

Participación de los linfocitos T reguladores en el cáncer de ovario

Involvement of regulatory T cells in ovarian cancer

MSc. Carlos Agustín Villegas Valverde, Dra. C. María del Carmen Arango Prado

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los linfocitos T Reguladores (Treg) son una subpoblación de células linfoides cuya función es la regulación del sistema inmune. Estas células tienen funciones supresoras que intervienen en la evolución y control de los tumores malignos. En el cáncer de ovario se ha evidenciado un incremento de las Treg en microambiente del tumor y en circulación sistémica. El objetivo de este trabajo es actualizar los conocimientos relacionados con la participación del sistema inmune en el cáncer de ovario. Se empleó la revisión documental, a través de buscadores de información disponibles en Hinari. El incremento de los linfocitos Treg, en el microambiente del tumor y a nivel sistémico, constituye uno de los mecanismos que le permiten al tumor evadir la respuesta inmune. Este mecanismo no tiene la misma repercusión en todos los tumores, sin embargo, en el cáncer de ovario su existencia sí determina el avance de la enfermedad. Las Treg inhiben a las células efectoras por mecanismos dependientes del contacto célula-célula y por la liberación de citoquinas como la interleucina 10 y factor transformador del crecimiento beta. El resultado de este incremento es que contribuye a desencadenar los mecanismos de tolerancia a la acción del sistema inmune, asociándose por ende a parámetros de mal pronóstico. Existen evidencias científicas sobre la participación de los linfocitos Treg en el cáncer de ovario, que han permitido comprender la repercusión que ejercen en las manifestaciones clínicas y pronóstico de esta enfermedad, proponiendo nuevos y atractivos blancos terapéuticos que mejorarán el curso de esta.

Palabras clave: cáncer de ovario, células T reguladoras, respuesta inmune, inmunoterapia.

ABSTRACT

Regulatory T cells (Treg) lymphocytes are a subpopulation of lymphoid cells whose function is the regulation of the immune system. These cells have suppressor functions involved in the development and monitoring of malignancies. In ovarian cancer, an increase of Treg in tumor microenvironment and systemic circulation has been shown. The objective of this paper is to update the knowledge related to immune system involvement in ovarian cancer. Document review was used, through information search engines available on Hinari. The increase of Treg lymphocytes in the tumor microenvironment and systemic level is one of the mechanisms allowing the tumor to evade the immune response. This mechanism does not have the same impact in all tumors, however, ovarian cancer itself determines the existence of the disease progress. The Treg cells inhibit effector cells by mechanisms dependent on cell-cell contact and the release of cytokines such as interleukin-10 and beta transforming growth factor. The result of this increase is helping to trigger the tolerance mechanisms to the immune system action, thereby associating with poor prognostic parameters. There is scientific evidence on the involvement of Treg lymphocytes in ovarian cancer, which have allowed the understanding the impact they have on this disease clinical features and prognosis, offering attractive new therapeutic targets that will improve this disease course.

Key words: ovarian cancer, regulatory T cells, immune response, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

La subpoblación de linfocitos T que expresan el fenotipo CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, son usualmente denominados linfocitos T reguladores (Treg), debido a la función de regulación de la respuesta inmune, y en particular su capacidad para inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T efectores. Estas funciones se realizan a través de múltiples mecanismos, entre los que se destacan: la supresión por contacto célula a célula, los cambios de patrones de citoquinas y la redistribución de subpoblaciones linfocitarias. Los linfocitos Treg son los responsables de mantener la tolerancia periférica evitando procesos de autoinmunidad y controlando la extensión e intensidad de la respuesta contra agentes infecciosos. En el contexto de la inmunobiología del cáncer, se han reunido suficientes evidencias de que el incremento y reclutamiento de estos linfocitos reguladores, es un importante mecanismo inmunosupresor que utilizan algunos tumores para evadir la respuesta inmune efectiva contra ellos. En específico en el cáncer de ovario el incremento del infiltrado de células Treg a nivel del tumor, en el líquido ascítico, y en la circulación sistémica, se ha relacionado con la evolución desfavorable de la enfermedad; por lo cual el estudio de las células Treg y su influencia en la interacción tumor-sistema inmune es un tema de gran importancia en la actualidad, con implicaciones en el pronóstico y en el diseño de estrategias terapéuticas futuras.¹

