.^{[5][17]}

Target	Agent	Subtype	Selected for PD-L1 positivity (cut-off, %)	PD-L1 positive patients, %	Patients evaluable for efficacy, n	ORR, %	Reference
Anti-PD-1	pembrolizumab (KEYNOTE 012)	TNBC	yes ($\geq 1\%$)	59	27	18.5	[66]
	pembrolizumab (Keynote 028)	ER+/HER2-	yes ($\geq 1\%$)	19	25	12	[64]
Anti-PD-L1	atezolizumab	TNBC	yes ($\geq 5\%$)		21	24	[67]
		TNBC	no		24	41.7 (confirmed)	[71]
	+ nab-paclitaxel					70.8 (unconfirmed)	
	avelumab (JAVELIN)	all (100%)	no		168	4.8	[68]
		TNBC (34.5%)			58	8.6	
		ER+/HER2- (42.9%)			72	2.8	
	HER2+ (15.5%)			26	3.8		
	unknown (7.1%)						
			PD-L1 high ($\geq 10\%$ immune cells)		12	33.3	
			TNBC + PD-L1 high ($\geq 10\%$ immune cells)		9	44	

ORR = Overall response rate; TNBC = triple-negative breast cancer; ER = estrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1.

Figura 5: Resultados preliminares de los ensayos clínicos realizados para estudiar la eficacia y seguridad de los anticuerpos PD-1/PD-L1 en los diferentes subtipos del cáncer de mama.^[5]

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Las vacunas terapéuticas están diseñadas para tratar una enfermedad o evitar una recaída, a diferencia de las vacunas profilácticas cuya misión es evitar la aparición de enfermedades. El objetivo de estas vacunas es inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas.^[18]

El potencial de las vacunas para tratar el cáncer es muy prometedor, aunque para el cáncer de mama han demostrado tener una eficacia muy limitada. Hoy

en día se conocen mejor los mecanismos de escape de las células tumorales, lo que mejora la capacidad para encontrar nuevas estrategias. Podemos encontrar diferentes tipos de vacunas según su naturaleza: basadas en antígenos, en células dendríticas o en vectores.

Las vacunas basadas en antígenos modifican la respuesta biológica con un agente similar un antígeno. Este antígeno puede que sólo aparezca en células tumorales o bien que aparezca en mayor cantidad en estas células en comparación a las células normales. A pesar de sus parecidos, las vacunas deben ser capaces de diferenciarse de los antígenos para que el sistema inmune lo reconozca como algo extraño y no, como algo propio. El principal desafío para las vacunas basadas en TAA es superar la tolerancia tanto central, eliminación de células T autorreactivas en el timo durante el desarrollo, como periférica, supresión de células T maduras por mecanismos regulatorios.^[18]

Las vacunas basadas en células dendríticas consisten en extraer las células dendríticas del paciente para introducirles los antígenos y reproducirlas en cultivos. Estas se inyectan al paciente y migran a los nódulos linfáticos donde estimulan los linfocitos T.^[18]

Por último, las vacunas basadas en vectores utilizan virus o ADN plasmídico para introducir en el cuerpo genes que codifican antígenos del cáncer. Estas vacunas generan una respuesta inmune doble. Por un lado, el antígeno codificado en el plásmido replica y transcribe el gen codificador del antígeno en el interior de las células para más tarde, ser presentado sobre la superficie en forma de complejo de histocompatibilidad mayor I. Esto genera una respuesta inmune específica. Por otro lado, el mismo vector, que es de origen bacteriano, produce una respuesta inmune inespecífica a través de los receptores de tipo Toll que a su vez, potencia la respuesta específica del antígeno.^[18]

Las vacunas se encargan de estimular el sistema inmune del cuerpo para que reconozca y ataque las células tumorales. Asimismo, las vacunas estabilizan la

memoria inmunológica para prevenir la reaparición del tumor. Para inducir la respuesta inmunitaria es necesario encontrar una manera de estimular a los leucocitos. Esta estimulación se consigue mediante el uso de proteínas transportadoras, adyuvantes, vectores o células presentadoras de antígeno. Normalmente la acción de la vacuna es más efectiva cuando se administra en combinación con un tratamiento adyuvante capaz de mejorar la respuesta. La eliminación de las células Treg aumenta el efecto sinérgico entre las vacunas y la quimioterapia.

