

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento del cáncer: la revolución del anticuerpo a la modificación genética ex vivo de linfocitos T

Dra. Dumeivy García Sánchez, Dra. Belkis L Rodríguez Jorge, Dr. Juan Camilo Díaz Ceballos

Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto”, Cienfuegos, Cuba

RESUMEN

Introducción: en la actualidad existe una respuesta inmune contra el cáncer iniciada por señales transmitidas por la célula tumoral. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica para desarrollar un análisis crítico reflexivo del contenido de documentos publicados de 2005 a 2016. **Objetivo:** proponer una actualización sobre la temática. **Desarrollo:** la inmunoterapia es un pilar de tratamiento fundamental, la más empleada en este grupo ha sido la de los anticuerpos monoclonales. Con el avance de la ciencia y la profundización de los estudios se han perfeccionado la especificidad, la eficacia y la seguridad de los nuevos grupos de medicamentos y han surgido novedosas vías como diana molecular. **Conclusiones:** la ruta recorrida por la inmunoterapia se ha convertido, para la Oncología moderna, en un poderoso instrumento que ha mejorado considerablemente la expectativa de vida de los pacientes que padecen enfermedades malignas. **Palabras clave:** anticuerpos monoclonales; diana molecular; inmunoterapia

ABSTRACT

Introduction: there is currently an immune response against cancer initiated by signals transmitted by the tumor cell. **Method:** a bibliographic review was carried out to develop a reflexive critical analysis of the content of documents published from 2005 to 2016. **Objective:** to propose an update on the subject. **Development:** immunotherapy is a pillar of fundamental treatment, the most used in this group has been the monoclonal antibodies. With the advancement of science and the deepening of studies, the specificity, efficacy and safety of the new drug groups have been perfected and novel pathways have emerged as a molecular target. **Conclusions:** the route covered by immunotherapy has become, for modern Oncology, a powerful instrument that has considerably improved the life expectancy of patients suffering from malignant diseases.

Key words: monoclonal antibody; molecular target; immunotherapy

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia, también denominada terapia biológica, es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir la enfermedad y que utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario.¹ En realidad se concibió hace 500 millones de años, cuando el

sistema inmune evolucionó a partir de un virus perdió la capacidad de infectar a las células vecinas, pero que se mueve por el genoma como un espíritu inquieto. El sistema inmune destruye los tumores incipientes que, inevitablemente, surgen en cualquier parte del cuerpo a lo largo de la vida; el gran reto es estimularlo cuando no puede con el tumor. La idea parece buena, y cada vez mejor.² Con el objetivo de profundizar en los conocimientos sobre elementos esenciales de estas nuevas estrategias de tratamiento se realizó esta revisión, para brindar una actualización sobre la temática a los médicos que la utilizan.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica para desarrollar un análisis crítico reflexivo del contenido de documentos; se consideraron libros de texto y artículos originales y de revisión publicados de 2005 a 2016.

La estrategia de búsqueda adoptada fue la utilización de las palabras clave o los descriptores, conectados por intermedio del operador booleano AND.

Las palabras clave utilizadas fueron: anticuerpos monoclonales, diana molecular e inmunoterapia, todas identificadas a través del DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud para el idioma español) o el MeSH (Medical Subject Headings para el inglés).

Los artículos identificados permitieron realizar un análisis histórico lógico de la evolución de la problemática tratada; además, se consultaron especialistas en el tema. Se enfatizó en la búsqueda de autores investigadores del campo de la Oncología. Se detallaron criterios que sustentan medidas de prevención y tratamiento en la extravasación de quimioterapia intravenosa y sus características, basado en el método teórico histórico lógico de la bibliografía consultada.

Los criterios de inclusión para la selección fueron: artículos en español e inglés que reflejen la temática abordada, publicados entre 2005 y 2016, y que presenten, de manera clara, la metodología o la referencia teórica seleccionada. Los criterios de exclusión fueron las pesquisas que se encontraron repetidas en las bases de datos y las cartas a los editores.