MÉTODOS

Se emplearon métodos como la revisión documental y bibliográfica centradas en las temáticas relacionadas con el cáncer de ovario, sistema inmune, linfocitos Treg e

inmunoterapias, así como otros de interés por parte del autor; el histórico-lógico, que posibilitó una utilización crítica y productiva de las teorías, fundamentos y modelos conceptuales de los autores consultados. Los métodos de análisis y síntesis se utilizaron durante toda la revisión. Se realizó la contrastación de los criterios de los diferentes autores.

SISTEMA INMUNE Y CÁNCER

Las investigaciones sobre la participación del sistema inmune (SI) en el desarrollo del cáncer datan de la segunda mitad del XIX, cuando en 1863 Rudolf Virchow planteó que en los sitios de inflamación la presencia de un infiltrado linforreticular era sugestivo del inicio del cáncer.² Este postulado, aunque adelantado a su tiempo, quedó en el olvido hasta la actualidad donde ha resurgido, la "teoría de la inflamación" como una de las más completas para explicar la participación del sistema inmune en el desarrollo del cáncer.³ En 1893, William Coley, un cirujano de New York, utilizó bacterias vivas para tratar el cáncer y posteriormente en 1900, Paul Ehrlich planteó que en el cuerpo existían moléculas que eran capaces de reconocer y destruir tumores. En este último aporte se fundamenta la hipótesis de la "vigilancia inmunológica" postulada por Sir Macfarlane, Burnet y Lewis Thomas a mediados del siglo XX.⁴⁻⁶

Desde ese momento y hasta la actualidad, se han postulado varias teorías que explicaban el funcionamiento del sistema inmune: selección clonal, tolerancia dominante, modelo del peligro,⁷ así como los nuevos paradigmas, entre ellas la teoría de sistemas complejos. Dichas teorías desde sus perspectivas, han contribuido a crear interpretaciones (que han devenido en teorías a su vez) del rol de sistema inmune en el desarrollo de tumores malignos, entre las que se encuentran:⁵⁻⁹

- La vigilancia inmunológica. En esencia propone que el SI reconoce y elimina clones de células neoplásicas que aparecen en el organismo, a partir del reconocimiento de antígenos del tumores.⁴

- La inmunoedición del tumor. Propuesta por *Schreiber* y otros,⁹ donde el proceso de oncogénesis transita por tres etapas en su relación con el SI: una primera de eliminación donde el SI identifica y elimina las células neoplásicas (extrapola los postulados de la "vigilancia inmunológica"); una segunda de equilibrio, la cual es crucial en el desarrollo del tumor pues aquí, la presión selectiva del SI sobre las células cancerosas provoca que estas últimas, adquieran nuevas propiedades y remodelen sus moléculas de superficie, modificando a su beneficio, las funciones de este sistema de defensa del organismo. La última de escape, como su nombre lo indica, el tumor adquiere competencias que evade la acción homeostática que el SI ejerce sobre el cáncer (coincide con la progresión del tumor).^{9,10}

- Teoría de la inflamación. Postula que un microambiente inflamatorio crónico propicia el desarrollo de células del tumor ya que los mediadores de este tipo de inflamación inducen factores y genes que intervienen en la oncogénesis.^{4,8}