El cáncer de mama engloba distintos tipos de tumores histológicamente diferentes. Para optimizar la respuesta inmunológica a la vacunación se deben identificar tanto el antígeno específico sobre el que voy a actuar, como el grupo de pacientes a quien está enfocada la vacuna. Es necesario analizar el subtipo del cáncer para seleccionar pacientes que tengan mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia. La estrategia terapéutica depende de la sobreexpresión de determinados marcadores en las células cancerígenas, como los son el receptor 2 del factor del crecimiento humano (HER2), la mucina de tipo 1 (MUC1) y el antígeno carcinoembrionario (CEA). Los TAA's HER2 y MUC1 son dos antígenos muy estudiados en el cáncer de mama, ya que el 30% de los tumores presentan sobreexpresión de HER2 y el 70% de MUC1.^{[5][18]}

El autoantígeno HER2 es el más estudiado para las vacunas del cáncer de mama. De hecho, algunos pacientes desarrollan inmunidad específica anti-HER2 de manera espontánea, durante o previamente, al tratamiento adyuvante convencional. El desarrollo de inmunidad específica HER2 va asociado a un aumento de supervivencia.^[8]

La primera vacuna en desarrollarse fue el péptido E75. Las vacunas peptídicas presentan un gran potencial ya que son fáciles de sintetizar, la respuesta inmunitaria es fácilmente evaluada y presenta un perfil de toxicidad favorable. Sin embargo, el péptido E75 es un derivado del dominio extracelular limitado a pacientes HLA-A2+ (una clase de serotipo del MHC), lo que restringe el número

de pacientes a quien va dirigida la vacuna. Recientemente se han publicado los resultados finales de un estudio que se realizó a 195 mujeres HER2+. Se dividieron en dos grupos: por un lado, las mujeres HLA-A2+, que recibieron la vacuna, y por otro lado las mujeres HLA-A2-, que fueron el grupo control. Al grupo control se le administró un factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF). El 89,7% de los pacientes vacunados obtuvieron 5 años de supervivencia libre de enfermedad, comparado con el 80,2% del grupo control. Además, 52 pacientes del estudio recibieron dosis de carga, para los cuáles la supervivencia libre de enfermedad fue incluso superior. Estos resultados fueron tan prometedores, que actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III cuyos resultados se esperan como positivos.^[8]

Seguidamente se estudió una nueva moléculas anti-HER: AE37. El AE37 es un epítipo modificado del MHC II derivado de HER2, cuya función consiste en estimular los linfocitos, tanto CD4+ como CD8+, para obtener una respuesta. Se llevó a cabo un estudio en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales de la enfermedad, a las que se les administró el péptido AE37 conjuntamente con el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se incluyeron 298 pacientes en el estudio, a un grupo se les administró la vacuna y al únicamente GM-CSF. Después de un seguimiento de 17 meses, únicamente el 40% de las mujeres vacunadas obtuvieron una reducción en la recurrencia de la enfermedad y fue un fracaso total en demostrar una mejora en la supervivencia libre de enfermedad. Asimismo, ambos grupos de mujeres mostraron tener un perfil de toxicidad muy similar.^[18]

Por otra parte, más investigaciones realizadas demostraron que las vacunas derivadas de HER2 combinadas con terapia adyuvante o con anticuerpos anti-HER2 presentan mejor respuesta clínica y menor toxicidad.

A parte de las vacunas derivadas de HER2, también se estudian vacunas derivadas de MUC1 para tratar el cáncer de mama. El MUC1 es una glicoproteína de membrana que se encuentra sobreexpresada y glicosilada en

las células tumorales. Esto promueve la adhesión celular, el bloqueo de la apoptosis y a la regulación intracelular de factores de crecimiento, lo que contribuye a la formación de carcinomas epiteliales celulares. La forma soluble del MUC1, conocida como CA15-3, se utiliza para monitorizar la actividad del paciente en el suero. La forma glicosilada del MUC1 es inmunogénica, capaz de producir una respuesta inmune específica, y desencadena la acción de los linfocitos T citotóxicos. La presencia de anticuerpos específicos en pacientes con cáncer de mama inicial va asociado a una mejor supervivencia.^[19]