Tras la identificación de los estudios pre-seleccionados se llevó a cabo la lectura de los títulos de las publicaciones, del resumen y de las palabras clave y se comprobó la pertinencia con el estudio.

DESARROLLO

Inmunoterapia basada en anticuerpos

La terapia más clásica dentro de la inmunoterapia y que por más tiempo ha demostrado resultados clínicos satisfactorios se basa, fundamentalmente, en el empleo de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales reconocen antígenos sobre expresados (aunque esto no es constante) en determinados tipos de tumor, bloquean la interacción tumor/estroma o promueven la respuesta inmune antitumoral.^{1,2}

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) han causado un inmenso impacto en el tratamiento oncológico. Aunque sus respuestas en diferentes enfermedades como la monoterapia son modestas, en combinación con los tratamientos citotóxicos han demostrado que contribuyen a un aumento de la supervivencia libre de eventos y de la supervivencia global.³

Dentro de las aplicaciones fundamentales de los anticuerpos monoclonales se citan:⁴

1. Identificación de marcadores fenotípicos, fundamento de la clasificación de los leucocitos y en la precisión de sus funciones
2. Inmunodiagnóstico de antígenos o anticuerpos particulares
3. Diagnóstico in vivo con el uso de imágenes
4. Tratamiento.

Mecanismos de acción:⁴

- Neutralización de la actividad celular por interferencia con una función específica
- Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- Citotoxicidad mediada por la activación del complemento
- Induciendo apoptosis
- Vehículo para la entrada a la célula de sustancias citotóxicas.

La evolución de los anticuerpos monoclonales ha pasado por diferentes etapas que han contribuido a disminuir la inmunogenicidad y a aumentar la efectividad:^{3,4}

- Anticuerpo monoclonal murino: de origen no humano, vida media corta, ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y respuesta inmune del paciente frente al anticuerpo (terminación omab)
- Anticuerpo monoclonal quimérico: es una molécula artificial cuyas regiones variables, encargadas del reconocimiento antigénico, proceden de un anticuerpo murino y sus regiones constantes provienen de una inmunoglobulina humana. Estos anticuerpos quiméricos reconocen, de forma específica, la diana reconocida por el anticuerpo murino original, pueden mediar funciones efectoras de manera más eficiente y son mejor tolerados; sin embargo, aún son capaces de inducir la respuesta anticuerpo/anti inmunoglobulina quimérica (terminación ximab)
- Anticuerpo monoclonal humanizado: presentan inmunogenicidad residual debido a epítopes presentes en el idiotipo, la inserción de regiones hipervariables humanas puede provocar disminución en la afinidad e, incluso, la pérdida de la eficacia terapéutica.
- Anticuerpo monoclonal humano: totalmente humanos.

Muchos anticuerpos monoclonales opsonizan la célula tumoral y ponen en marcha funciones efectoras clásicas que dependen de la interacción de su región Fc con diferentes elementos celulares o humorales de la inmunidad innata. Entre ellos se incluyen la citotoxicidad dependiente de complemento y la activación de células del sistema inmunitario que expresan receptores para la región Fc.¹

Otros anticuerpos tienen mecanismos de acción adicionales relacionados con la naturaleza de la diana y su capacidad de intervenir o activar una determinada vía de señalización.¹

Parte del efecto antitumoral de algunos de ellos se debe a la activación de un mecanismo de muerte celular directa, independiente de las caspasas, como consecuencia del entrecruzamiento de moléculas del antígeno diana en la superficie de la célula tumoral, lo que pone en marcha una cascada intracelular de señalización, como sucede con los anti-CD20.^{5,6}

Los anticuerpos monoclonales pueden unirse, genéticamente o mediante conjugación química, a diferentes moléculas que incluyen radioisótopos, fármacos citotóxicos, toxinas y citosinas, todos con el objetivo final de lograr la acumulación selectiva del agente en la célula tumoral.⁵