Lo antes expuesto está sustentado en múltiples experimentos y tiene su sustrato material en un conjunto de sustancias solubles como las citoquinas pro y antiinflamatorias, las quimiocinas secretadas por el tumor y las moléculas de superficie de las células neoplásicas que provocan su tolerancia por el SI. En este sentido el SI reacciona hacia la respuesta o la tolerancia antígeno específica,

gracias a una fina interacción entre el microambiente y las células del tumor, lo que decidirá la evolución del tumor.⁸⁻¹²

El cáncer transita por varias fases: de crecimiento *in situ*, invasión, extravasación y metástasis. Durante esas fases, las células de los tumores interactúan con su microambiente y son influenciadas por señales que provienen del estroma, del endotelio vascular y del sistema inmune. En este contexto, los tumores sólidos están infiltrados por diferentes tipos celulares, como linfocitos, macrófagos y mastocitos. Generalmente se ha asociado a los macrófagos con la producción de factores relacionados con la inflamación crónica y la progresión del tumor, mientras que el infiltrado de subpoblaciones de linfocitos B y T citotóxicos, "células asesinas naturales" (NK/del inglés *Natural Killer*) y células dendríticas maduras (CD) se ha relacionado con el control de la enfermedad y mejor pronóstico en muchos tipos de cáncer como melanoma, mama, ovario, linfoma no Hodgkin, cáncer de cuello uterino, carcinoma urotelial, y carcinoma de colon. El SI se encuentra íntimamente relacionado con el desarrollo del tumor, a través del papel protector ejercido por ciertas poblaciones celulares o la promoción del tumor ejercida por otras poblaciones.¹³

Entre las células con función inhibitoria dentro del microambiente inflamatorio del tumor, se encuentran: los linfocitos Treg, las células dendríticas inmaduras, las plasmocitoides, las células supresoras de origen mieloide, los macrófagos asociados a tumores tipo 2 (M2), así como los neutrófilos Tipo 2 (N2).^{9,12}

Linfocitos T reguladores

Con el advenimiento de la "teoría de la tolerancia dominante" se logra comprender que el proceso de tolerancia inmunológica es activo y persiste después en la vida posnatal, este tiene como sustrato material, fundamentalmente, en los linfocitos T reguladores. La tolerancia evita la aparición de respuestas inmunes contra antígenos propios de tipo dañina y por ende, las enfermedades autoinmunes, pero también pudieran influir negativamente en el reconocimiento y destrucción de las células malignas.

Los linfocitos T reguladores con fenotipo CD4⁺ CD25⁺ (Treg) fueron identificados por *Sakaguchi* y otros como un subtipo natural de linfocitos T CD4⁺ (aproximadamente 5-10 % de los linfocitos T presentes en sangre periférica) que constitutivamente expresan la molécula CD25 y que suprimen respuestas de linfocitos T efectoras (CD4⁺ y CD8⁺) *in vivo*.¹⁴

Dentro de las Treg existen subtipos o variedades fenotípicas que han podido ser mejor caracterizadas gracias al descubrimiento de un factor de transcripción, el *forkhead box P3* (Foxp3), este factor ha dividido estas células en dos grupos Foxp3⁺ y Foxp3⁻. Las Foxp3⁺ existen en dos fenotipos: las inducibles (iTreg) y las naturales (nTreg); mientras que las Foxp3⁻ son Treg1 productoras de IL-10 (Interleucina 10) predominantemente y las Th3 (T helper 3/linfocitos T cooperadores 3) productoras de TGF-β (Transforming Growth Factor- β).¹⁴⁻¹⁶

Se ha sugerido que el factor de transcripción Foxp3 representa un marcador intracelular confiable de estas células en combinación con otros marcadores como el CD152 o CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4/ Antígeno 4 Asociado a Linfocitos T Citotóxicos), el receptor de TNF (Factor de necrosis del tumor) inducido por glucocorticoides (GITR), el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). Estudios utilizando microarreglos de genes identificaron la expresión incrementada de transcritos para galectina-1 y galectina-10 en la superficie de células T reguladoras. El estudio de la funcionalidad de galectinas-1 y -10 en estas

células reveló la capacidad de estas lectinas de mediar la actividad inmunosupresora de células T regulatorias.¹³⁻¹⁷