Para la vacuna se ha utilizado un antígeno sintético derivado del carbohidrato sialyl-Tn (STn) encontrado en MUC1. El hidrocarbonado STn es un antígeno ampliamente expresado en tumores, utilizado como marcador de expresión maligna. La presencia de STn en el microambiente tumoral se relaciona con peor pronóstico. Se realizó un estudio de fase III para el que se seleccionaron 1208 pacientes con cáncer de mama metastásico. No se observó ninguna disminución significativa del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP), ni un aumento de la supervivencia de los pacientes a los que se les administró la vacuna, en comparación con los que se les administró placebo. Únicamente se observaron beneficios de esta vacuna en pacientes ER+.^[5]

Se llevó a cabo otro estudio de una vacuna denominada PANVAC. Panvac es una vacuna basada en vectores cuyo objetivo es tanto el antígeno MUC1 como el CEA. A parte de los transgenes de los antígenos MUC1 y CEA, esta vacuna también contiene 3 moléculas coestimuladoras de las células T. Únicamente se seleccionaron 12 pacientes con cáncer de mama para este estudio. Pero a pesar del reducido tamaño muestral, PANVAC ha demostrado conseguir respuestas completas a la enfermedad. Los beneficiarios de esta vacuna son pacientes con carga tumoral limitada, buena respuesta CD4 y aquellos con un alto número de CEAs en las células T.^[5]

Por último, como ya he explicado previamente, también se utilizan vacunas basadas en células dendríticas para tratar el cáncer de mama. Las células

dendríticas son las células presentadoras de antígenos más importantes del sistema inmune. Están caracterizadas por sus altos niveles de moléculas de MHC, así como un alto número de moléculas coestimuladoras. A diferencia del resto de vacunas, estas no están restringidas por el tipo de HLA, estimulan respuestas tanto en pacientes que presentan HLA-1 como HLA-2. Estas vacunas presentan antígenos tumorales y activan la inmunidad tumoral de manera directa o indirecta según la capacidad de las células dendríticas. La primera vacuna en recibir la aprobación de la FDA fue la Lapuleucel-T. Esta vacuna consiste en secuencias de HER2 asociadas al factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), a partir de células mononucleares extraídas de sangre periférica. Esta vacuna ha demostrado tener una eficacia muy limitada para el cáncer de mama, donde únicamente el 5,5% respondieron de manera parcial y el 16,6% experimentaron una supervivencia libre de enfermedad superior a un año. [5]

Sin embargo, las vacunas basadas en células dendríticas son costosas con respecto a la fabricación a gran escala, que incluye la expansión *in vitro*, la maduración y la activación celular. [18]

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Los anticuerpos biespecíficos (bsAbs) combinan la especificidad de dos anticuerpos monoclonales, lo que permite el reconocimiento y la unión específica a dos antígenos o epítopos diferentes de manera simultánea. Los bsAbs actúan por un lado, sobre los TAAs de las células tumorales, y por otro lado, sobre el receptor de las células inmunes efectoras. Como resultado, se producen conexiones físicas entre ambos tipos de células, las células inmunitarias, mediante su actividad citolítica, atacan y destruyen las células tumorales. [8]

El ertumaxomán es un anticuerpo trifuncional que actúa sobre CD3 y HER2 simultáneamente. Además, también reconoce el receptor Fcγ de una célula accesoria como puede ser los macrófagos, células dendríticas o células NK.

Como resultado de estas tres interacciones, se inducen los mecanismos inmunológicos celulares necesarios para destruir el HER2 expresado en las células tumorales. Por una parte, el CD3 se une a las células T y las activa. Como consecuencia las células T liberan citocinas y perforinas que atacan las células tumorales. Además, las células T reciben una segunda activación debido a la liberación de moléculas co-estimuladoras como IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ y GM-CSF. Por otra parte, las partículas necróticas tumorales son fagocitadas por células Fc γ +, como los macrófagos, que las procesan y las presentan. Consiguientemente, se generan células T citotóxicas y anticuerpos específicos del tumor en las células plasmáticas lo que produce una inmunización antitumoral frente al antígeno HER2. Finalmente, el mecanismo de acción del ertumaxomab desarrolla una inmunidad antitumoral protectora a largo plazo. El efectivo ataque de las células, activa un complejo de mecanismos inmunológicos que elimina gran parte de las células tumorales.^[20]