-Radioinmunoconjugados: los isótopos que se emplean con este fin son Iodo131, Itrio90. Ellos emiten partículas que alcanzan una distancia de varios cuerpos celulares, con lo que se obtiene un efecto citotóxico sobre las células vecinas.⁵

-Fármaco-Ac: dentro de los agentes citotóxicos más utilizados se encuentran los que interfieren en la función de los micro túbulos, esenciales para el proceso de mitosis y el tráfico intracelular de vesículas y proteínas. La conjugación química de estos medicamentos con el anticuerpo hace que disminuyan sus efectos tóxicos sistémicos y se favorezca su acumulación en la célula tumoral. Estas moléculas no son activas cuando se encuentran conjugadas al anticuerpo monoclonal, solo cuando el complejo es internalizado y procesado en la célula diana el fármaco ejerce su efecto citotóxico.³

-Anticuerpos biespecíficos: son moléculas no naturales que poseen dos sitios de unión al antígeno con especificidades diferentes y que suelen reconocer un antígeno expresado en la célula tumoral y una molécula estimuladora en una célula efectora del sistema inmune. Las moléculas efectoras más empleadas son el complejo CD3 del linfocito T y receptores de la región Fc.¹

-Receptores de Ag quiméricos: esta estrategia se ha empleado para redirigir células efectoras hacia el tumor y consiste en su modificación génica ex vivo para la expresión de receptores quiméricos de antígeno (CAR), que son proteínas de fusión formadas por un dominio de reconocimiento, normalmente un fragmento de anticuerpo, unido a las porciones transmembrana e intracelular de una molécula con capacidad de transducir la señal.⁷

La terapia adoptiva de células T se basa en la obtención y la re infusión de linfocitos T para tratar pacientes con cáncer.

Actualmente es posible modificar células T de pacientes para que expresen receptores de superficie que reconozcan una gran variedad de antígenos tumorales. Estas células T modificadas genéticamente pueden expandirse en el laboratorio, de modo que se genera un gran número de ellas, específicas de tumor, en un corto período de tiempo. Las dos principales estrategias para redirigir la especificidad de las células T son la introducción de receptores de células T (TCR) exógenos y la introducción de receptores quiméricos de antígeno.⁸ Los CAR son receptores quiméricos de antígeno (parte Ac y parte TCR) que pueden reconocer cualquier antígeno en su conformación nativa. Generalmente

contienen tres módulos: una parte extracelular que incluye el dominio de reconocimiento antigénico, un módulo transmembrana que ancla la molécula a la membrana celular y un dominio intracelular que transmite la señal de activación.⁹

-Enfermedades hematológicas: los CAR específicos para enfermedades hematológicas han sido los primeros en ser probados en ensayos clínicos, probablemente debido al gran número de antígenos de superficie conocidos para los tumores hematológicos, la facilidad de obtener muestras tumorales y la preferencia natural de las células T por llegar a los órganos hematológicos.⁹

En el caso de las neoplasias del linaje B uno de los antígenos diana más utilizado es el CD19. Este tiene una expresión restringida a las células B, no se expresa en el resto de los tejidos, no existe forma soluble que vaya a la circulación y está ampliamente expresado en las células tumorales que derivan del linaje de células B, incluidas la mayoría de las leucemias y de los linfomas. El CD20 también es otro antígeno diana prometedor para este tipo de neoplasias.¹⁰⁻¹²

Entre todos los estudios clínicos de fase I y II que se han llevado a cabo el autor considera que tienen particular relevancia los realizados en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). La mayoría de ellos se han realizado con pacientes que no han respondido o que son refractarios a las terapias convencionales, incluidos pacientes con recaídas postrasplante de progenitores hematopoyéticos y con un pronóstico muy poco esperanzador.^{13,14}