Las células Treg inducen tolerancia antígeno específica, a través del reconocimiento antigénico por receptor clonotípico de células T (TCR), por mecanismos dependientes del contacto célula-célula y/o por liberación de factores solubles.¹⁴ Los mecanismos propuestos para inmunosuprimir son múltiples, y se han dividido siguiendo criterios relacionados con el proceso fisiológico o patológico en el que estén involucrados. Por ejemplo, a nivel de la mucosa la liberación de IL-10 tiene vital importancia en la tolerancia oral, mientras que en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune predominan los mecanismos de contacto célula a célula a través de la función de las moléculas CTLA-4 y de la LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1/ Antígeno función asociado de linfocitos 1).¹⁵⁻¹⁷

En cáncer los mecanismos de supresión de células Treg se dividen en: *principales* (dependientes de LFA-1 y CTLA-4) y *auxiliares*. Entre los mecanismos supresores auxiliares se destacan el secuestro de IL-2, las moléculas de superficie que inducen contracción de la respuesta inmune (Galectinas, PD-1(Programmed Death 1/Muerte Programada 1), CD39, CD73, *Lymphocyte activation gene 3* /LAG-3; CD223) y los factores solubles como las granzimas, perforinas, citoquinas: IL-10 y TGF- β .¹³⁻¹⁷

Los linfocitos T reguladores en el cáncer de ovario

El cáncer de ovario de origen epitelial es la principal causa de muerte por neoplasias ginecológicas, y la quinta causa de muerte entre las relacionadas con cualquier neoplasia en la mujer.¹⁸ La rápida evolución de la enfermedad dificulta la implementación de un programa de detección precoz e implica que aproximadamente un 60 % de las pacientes sean detectadas en un estadio avanzado (III o IV) de la enfermedad. La enfermedad en los estadios avanzados cursa frecuentemente con la formación de fluido ascítico, donde las células malignas tienden a expandirse e invadir la cavidad abdominal y otros órganos. En estos casos la cirugía citoreductora es una de las opciones más viables, aunque como resultado, solo el 33 % de las pacientes alcanza los cinco años de sobrevida.^{19,20}

Durante la última década, se ha confirmado la hipótesis de que los tumores pueden modificar la inmunidad promoviendo la expansión, reclutamiento y activación de distintas poblaciones de linfocitos T reguladores. Un número incrementado de células T CD4+CD25+ Foxp3+ se encontró en pacientes con tumores de pulmón, páncreas, mama, ovario y piel, tanto en circulación como en infiltrados peri e intratumorales.¹⁴⁻¹⁷

A inicios de la primera década del siglo XXI, *Curiel* y otros suministraron información acerca del mecanismo a través del cual las células Treg suprimen respuesta inmune en tumores.¹⁹ Este autor y su equipo observaron que el número de Treg en tumores malignos de ovario y en sus derrames tipo ascitis, se correlaciona en forma directa con la malignidad y el mal pronóstico de dichos tumores.^{12,17-19}

En los estudios realizados por *Curiel* y otros¹⁹ se demostró que las células del tumor en el cáncer de ovario de origen epitelial son capaces de producir quimiocinas que garantizan el reclutamiento de células del sistema inmune con función supresora en la defensa contra tumores malignos, como lo es la CXCL-12 que recluta células dendríticas plasmocitoides y las CCL-22 que es la responsable del reclutamiento y trans migración de las células Treg, ya que estas células Treg infiltrantes de tumor expresan el CCR-4 receptor para las quimiocinas CCL-22 y CCL-17. Una producción

adicional de la CCL-22 es aportada por los macrófagos que infiltran tumor. La presencia de un infiltrado de células Treg se relaciona con la evolución de la enfermedad debido a que estas células son responsables de inducir tolerancia antigénica específica.^{8,10-11,19}