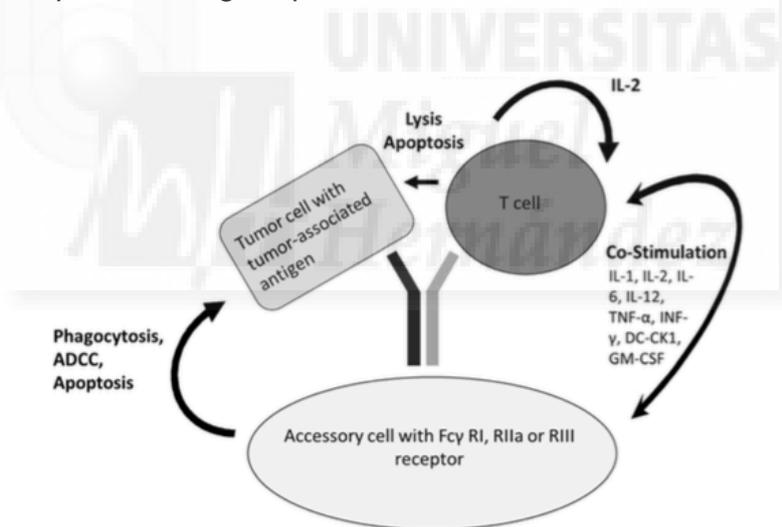


Figura 6: Mecanismo de acción de los bsAbs. El anticuerpo trifuncional se une a la célula tumoral, a la célula T y a la célula accesoria para formar un complejo tricelular que induce la destrucción de las células tumorales y la fagocitosis. Su estrategia se basa por una parte, en bloquear la señal de transducción y por otra, efectuar una respuesta inmunológica adicional.^[20]

Se llevaron a cabo estudios preclínicos de fase I para estudiar la eficacia y seguridad en pacientes HER2+. El tamaño muestral del estudio fue de 15 pacientes, de los cuales únicamente 5 experimentaron una respuesta clínica al

tratamiento. Estos resultados fueron bastante alentadores, ya que indica que el anticuerpo trifuncional presenta eficacia antitumoral. [20]

Por lo tanto, se llevó a cabo otro estudio fase I para investigar sobre la eficacia, tolerabilidad y la eficacia preliminar en pacientes con tumores sólidos resistentes a la terapia standard de quimioterapia. El principal objetivo de este estudio es determinar la dosis máxima tolerada y establecer una dosis recomendada para futuras investigaciones. El perfil histológico de los tumores debe de ser HER2+, aunque, en este estudio no se centró únicamente en pacientes con cáncer de mama, también se incluyeron pacientes con cáncer de recto y estómago. El tamaño muestral fue de 14 pacientes, de los cuáles 3 tienen cáncer de mama. El plan de tratamiento se basó en ir aumentando la dosis cada ciclo. Cada ciclo consistía en 5 de dosis ascendentes. Únicamente se permitía pasar al siguiente nivel de dosis, a aquellos que tras el primer ciclo no experimentaron ningún tipo de toxicidad asociada a la dosis. De estos 14 pacientes, 3 recibieron solamente 2 administraciones, y por lo tanto no pudieron continuar en el ensayo, debido a una reacción alérgica y una disfunción hepática. No hubo indicios de que estos signos estuvieran relacionados con la enfermedad. Los efectos adversos asociados al tratamiento fueron leves y completamente reversible, entre los que destacan fatiga, dolor, cefalea, náuseas, diarrea y fiebre como los más frecuentes. En relación a la eficacia clínica, de los tres pacientes que obtuvieron respuesta al tratamiento, únicamente uno presentaba cáncer de mama, en el cuál se observó una remisión parcial de la enfermedad. [20]

A pesar de los resultados positivos de los diferentes estudios realizados, el concepto de anticuerpo biespecífico como potencial curativo a largo plazo del tumor no está todavía consolidado. Al igual que con las vacunas tradicionales, la respuesta inmune está limitada por los diferentes tipos de HLA o epítomos expresados por el paciente.