Los datos publicados señalan alrededor de un 70% de recuperación sin recaídas (seguimiento de entre 68 días y 24 meses, en dependencia del estudio clínico y de la construcción del CAR), aunque algunos artículos publicados en los que se evalúan, de manera independiente, los pacientes con LLA y LLC muestran una eficacia del 90% para la remisión completa en el caso de la LLA, con una probabilidad de no recaída de un 73%, y para la LLC un 23% de respuestas completas y un 23% de respuestas parciales, de nuevo en pacientes en quienes las terapias convencionales no habían conseguido resolver la enfermedad.^{11,12}

-Ac Mo antiangiogénicos: el primero de este tipo fue aprobado en 2011 (bevacizumab), captura el factor de crecimiento endotelial vascular producido por la célula tumoral y estromal, impide la unión a sus receptores en las células endoteliales e inhibe su proliferación y la formación de nuevos vasos.¹

-Ac Mo inmunoestimuladores: estos anticuerpos interrelacionan con receptores de células efectoras implicados en el control de la respuesta inmune con el resultado de una amplificación de la respuesta específica frente al tumor. Estos receptores pueden ser tanto activadores como inhibidores y, por tanto, la actividad del anticuerpo puede ser reproducir el efecto del ligando (agonista) o bloquear su unión (antagonista).³

Vacunas antitumorales

Las propiedades de los componentes del sistema inmune han permitido el desarrollo de numerosas estrategias terapéuticas con el objetivo de potenciar la respuesta inmunológica para que sean posibles el reconocimiento y la destrucción de tumores.¹

A semejanza de la vacunación clásica contra microorganismos, la administración de antígenos tumorales (células, lisados, péptidos, ARNm, etc.) en forma inmunógena abre la posibilidad del tratamiento del cáncer de una manera específica y altamente especializada.¹⁵

Las células dendríticas son las encargadas de efectuar la respuesta inmunitaria y, bajo las condiciones adecuadas de estimulación, generan respuestas citotóxicas efectivas. En combinación con antígenos tumorales estas células actuarían como adyuvantes naturales en la generación de una respuesta antitumoral. El futuro de la inmunoterapia basada en las vacunas antitumorales y las células dendríticas pasa por incorporar los descubrimientos que se realizan en este campo en la práctica clínica y por la combinación de tratamientos que incluyan el control de diversas vías supresoras.¹⁶

La inducción de tolerancia contra antígenos tumorales que aparecen de novo, o bien que no son accesibles a la respuesta inmune, es uno de los mecanismos utilizados por las células tumorales para evadir la respuesta del sistema. Por consiguiente, la administración de antígenos tumorales en forma inmunógena, que se consigue con adyuvantes sintéticos o naturales, representa un campo en expansión para el tratamiento de tumores.¹⁵⁻¹⁷

En muchos casos, a pesar de la aparición de los antígenos tumorales, el sistema inmunitario no es capaz de eliminar el tumor. Este crea un ambiente inmunosupresor mediante la secreción de citocinas antiinflamatorias que provoca la expansión de linfocitos T reguladores, la ausencia o la modulación en la expresión de moléculas HLA-I o HLA-II implicadas en la presentación de antígeno o la expresión de receptores inhibidores de la respuesta inmunitaria, como es la molécula PD-L1, altamente implicada en inhibir respuestas citotóxicas.^{16,17}

Se considera que, en conjunto, todos estos mecanismos inhibidores hacen que la presentación de antígenos tumorales se produzca sin la estimulación necesaria para la inducción de una respuesta inmunógena eficaz con actividad citotóxica. La identificación de antígenos tumorales, la posibilidad de expandir in vitro cultivos de células tumorales, así como una mayor comprensión de los mecanismos y los elementos que regulan y participan en la respuesta inmunológica, ofrecen unas estrategias terapéuticas innovadoras, altamente específicas y personalizadas para el control del crecimiento tumoral.