Otras investigaciones describieron un nuevo mecanismo por el cual la activación de distintos receptores tipo Toll (del Inglés *Toll Like Receptor*, TLRs), especialmente TLR-8, puede revertir las funciones de células Tregs. Estas investigaciones sugieren que los ligandos de TLR podrían actuar como potenciales drogas con el fin de anular las funciones de las células Treg.¹²

En estudios realizados por *Lucas, Wicherek* y otros²¹ se demostró que la eliminación del tumor de ovario, conlleva a la reducción del número de células Treg circulantes en sangre periférica. Además se recupera la actividad antitumoral del sistema inmune. Este trabajo aporta evidencias científicas de que el tumor de ovario facilita el reclutamiento y proliferación de células Treg no solo a nivel del tejido del tumor sino también a nivel sistémico, modificando el papel homeostático del sistema inmune desviándolo hacia un patrón tolerante ante el tumor y de forma general propiciando un estado de inmunosupresión. De lo anterior, puede derivarse que la eliminación quirúrgica del tumor por sí sola mejora la función del sistema inmune contribuyendo a eliminar posibles células residuales del tumor. La correlación estadística y la significación clínica de las células Treg con el pronóstico y evolución del cáncer de ovario es más evidente en los estadios avanzados de la enfermedad.^{19,22}

Los linfocitos Treg como blanco terapéutico en el cáncer de ovario

Controlar la inmunosupresión y revertirla, es en la actualidad una importante forma de intervención terapéutica en el cáncer, por tanto las células Treg constituyen un blanco importante dentro de los complejos mecanismos moleculares del tumor.^{6,17,23-25}

Las modalidades terapéuticas que utilizan como blanco las Treg, pueden dividirse en:

1. Encaminadas a su disminución física.
 - a. A nivel sistémico.
 - b. A nivel del microambiente del tumor.
2. Encaminadas a su inhibición funcional:
 - a. De los mecanismos de contacto célula-célula.
 - b. De los mediadores solubles liberados.

Las células Treg se han disminuido *in vivo*, con quimio y radioterapia; pero utilizando modificaciones importantes en las dosis para lograr una toxicidad más selectiva sobre células Treg. La llamada "terapia metronómica", consiste en utilizar bajas dosis de quimio o radioterapia por tiempo prolongado, por ejemplo es común el uso de bajas dosis de ciclofosfamida y fludarabina con o sin combinación de radioterapia con 200 G y de radiaciones. Se ha demostrado que el tratamiento con dosis bajas de ciclofosfamida, una droga alquilante, inhibe a las células Treg mediante la eliminación selectiva de células CD4+CD25+ en división. En este contexto, se ha demostrado que la administración de ciclofosfamida en bajas dosis en modelos preclínicos de linfoma, es capaz de regular la expresión y funcionalidad de galectina-1 con implicancias sobre su actividad inmunosupresora en células Treg.^{13,24-25} Sin embargo, otros medicamentos como la ciclosporina A en altas dosis

disminuye el desarrollo de Treg, mientras que las bajas favorecen su desarrollo selectivo.²⁶

La IL-2 es una interleucina esencial para la actividad efectora de los linfocitos T, en condiciones de incremento de Treg, los linfocitos T efectores se ven privados de IL-2, pues las Treg expresan el receptor de alta afinidad para ella, secuestrándola. A nivel de ensayo preclínico la administración de IL-2 se encamina a lograr un nuevo equilibrio homeostático, y polarizar la respuesta inmune de linfocitos T cooperadores hacia un patrón Th1, el cual favorece la eliminación de tumores y revierte la inmunosupresión inducida por tumores; esto se aplica posterior a una linfodepleción de Treg.²³