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones del siguiente trabajo son las siguientes:

- La respuesta al tratamiento no se da en el 100% de los pacientes. Esta variación de eficacia se debe a la carga antigénica en el microambiente tumoral que cambia de un paciente a otro.
- Los estudios farmacogenómicos se realizan con el objetivo de identificar los biomarcadores específicos presentes en las células tumorales para así administrar el tratamiento más acorde con su histología.
- Para obtener un mayor beneficio de la inmunoterapia se deben personalizar las terapias y estandarizar los tratamientos según la sensibilidad de los diferentes subtipos.
- Los beneficios de esta terapia no se traducen en un incremento significativo del tiempo de supervivencia total de los pacientes. Únicamente experimentan un aumento en los períodos libres de enfermedad que se cuentan en semanas o en pocos meses. Además, existe una proporción importante de pacientes que desarrolla resistencia a los tratamientos o no responden en absoluto.
- Se necesitan más estudios para definir los mecanismos moleculares que regulan la carcinogénesis así como la inmunovigilancia y la tolerancia inmunológica, para identificar nuevos objetivos potenciales. Una mejor comprensión de la relación entre el cáncer y las células inmunitarias mejoraría el enfoque inmunoterapéutico, y ayudaría a promover el desarrollo de fármacos que ofrezcan una inmunidad antitumoral efectiva capaz de mantenerla a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Breastcancer.org - Breast Cancer Information and Support*. [online] Available at: <https://www.breastcancer.org>
2. Pasquín, M. (2018). *SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica*. [online] Seom.org. Available at: <https://seom.org> [Accessed 19 Nov. 2018].
3. Lls.org. (2018). *espanol.LLS.org | Leukemia and Lymphoma Society*. [online] Available at: <http://www.lls.org/lls-espanol/> [Accessed 19 Nov. 2018].
4. Rangel-Sosa, M., Aguilar-Córdova, E. and Rojas-Martínez, A. (2017). Immunotherapy and gene therapy as novel treatments for cancer. *Colombia médica*, v48(i3), pp.138-147.
5. Marmé, F. (2016). Immunotherapy in Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*, 39(6), pp.335-345.

6. June, C., Warshauer, J. and Bluestone, J. (2017). Corrigendum: Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nature Medicine*, 23(8), pp.1004-1004.
7. Weber, J. (2017). Biomarkers for Checkpoint Inhibition. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, pp.205-209.
8. Yu, L., Tang, J., Zhang, C., Zeng, W., Yan, H., Li, M. and Chen, X. (2017). New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1), p.68.
9. Criscitiello, C., Esposito, A., Gelao, L., Fumagalli, L., Locatelli, M., Minchella, I., Adamoli, L., Goldhirsch, A. and Curigliano, G. (2014). Immune approaches to the treatment of breast cancer, around the corner?. *Breast Cancer Research*, 16(1)
10. Yi, J., Cox, M. and Zajac, A. (2010). T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology*, 129(4), pp.474-481.
11. Rosenberg, S., Restifo, N., Yang, J., Morgan, R. and Dudley, M. (2014). Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 8(4), pp.299-308.
12. Santagata, S., Thakkar, A., Ergonul, A., Wang, B., Woo, T., Hu, R., Harrell, J., McNamara, G., Schwede, M., Culhane, A., Kindelberger, D., Rodig, S., Richardson, A., Schnitt, S., Tamimi, R. and Ince, T. (2014). Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *Journal of Clinical Investigation*, 124(2), pp.859-870.
13. Vranic, S., Feldman, R. and Gatalica, Z. (2016). Apocrine carcinoma of the breast: A brief update on the molecular features and targetable biomarkers. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*.
14. Nazari, S. and Mukherjee, P. (2018). An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*, 25(3), pp.259-267.
15. Mayer, I., Dent, R., Tan, T., Savas, P. and Loi, S. (2017). Novel Targeted Agents and Immunotherapy in Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, pp.65-75
16. Puzstai, L., Karn, T., Safonov, A., Abu-Khalaf, M. and Bianchini, G. (2016). New Strategies in Breast Cancer: Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 22(9), pp.2105-2110.
17. Hu, X., Huang, W. and Fan, M. (2017). Emerging therapies for breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 10(1)
18. Aetsa.org. (2018). [online] Available at: <http://www.aetsa.org/download/publicaciones/vacunacamama>
19. Fiering, S. and Knutson, K. (2015). Cancer Vaccines in the new generation of immunotherapies. *Cancer Vaccines*, 1(1).
20. Haense, N., Atmaca, A., Pauligk, C., Steinmetz, K., Marmé, F., Haag, G., Rieger, M., Ottmann, O., Ruf, P., Lindhofer, H. and Al-Batran, S. (2016). A phase I trial of the trifunctional anti Her2 × anti CD3 antibody ertumaxomab in patients with advanced solid tumors. *BMC Cancer*, 16(1).