Oportunidades terapéuticas

La disponibilidad de antígenos tumorales, así como de anticuerpos monoclonales para bloquear las moléculas inhibitoras que expresan los tumores, ha supuesto un gran avance en el campo de la Oncología al ofrecer la posibilidad de ser utilizados, al igual que se ha realizado con éxito en la vacunación clásica contra microorganismos infecciosos y como vacunas terapéuticas para el tratamiento de tumores.¹

La manera en que estos antígenos son administrados y su combinación con agentes estimuladores de la respuesta inmunitaria pueden determinar la generación de respuestas antitumorales efectivas y duraderas.¹

Uno de los aspectos más destacados de este tipo de aproximaciones terapéuticas es su alta especificidad de antígeno (tumoral), lo que se traduce en una disminución relevante de los efectos secundarios; sin embargo, el éxito de la vacunación contra microorganismos se consigue cuando las vacunas se aplican en un contexto de profilaxis, mientras que son inefectivas cuando la infección ya está establecida y, por analogía, la vacunación en cáncer se realiza cuando el tumor ya está establecido, por lo que es más complicado eliminarlo.^{18,19}

Según los autores uno de los aspectos principales en la vacunación en cáncer es la selección adecuada de los antígenos que serán dianas terapéuticas. La selección de un único antígeno sería insuficiente en la mayoría de los tumores para la generación de una buena respuesta debido a su heterogeneidad en un mismo paciente y a la aparición de variantes mutacionales durante la propia evolución de la enfermedad.

La identificación de antígenos tumorales comunes en diferentes pacientes ofrece la posibilidad de utilizar péptidos inmunógenos (aunque la mayoría de las veces su selección se ha basado en que son inmunodominantes) sintéticos como fuente de antígenos tumorales.¹⁹

La limitación de los péptidos es la restricción alélica de las moléculas de histocompatibilidad que los hace aplicables a un grupo seleccionado de pacientes. Otro de los aspectos desfavorables en la utilización de péptidos es que, a menudo, los tumores desarrollan mecanismos de modulación de estos antígenos, lo que hace que la respuesta inmunitaria contra ese antígeno en concreto sea ineficiente. Una alternativa a los péptidos es la utilización de un lisado tumoral como fuente de antígenos.¹⁸

Mediante esta estrategia se pretende administrar la totalidad de antígenos que componen el tumor y que, por tanto, podrían incluir antígenos inmunógenos no conocidos o poco inmunodominantes que generarían una respuesta inmunitaria adecuada. La accesibilidad al tumor, la obtención de un volumen tumoral suficiente y la limitación de dosis representan restricciones muy importantes para la utilización de lisados tumorales como fuente de antígenos.²⁰

Una alternativa al lisado tumoral es el uso de líneas tumorales establecidas *in vitro*. En este sentido pueden utilizarse líneas establecidas del propio paciente (autólogas) o de otros pacientes con el mismo tumor (heterólogas). Mediante esta aproximación terapéutica se dispondría, en principio, de una fuente inagotable y reproducible de antígenos; sin embargo, la utilización de un procedimiento autólogo estaría sujeta al crecimiento de las células en cultivo que, en algunas ocasiones, es muy lento, y a la evolución del tumor, que en casos avanzados hace inviable esta aproximación.²⁰

La utilización de un sistema heterólogo asegura la disponibilidad de células o antígenos y posibilita la administración de la vacuna en el momento en que se considere necesario, sin necesidad de esperar al establecimiento y el crecimiento de la línea. Otro aspecto a destacar es que esta aproximación permite estandarizar la vacuna en un único lote.¹⁸

Las vacunas heterólogas se basan en la presencia de antígenos comunes a un mismo tipo de tumor que se expresan de manera constante en diferentes individuos. Tanto las líneas autólogas como las heterólogas pueden ser

administradas con adyuvantes, tanto en forma de lisado como en células completas. En ambos casos es necesaria una etapa de inactivación del crecimiento de las células y la esterilización del producto a inyectar, que se consigue mediante irradiación. Se ha demostrado que la administración de células enteras es un procedimiento más inmunógeno y, especialmente en el contexto heterólogo, también intervienen mecanismos de reconocimiento alogénico que favorecen las respuestas antitumorales. La coadministración de adyuvantes conjuntamente con las células tumorales es recomendable para que estos productos sean más inmunógenos y rompan la tolerancia inmunitaria contra el tumor.²¹