Utilizando el mecanismo de la IL-2, pero garantizando una toxicidad más selectiva sobre las Treg, se emplea la IL-2 recombinante conjugada con toxina diftérica, conocida como ONTAK o denileukin diftitox. Este medicamento disminuye las subpoblaciones de Treg y fue aprobado por la FDA para el tratamiento de Treg CD4+ CD25+ asociadas a tumores, pero en el cáncer de ovario se encuentra en fase de ensayo clínico con resultados alentadores.²⁶⁻²⁸

Otra terapia que utiliza como blanco el sistema de la IL-2 con su receptor de alta afinidad en la eliminación de las Treg, son los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de dicha IL-2: la molécula CD25. Entre estos se encuentran en ensayo clínico el daclizumab y el basiliximab.²⁶

En fases de experimentación se encuentran monoclonales, que interfieren en el tráfico de Treg hacia el tumor y al líquido ascítico en el cáncer de ovario, a través del bloqueo del CCR-4, que es el receptor de la quimiocina CCL-22, este receptor es selectivo de las Treg, por lo que estos monoclonales no solo interfieren en el reclutamiento de Treg por el tumor, al bloquear la migración quimiotáctica, sino que además elimina físicamente las células CCR-4+.^{26,27}

Como las funciones de las Treg son ejercidas por dos mecanismos: los dependientes de contacto célula-célula y la liberación de mediadores solubles, se han diseñado modalidades terapéuticas hacia ambos mecanismos. Dentro de los primeros se encuentran el bloqueo de moléculas de superficie. Actualmente se emplean anticuerpos monoclonales completamente humanos contra CTLA-4 en ensayos clínicos en melanomas con buenos resultados. En este sentido también se está ensayando en fase preclínica en ratones, anticuerpos monoclonales contra otras moléculas altamente expresadas en las Treg: el GITR, con resultados positivos favoreciendo el rechazo al tumor y anti PD-1, específicamente en cáncer de ovario, por que se demostró que estaba altamente involucrado este mecanismo, como supresor de la respuesta inmune contra el tumor.^{24,26}

Dentro de las terapéuticas encaminadas a bloquear las funciones inhibitorias de las Treg, ejercidas mediante citoquinas se encuentran: el bloqueo del TGF- β y de la IL-10. Estos mecanismos están evidenciados científicamente como importantes dentro de los mecanismos de escapes en el cáncer de ovario. En ensayo fase I/II se está utilizando un inhibidor del TGF- β , el AP 12009 y el LY2109761 bloqueador de los receptores I y II del TGF- β , con resultados alentadores.²⁶⁻²⁸

El inhibidor de la proteína p38 Proteín Kinasa Mitógeno Activada (siglas en Inglés: p38 MAPK) es un atenuador de la activación de las células Treg a través de dos mecanismos uno indirecto mediante la supresión de la liberación de IL-10 por parte de las células dendríticas, lo cual no favorece la expresión del factor Foxp3 en Treg inducidas y uno directo ya que detiene el ciclo celular de estas células por expresión

de la p27^{kip1}. Se comprobó alta efectividad pero las potenciales toxicidades de su uso sistémico han limitado esta estrategia.²⁸

CONCLUSIONES

Después de la caracterización de los linfocitos Treg por Sakaguchi en 1995, se profundizó en su participación en múltiples enfermedades. TJ Curiel fue el primero en describir su participación en el curso del cáncer de ovario en el año 2004, desde entonces se han incrementado considerablemente las publicaciones en torno a estos temas, tratando de explicar los mecanismos de acción de estas células en el origen, desarrollo y evolución de las neoplasias malignas. Cada vez son más importantes y numerosas las investigaciones en pacientes dirigidas a conocer cómo se reclutan en forma diferencial dichas células al entorno del tumor, por qué se incrementa su número en sangre a nivel sistémico y qué factores controlan la interacción entre los diferentes tipos de células reguladoras. En el cáncer de ovario las Treg incrementadas, se asocian a mal pronóstico y evolución clínica desfavorable, no es necesariamente así en otros tipos de tumores. Lo anterior refleja la complejidad de funcionamiento del sistema inmune en el cáncer, por lo que se impone la búsqueda de una adecuada estrategia inmunoterapéutica, que junto con los tratamientos estándares contribuya a mejorar los indicadores clínicos y pronósticos de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dietl J, Engel JB, Wischhusen J. The role of regulatory T cells in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:764-70.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet*. 2001;357:539-45.
3. Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat Immunol*. 2012;13:343-51.
4. Chowa MT, Möllerb A, Smytha MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(1):23-32.
5. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive Strategies that are Mediated by Tumor Cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:267-96.
6. Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, Jaffee EM. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:307-13.
7. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454.
9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer. *Science*. 2011;331:1565-70.