Las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno más potentes del sistema inmunitario y, debido a las propiedades funcionales y a la posibilidad de su generación en condiciones adecuadas para su administración en humanos, se han utilizado como adyuvantes naturales en la vacunación antitumoral.²²

Las células dendríticas están implicadas en la generación de respuestas inmunógenas cuando estimuladas de manera apropiada generan linfocitos T citotóxicos, expanden clones de linfocitos específicos de antígeno y rompen el estado de tolerancia. Aunque las células dendríticas son una población heterogénea de células, la mayoría de los estudios en que se han utilizado lo hacen a partir de los precursores monocitoides en sangre periférica o precursores hematopoyéticos CD34+. A pesar de las dificultades técnicas y de la limitación en el número de células obtenidas, se han realizado estudios con células dendríticas primarias circulantes que han demostrado la potencia de estas células y el relevante papel que pueden tener en la terapia antitumoral.²²⁻²⁴

Inmunoterapia con células dendríticas

Las células dendríticas se han utilizado como adyuvantes naturales en la inducción de respuestas antitumorales.

Debido a sus propiedades inmunoestimuladoras, sobre todo la producción de citocinas del tipo de la interleucina (IL) 12, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-1 β y la expresión de moléculas coestimuladoras están implicadas en la generación de respuestas de tipo Th1, Th17 y citotóxicas. Desde el primer estudio, publicado en el año 1996, en que se demostró la seguridad de la aplicación en cuatro pacientes afectados de linfoma folicular B y se destacó la respuesta clínica (remisión completa), hasta la actualidad se han incluido más de 3 000 pacientes con melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata y glioma.^{25,26}

Todos estos estudios permiten afirmar que la aplicación de células dendríticas es segura, sin efectos adversos graves, y con una tasa de respuesta en torno al 20%, aunque el dato más importante es que los pacientes respondedores son de larga duración. Las células dendríticas pueden incubarse con péptidos sintéticos diseñados para su unión a las moléculas de histocompatibilidad de clase I o de clase II o bien con lisados tumorales, células completas autólogas o heterólogas y lisados tumorales.

A pesar de que la aplicación de células dendríticas en pacientes ha demostrado su absoluta seguridad y la ausencia de efectos secundarios graves, en teoría cabe la

posibilidad de inducir procesos de autoinmunidad cuando se utilizan lisados tumorales debido a la administración de autoantígenos en condiciones inmunógenas.²²⁻²⁶

En la actualidad está totalmente aceptada la necesidad de madurar (activación) las células dendríticas antes de su inyección en pacientes con tumores. Mediante esta maduración se consigue aumentar la inmunogenicidad de las células dendríticas y potenciar su capacidad presentadora de antígeno; se utilizan citocinas proinflamatorias del tipo TNF- α , IL-6, IL-1 β e interferón (IFN) de tipo 1, CD40L y prostaglandina E2 para aumentar la movilidad y la migración hacia los ganglios linfáticos. Con la reciente introducción de ligandos de TLR (Toll-like receptors), en especial TLR4 y TLR3 (Poly I:C), en grado clínico en la preparación de las células dendríticas se ha conseguido aumentar la producción de IL-12p70, citocina implicada en la inducción de células citotóxicas y de respuestas de tipo Th1. La combinación de adyuvantes ofrece también la posibilidad de aumentar la inmunogenicidad y la producción de citocinas por parte de las células dendríticas.²⁵

Poder utilizar células dendríticas circulantes abre una posibilidad terapéutica alternativa al emplear células con propiedades en la presentación de antígeno y la secreción de citocinas muy particulares. Se han utilizado células dendríticas a partir de precursores CD34+.²²

Un reciente estudio ha demostrado la potencia de las células dendríticas plasmocitoides en la inducción de respuesta antitumoral en pacientes con melanoma metastásico, incluso con dosis muy bajas.²⁶

La propiedad de estas células en la secreción de IFN de tipo I constituye una de sus características principales y, posiblemente, tenga alguna incidencia en la expansión de linfocitos NK y CD8 citotóxicos.²⁷⁻³⁰

La diversidad de estudios, protocolos, estímulos madurativos, tipos de tumores tratados, fuentes de antígenos y tipos de células dendríticas y la ausencia de estudios comparativos hacen que la inmunoterapia con células dendríticas requiera optimización y que se organicen grupos de estudio para la unificación de protocolos.

CONCLUSIONES

En la actualidad existen claras evidencias de que el sistema inmune es capaz de controlar y destruir tumores. El fenómeno de la inmunovigilancia, descrito hace muchos años, se considera una realidad irrefutable y una oportunidad de inigualable utilidad en la lucha contra el cáncer. El efecto de la inmunoterapia no es inmediato; sin embargo, una vez desarrollado, puede ofrecer una respuesta sostenida que no tiene precedentes en otras modalidades terapéuticas: mientras que otros medicamentos tienen una respuesta corta, estos medicamentos producen control a largo plazo. En la Especialidad de Oncología la combinación de las terapias clásicas con la inmunoterapia y otros tipos de terapia diana molecular ha demostrado ser muy beneficiosa en términos de supervivencia y calidad de vida, con una significativa reducción de las toxicidades. La inclusión de los anticuerpos monoclonales en el manejo de los síndromes linfoproliferativos

crónicos ha motivado que exista un antes y un después de la era de la inmunoquimioterapia. La reciente incorporación de los anticuerpos inmunoestimuladores pudiera constituir la segunda revolución de la medicina protagonizada por los anticuerpos monoclonales. En opinión de los autores existen dos importantes retos para la ciencia en este campo, uno relacionado con la resistencia a los medicamentos y el otro con el microambiente tumoral, el que se sabe es inmunosupresor por excelencia y favorece la tolerancia inmunitaria con respecto al tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheson Bruce D, Ansell S, Schwartz L, Gordon Leon I, Advani R, Jacense HA, Hoos A, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 Nov; 128(21):2489-96. Doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528.
2. Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2 targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol*. 2014 Feb; 15(2):e5868. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70477-7.
3. Meyer S, Leusen JH, Boross P. Regulation of complement and modulation of its activity in monoclonal antibody therapy of cancer. *MABs*. 2014 Oct; 6(5):1133-44. Doi: 10.4161/mabs.29670.
4. Espinosa EE, Rodríguez LG, Izquierdo L, Cabrera D, Hernández C, Espinosa E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. *Rev Cubana Hematol Inmunología Hemoter* [Internet]. 2010 [citado 8 Ene 2017]; 26(1): [aprox. 12p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300002&lng=es
5. Ayed AO, Chang LJ, Moreb JS. Immunotherapy for multiple myeloma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Dic; 96(3): 399-412. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.06.006.
6. Wolchok JD, Chan TA. Cancer: antitumour immunity gets a boost. *Nature*. 2014 Nov; 515(1528):496-8. Doi: 10.1038/515496a.
7. Garfall AL, Maus MV, Hwang W-T, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Sep; 373: 1040-47. Doi: 10.1056/NEJMoa1504542.
8. Chekmasova AA, Horton HM, Garrett TE, et al. A novel and highly potent CAR T cell drug product for treatment of BCMA-expressing hematological malignancies. *Blood* [Internet]. 2015 [citado 15 Ene 2017]; 126:3094. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3094?sso-checked=true>
9. Chmielewski M, Hombach AA, Abken H. Antigen-specific T-cell activation independently of the MHC: chimeric antigen receptor-redirected T cells. *Front Immunol*. 2013 Nov; 4:371. Doi: 10.3389/fimmu.2013.00371.
10. Cieri N, Mastaglio S, Oliveira G, Casucci M, Bondanza A, Bonini C. Adoptive immunotherapy with genetically modified lymphocytes in allogeneic stem cell transplantation. *Immunol Rev*. 2014 Ene; 257(1):165-80. Doi: 10.1111/imr.12130.
11. Gill S, June CH. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol Rev*. 2015 Ene; 263(1):68-89. Doi: 10.1111/imr.12243.
12. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014