10. Yamaguchi T, Sakaguchi S. Regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:115--23.
11. Swann JB, Smyt MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1137-46.
12. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A. Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4+ T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor. *Immunity.* 2009;30:899-911.
13. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (Buenos Aires).* 2004;64(3):277-80.
14. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155:1151-64.
15. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *International Immunology.* 2009;10(21):1105-11.
16. Curotto MA, Lafaille JJ. Natural and Adaptive Foxp3+ Regulatory T Cells: More of the Same or a Division of Labor? *Immunity.* 2009;30.
17. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature.* 2010;10:490-500.
18. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
19. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. 2004 [consulta 2 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.nature.com/naturemedicine/10.1038/nm1093>
20. Clarke-Pearson, DL. Screening for Ovarian Cancer. *N Eng J Med.* 2009;361:170-7.
21. Wicherek L, Jozwicki W, Windorbska W, Roszkowski K, Lukaszewska E, Wisniewski M, et al. Analysis of Treg Cell Population Alterations in the Peripheral Blood of Patients Treated Surgically for Ovarian Cancer. A Preliminary Report. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:444-50.
22. Zhao X, Ye F, Chen L, Lu W, Xie X. Human epithelial ovarian carcinoma cell-derived cytokines cooperatively induce activated CD4+CD25⁺CD45RA⁺ naïve T cells to express forkhead box protein 3 and exhibit suppressive ability in vitro. *Cancer Science* 2009;100(11):2143-51.
23. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nature Rev Immunol.* 2012;12:269-81.
24. Liu Z, Tian S, Falo LD, Sakaguchi S, You Z. Therapeutic Immunity by Adoptive Tumor-primed CD4+ T-cell Transfer in Combination With In Vivo GITR Ligation. *Molecular Therapy.* 2009;17(7):1274-81.

25. Malvicini M, Puchulo G, Matar P, Mazzolini G. Inmunoterapia del cáncer. Importancia de controlar la inmunosupresión. Medicina (Buenos Aires). 2010;70(6):565-70.
26. Peng DJ, Liu R, Zou W. Regulatory T Cells in Human Ovarian Cancer. J Oncol 2012. [consulta 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jo/2012/345164/cta/>
27. Gavalas NG, Karadimou A, Dimopoulos MA, Bamias A. Immune Response in Ovarian Cancer: How Is the Immune System Involved in Prognosis and Therapy: Potential for Treatment Utilization. Clin Dev Immunol. 2010 [consulta 20 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2010/791603 /cta/>
28. Chiriva-Internati M, Mirandola L, Kast WM, Jenkins MR, Cobos E, Cannon MJ. Understanding the Cross-Talk between Ovarian Tumors and Immune Cells: Mechanisms for Effective Immunotherapies. Int Rev Immunol. 2011;30:71-86.

Recibido: 3 de octubre de 2012.
Aprobado: 18 de octubre de 2012.

Carlos Agustín Villegas Valverde. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Laboratorio de Inmunología. Departamento Estudios Básicos. Calle 29 esquina F, Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana. Telf. 838-8663. Correo electrónico: carlosvillega@infomed.sld.cu