- [citado 15 Ene 2017]; 371:1507-17. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407222#t=article>
13. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2013 Mar; 5(177):177ra38. Doi: 10.1126/scitranslmed.3005930.
 14. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose escalation trial. *Lancet*. 2015 Feb; 385(9967):517-28. Doi: 10.1016/S0140-6736.
 15. Stroncek D, Melief C, Castiello L, Cesano A, Cheever M, Civini S, et al. Highlights of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). 27th Annual Meeting. *J Immunother Cancer*. 2013 May; 1:4. Doi: 10.1186/2051-1426-1-4.
 16. Leone P, Shin EC, Perosa F, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Ago; 105(16):1172-87. Doi: 10.1093/jnci/djt184.
 17. Tel J, Aarntzen EH, Baba T, Schreibelt G, Schulte BM, Benítez-Ribas D, et al. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer Res*. 2013 Feb; 73(3):1063-75. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2583.
 18. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013 Sep; 501(7467):338-45. Doi: 10.1038/nature12625.
 19. Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F, Roederer M, Lugli E. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol*. 2013 Nov; 43(11):2797-809. Doi: 10.1002/eji.201343751.
 20. Yee C. The use of endogenous T cells for adoptive transfer. *Immunol Rev*. 2014 Ene; 257(1):250-63. Doi: 10.1111/imr.12134.
 21. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science*. 2014 May; 344(6184):641-5. Doi: 10.1126/science.1251102.
 22. Aporta A, Catalán E, Galán-Malo P, Ramírez-Labrada A, Pérez M, Azaceta G, et al. Granulysin induces apoptotic cell death and cleavage of the autophagy regulator Atg5 in human hematological tumors. *Biochem Pharmacol*. 2014 Feb; 87(3):410-23. Doi: 10.1016/j.bcp.2013.11.004.
 23. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Ene; 11(1):12-23. Doi: 10.1038/nrclinonc.2013.197.
 24. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma—current state and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Oct; 11(10):585-96. Doi: 10.1038/nrclinonc.2014.137.
 25. Dalia S, Shao H, Sagatys E, Cualing H, Sokol L. Dendritic cell and histiocytic neoplasms: biology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control*. 2014 Oct; 21(4):290-300. Doi: 10.1177/107327481402100405.
 26. Go H, Jeon YK, Huh J, Choi SJ, Choi YD, Cha HJ, et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014 Ago; 65(2):261-272. Doi: 10.1111/his.12416.
 27. Wenlong Zhang. CART-cell therapy: opportunities and challenges. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 [citado 15 Ene 2017]; 8(3):[aprox. 3p.]. Disponible en:
<https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt.15.129>

28. Dosani T, Carlsten M, Maric I, Landgren O. The cellular immune system in myelomagenesis: NK cells and T cells in the development of myeloma and their uses in immunotherapies. *Blood Cancer J.* 2015 Abr;5:e306. Doi: 10.1038/bcj.2015.32.
29. Wihilding LM, Mater J. ErbB-targeted CAR-T cell immunotherapy of cancer. *Immunotherapy.* 2015;7(3):229-241. Doi: 10.2217/imt.14.120.
30. Mayor M, Zeltsman M, McGee E, Adusumilli P. A regional approach for CAR T cell therapy for mesothelioma: from mouse models to clinical trial. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 May [citado 15 Ene 2017];8(5):[aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt-2016-0008>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 16-7-2017

Aprobado: 7-12-2017

Dumeivy García Sánchez. Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto". Calle 39 # 3602 e/ 36 y 38. Cienfuegos, Cuba. Código Postal: 55100 Teléfono: (53)43513051
dumeivygs@hosped.cfg.sld.cu